



АССОЦИАЦИЯ
НЕЙРОХИРУРГОВ
РОССИИ

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

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

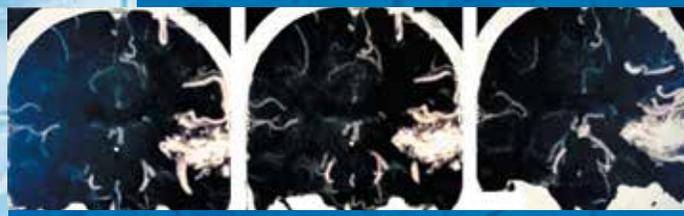
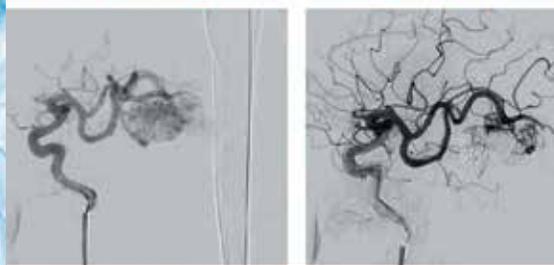
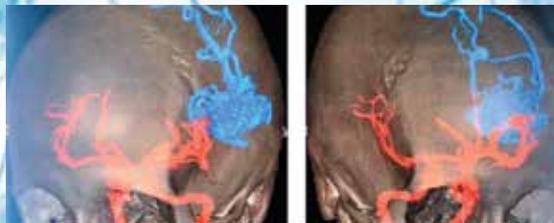
НЕЙРОХИРУРГИЯ 2024 • Том 26 • № 4

RUSSIAN JOURNAL OF NEUROSURGERY

Предоперационная
эмболизация
с использованием системы
Опух при внутричерепных
артериовенозных
мальформациях

Перкутанная
эндоскопическая
декомпрессия центральных
дегенеративных стенозов
пояснично-крестцового
отдела позвоночника

Гипертрофическая
оливарная дегенерация
в позднем периоде после
удаления кавернозных
ангиом ствола головного
мозга



NEURO

4

VOL 26
TOM 26

2024

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 базе данных Scopus, зарегистрирован в Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).



RUSSIAN JOURNAL OF NEUROSURGERY

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Цель издания – информировать специалистов о достижениях в области нейрохирургии, способствовать повышению эффективности лечения пациентов с заболеваниями головного и спинного мозга.

Основные задачи журнала – освещение на страницах журнала новых методов нейрохирургии, неврологии, лучевой и функциональной диагностики, повышение уровня профессиональной компетентности врачей-нейрохирургов, предоставление авторам возможности опубликовать результаты собственных исследований. Помимо этого в задачи журнала входит анонсирование российских и международных научно-практических конференций по нейрохирургии, нейрореаниматологии, мастер-классов и других образовательных мероприятий, а также новых руководств и монографий.

В журнале публикуются результаты экспериментальных и клинических исследований, обзоры литературы, клинические рекомендации, описания редких клинических случаев, анонсы грядущих конференций и образовательных циклов, а также исторические очерки о нейрохирургии и выдающихся представителях специальности.

О С Н О В А Н В 1 9 9 8 Г .

Учредитель: В.В. Крылов
Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15
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. www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
129010, Москва, Большая
Сухареvская пл., 3, стр. 21,
ГБУЗ г. Москвы «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.М. Печерская
Корректор Е.С. Самойлова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

Руководитель проекта
Н.А. Ковалева +7 (499) 929-96-19,
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.

4 **ТОМ 26**
'24

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

Нейрохирургия. 2024. Том 26.
№ 4. 1–122.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 39895.

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.

Тираж 2000 экз. Бесплатно.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Крылов Владимир Викторович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Гринь Андрей Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

Евзиков Григорий Юльевич, д.м.н. (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Кордонский Антон Юрьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гизатуллин Шамиль Хамбалович, д.м.н. (Москва, Россия)

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н. (Москва, Россия)

Гуша Артем Олегович, профессор РАН, д.м.н. (Москва, Россия)

Дашьян Владимир Григорьевич, д.м.н. (Москва, Россия)

Дмитриев Александр Юрьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Древаль Олег Николаевич, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Кондаков Евгений Николаевич, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Коновалов Николай Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Кравец Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор (Нижний Новгород, Россия)

Лазарев Валерий Александрович, д.м.н. (Москва, Россия)

Левченко Олег Валерьевич, профессор РАН, д.м.н. (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Лукьянчиков Виктор Александрович, д.м.н. (Москва, Россия)

Петриков Сергей Сергеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н. (Москва, Россия)

Полунина Наталья Алексеевна, к.м.н. (Москва, Россия)

Сенько Илья Владимирович, д.м.н. (Москва, Россия)

Солодов Александр Анатольевич, д.м.н. (Москва, Россия)

Тальпов Александр Эрнестович, д.м.н. (Москва, Россия)

Тиссен Теодор Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

Усачев Дмитрий Юрьевич, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Элиава Шалва Шалвович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Гуляев Дмитрий Александрович, д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Коновалов Александр Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Кривошапкин Алексей Леонидович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)

Мануковский Вадим Анатольевич, д.м.н., заслуженный врач РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Музлаев Герасим Григорьевич, д.м.н., профессор (Краснодар, Россия)

Парфенов Валерий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Рзаев Джамиль Афетович, д.м.н. (Новосибирск, Россия)

Савелло Александр Викторович, д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Свистов Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Черebilло Владислав Юрьевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Шулёв Юрий Алексеевич, д.м.н., заслуженный врач РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Akshulakov, Serik Kuandikovich, д.м.н., профессор (Астана, Республика Казахстан)

Fanarjyan, Ruben Viktorovich, д.м.н., профессор, почетный профессор Армянского отделения РАЕН (Ереван, Республика Армения)

Hu, Shaoshan, профессор (КНР)

Rasulic, Lukas, профессор (Сербия)

Servadei, Franco, профессор (Италия)

Slavin, Konstantin, доктор медицины, профессор (США)

Spallone, Aldo, доктор медицины, профессор (Италия)

Tu, Yong-Kwang, профессор (Тайвань)

Zelman, Vladimir, профессор (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 Scopus database, 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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

The aims of the journal are to inform specialists on developments in neurosurgery and to promote higher treatment effectiveness in patients with disorders of the spinal cord and the brain.

The main objectives of the journal are coverage of new techniques in neurosurgery, neurology, radiation and functional diagnostics; advancement of the level of professionalism of neurosurgeons; provision of a publication for the authors to present their results. Additionally, the journal announces Russian and international scientific and practical conferences on neurosurgery, neurocritical care, master classes and other educational events, as well as new guidelines and monographs.

The journal publishes results of experimental and clinical studies, literature reviews, clinical guidelines, clinical cases, announcements of future conferences and educational cycles, as well as historical essays on neurosurgery and prominent representatives of the profession.

FOUNDED IN 1998

4 VOL. 26
'24

Founder: V.V. Krylov

Publisher: PH “ABV-Press”
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

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.
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.M. Pecherskaya
Proofreader E.S. Samoylova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

Project Manager N.A. Kovaleva
+7 (499) 929-96-19, 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.
2024. Vol. 26. No. 4. 1–122.

© Design, layout PH “ABV-Press”,
2024

Pressa Rossii catalogue index: 39895.

Printed at the Mediacolor LLC.
19 Signalnyy Proezd, Moscow,
127273.

2,000 copies. Free distribution.

<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 (Moscow, Russia)*

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Grin, Andrey A., *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russia)*

Evzikov, Grigoriy Yu., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

Kordonskiy, Anton Yu., *MD, PhD (Moscow, Russia)*

EDITORIAL BOARD

Gizatullin, Shamil Kh., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Grigoryev, Andrey Yu., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Gushcha, Artem O., *Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Dashyan, Vladimir G., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Dmitriev, Aleksandr Yu., *MD, PhD (Moscow, Russia)*

Dreval, Oleg N., *MD, DMSc, Professor (Moscow, Russia)*

Kondakov, Evgeniy N., *MD, DMSc, Professor (Saint Petersburg, Russia)*

Kononov, Nikolay A., *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor (Moscow, Russia)*

Kravets, Leonid Ya., *MD, DMSc, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)*

Lazarev, Valery A., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Levchenko, Oleg V., *Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Likhterman, Leonid B., *MD, DMSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)*

Lukyanchikov, Viktor A., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Petrikov, Sergey S., *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Polunina, Natalya A., *MD, PhD (Moscow, Russia)*

Senko, Ilya V., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Solodov, Aleksandr A., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Talypov, Aleksandr E., *MD, DMSc (Moscow, Russia)*

Tissen, Teodor P., *MD, DMSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russia)*

Usachev, Dmitry Yu., *Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor (Moscow, Russia)*

Eliava, Shalva Sh., *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor (Moscow, Russia)*

EDITORIAL COUNCIL

Balyazin, Viktor A., *MD, DMSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)*

Gulyaev, Dmitry A., *MD, DMSc (Saint Petersburg, Russia)*

Kononov, Aleksandr N., *Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)*

Krivoshapkin, Alexey L., *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor (Novosibirsk, Russia)*

Manukovskiy, Vadim A., *MD, DMSc, Honored Doctor of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)*

Muzlaev, Gerasim G., *MD, DMSc, Professor (Krasnodar, Russia)*

Parfenov, Valeriy E., *MD, DMSc, Honored Doctor of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)*

Rzaev, Dzhamil A., *MD, DMSc (Novosibirsk, Russia)*

Savello, Aleksandr V., *MD, DMSc (Saint Petersburg, Russia)*

Svistov, Dmitry V., *MD, PhD, Associate Professor (Saint Petersburg, Russia)*

Cherebillo, Vladislav Yu., *MD, DMSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)*

Shulev, Yuriy A., *MD, DMSc, Honored Doctor of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)*

Akshulakov, Serik K., *MD, DMSc, Professor (Astana, Republic of Kazakhstan)*

Fanarjyan, Ruben V., *MD, DMSc, Professor, Honored Professor of Armenian Branch of Russian Academy of Natural Science (Yerevan, Republic of Armenia)*

Hu, Shaoshan, *MD, PhD, Professor (China)*

Rasulic, Lukas, *MD, PhD, Professor (Serbia)*

Servadei, Franco, *MD, PhD, Professor (Italy)*

Slavin, Konstantin, *MD, DMSc, Professor (USA)*

Spallone, Aldo, *MD, DMSc, Professor (Italy)*

Tu, Yong-Kwang, *MD, PhD, Professor (Taiwan)*

Zelman, Vladimir, *MD, PhD, Professor (USA)*



ПЛАН НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ АССОЦИАЦИИ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ на 2025 год

- 1. XXIII научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии. Зрительный путь от сетчатки до зрительной коры: патология, патофизиология. Методы восстановления зрительных функций»**
Даты проведения: 24 января 2025 года
Место проведения: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16)
- 2. Нейропсихиатрический форум**
Даты проведения: 29–31 января 2025 года
Место проведения: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16, Конгресс-центр, 3 этаж)
- 3. Русский клуб «Нейрохирурги на лыжах»**
Даты проведения: 16–21 февраля 2025 года
Место проведения: Роза Хутор
- 4. Конференция общества специалистов по функциональной и стереотаксической нейрохирургии, памяти профессора В. А. Шабалова**
Даты проведения: 27–28 марта 2025 года
Место проведения: гостиница «Sheraton Nizhny Novgorod Kremlin» (г. Нижний Новгород, Театральная площадь, д. 1)
- 5. Конференция нейрохирургов Северо-Кавказского Федерального округа**
Даты проведения: 07–08 апреля 2025 года
Место проведения: Магас
- 6. Научная конференция «20-летие радиохирургии в России»**
Даты проведения: 17–18 апреля 2025 года
Место проведения: отель «Сафмар Гранд» (Москва, Тверская улица, 26/1)
- 7. XXIV Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»**
Даты проведения: 24–25 апреля 2025 года
Место проведения: ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, и ул. Маяковского, д. 12)
- 8. Конференция нейрохирургов Центрального Федерального округа. Сербиненковские чтения.**
Даты проведения: 12–13 мая 2025 года
Место проведения: Кострома
- 9. Научно-практическая конференция, посвященная 90-летию кафедры нейрохирургии РМАНПО**
Даты проведения: 15–16 мая 2025 года
Место проведения: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16, Конгресс-центр, 3 этаж)
- 10. Конференция «Минимально-инвазивная и эндоскопическая нейрохирургия»**
Даты проведения: 19 мая 2024 года
Место проведения: Институт функциональной нейрохирургии. ФГБНУ Научный центр неврологии (Москва, Волоколамское шоссе, д. 80)
- 11. XIII съезд Российской Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS)**
Даты проведения: 28–30 мая 2025 года
Место проведения:
 - Таврический Дворец (Санкт-Петербург, Шпалерная ул., 47)
 - отель «Московские ворота» (Санкт-Петербург, Московский пр., д. 97А)
- 12. Всероссийский нейрохирургический Форум**
Даты проведения: 18–20 июня 2025 года
Место проведения: гостиница «Radisson Славянская» (Москва, площадь Европы, 2)
- 13. VII Съезд Национального общества нейрорадиологов**
Даты проведения: 4–6 сентября 2025 года
Место проведения: Москва
- 14. Конференция нейрохирургов Дальневосточного Федерального округа**
Даты проведения: 15–16 сентября 2025
Место проведения: Петропавловск-Камчатский
- 15. XII ежегодная конференция нейрохирургов Северо-Западного Федерального округа**
Даты проведения: 26–27 сентября 2025 года
Место проведения: Санкт-Петербург
- 16. VI Всероссийский съезд по детской нейрохирургии**
Даты проведения: 09–11 октября 2025 года
Место проведения: Москва
- 17. Конференция нейрохирургов Южного Федерального округа**
Даты проведения: 13–14 октября 2025 года
Место проведения: Астрахань
- 18. Конференция «Лечение эпилепсии. Мультидисциплинарный подход»**
Даты проведения: 27 октября 2025 года
Место проведения: Институт функциональной нейрохирургии. ФГБНУ Научный центр неврологии (Москва, Волоколамское шоссе, д. 80)
- 19. НейроФест (Конкурс клинических наблюдений)**
Даты проведения: 06–07 ноября 2025 года
Место проведения: Екатеринбург
- 20. V съезд Ассоциации интервенционного лечения боли (АИЛБ), IV съезд Национального общества нейромодуляции в России (НОНР)**
Даты проведения: 06–07 декабря 2025 года
Место проведения: Москва
- 21. Конференция «Реконструктивная нейрохирургия»**
Даты проведения: 08 декабря 2025 года
Место проведения: Институт функциональной нейрохирургии. ФГБНУ Научный центр неврологии (Москва, Волоколамское шоссе, д. 80)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ РАБОТА

- A. R. Yusupova, A. O. Gushcha, S. O. Arestov, D. V. Petrosyan*
Percutaneous endoscopic decompression of the central degenerative stenoses of the lumbosacral spine 14
- M. M. Elsherbini, M. M. Nabeeh, M. A. Kassem, A. Ezz Eldin, M. Farouk*
Preoperative Onyx embolization of intracranial arteriovenous malformations: a single center early experience 22
- М. В. Остапюк, Л. Я. Кравец, К. С. Яшин, А. Е. Боков, И. А. Медяник*
Ближайшие исходы тубулярной хирургии глубоких образований головного мозга 28
- М. М. Ячкуринских, В. И. Данилов*
Хирургическое лечение пациентов с гипертензивными внутримозговыми гематомами в Республике Татарстан 38

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

- I. V. Gubareva, A. V. Dubovoy*
Hypertrophic olivary degeneration in the late period after resection of cavernous angiomas of the brain stem 48
- П. Л. Калинин, Л. И. Астафьева, И. В. Чернов, Г. Л. Кобяков, Д. В. Фомичев, Ю. Ю. Трунин*
Опыт применения темозоломида в лечении агрессивных аденом гипофиза 54
- Ф. С. Говенько, Б. В. Мартынов, А. С. Грищенко*
Приобретенная мальформация Киари 1-го типа (псевдомальформация Киари) и синдром внутричерепной гипотензии: клиническое наблюдение и обзор литературы 65
- А. Н. Шкарубо, Ю. Ю. Трунин, И. В. Чернов, П. Л. Калинин*
Аденома гипофиза у пациента с нейрофиброматозом 2-го типа (клиническое наблюдение и обзор литературы) . . . 75
- А. А. Глушаева, Д. С. Кислицин, Т. С. Шаяхметов, М. Г. Кильчуков, Р. С. Киселев, А. В. Горбатов*
Клинический случай метакронных множественных интраорбитальных артериовенозных фистул у пациента с врожденным пороком сердца 81
- Е. Н. Гиря, О. Л. Евдокимова, А. А. Кочакова, А. С. Токарев, В. Е. Сеницын*
Радиационноиндуцированное осложнение стереотаксического радиохирургического лечения кавернозной мальформации головного мозга 88
- В. В. Ковалев, М. С. Семенов, И. В. Цымбал, Е. В. Бриль, Л. Т. Лепсверидзе, К. О. Исаев*
Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг лицевого нерва в хирургии вестибулярных шванном: опыт ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России 94

ЛЕКЦИЯ

- В. А. Лукьянчиков, С. М. Чупаленков*
Мультимодальный нейромониторинг при каротидной эндартерэктомии 102
- Valentinus Besin, Naesilla Naesilla*
The role of innate and adaptive immunity in Wallerian degeneration in peripheral nerve crush injury 110

ПУБЛИЦИСТИКА

- Г. В. Данилов*
О замене врача искусственным интеллектом: чего мы боимся и насколько наш страх оправдан? 117

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 120

CONTENTS

ORIGINAL REPORT

- A.R. Yusupova, A.O. Gushcha, S.O. Arestov, D.V. Petrosyan*
Percutaneous endoscopic decompression of the central degenerative stenoses of the lumbosacral spine14
- M.M. Elsherbini, M.M. Nabeeh, M.A. Kassem, A. Ezz Eldin, M. Farouk*
Preoperative Onyx embolization of intracranial arteriovenous malformations: a single center early experience22
- M.V. Ostapyuk, L.Ya. Kravets, K.S. Yashin, A.E. Bokov, I.A. Medyanik*
Immediate outcomes of using tubular retractors in surgery of deep brain lesions28
- M.M. Yachkurinskikh, V.I. Danilov*
Surgical treatment of patients with hypertensive intracerebral hematomas in the Republic of Tatarstan38

CASE FROM PRACTICE

- I.V. Gubareva, A.V. Dubovoy*
Hypertrophic olivary degeneration in the late period after resection of cavernous angiomas of the brain stem48
- P.L. Kalinin, L.I. Astafyeva, I.V. Chernov, G.L. Kobayakov, D.V. Fomichev, Yu.Yu. Trunin*
Experience using temozolomide in the treatment of aggressive pituitary adenomas54
- F.S. Goven'ko, B.V. Martynov, A.S. Grishchenkov*
Acquired Chiari malformation type I (pseudo-Chiari malformation) and intracranial hypotension: Clinical observation and literature review65
- A.N. Shkarubo, Yu.Yu. Trunin, I.V. Chernov, P.L. Kalinin*
Pituitary adenoma in a patient with neurofibromatosis type 2 (clinical observation and literature review)75
- A.A. Glushaeva, D.S. Kislitsin, T.S. Shayakhmetov, M.G. Kilchukov, R.S. Kiselyov, A.V. Gorbatykh*
Clinical case of multiple metachronous intraorbital arteriovenous fistulas in a patient with congenital heart disease81
- E.N. Giryа, O.L. Evdokimova, A.A. Kochakova, A.S. Tokarev, V.E. Sinitsyn*
Radiation-induced complication of stereotactic radiosurgical treatment of cavernous malformation of the brain88
- V.V. Kovalev, M.S. Semenov, I.V. Tsymbal, E.V. Bril', L.T. Lepsveridze, K.O. Isaev*
Intraoperative neurophysiological monitoring of facial nerve in vestibular schwannoma surgery: experience of the Burnasian Federal Medical Biophysical Center94

LECTURE

- V.A. Lukyanchikov, S.M. Chupalenkov*
Multimodal monitoring in carotid endarterectomy102
- Valentinus Besin, Naesilla Naesilla*
The role of innate and adaptive immunity in Wallerian degeneration in peripheral nerve crush injury110

PUBLICISM

- G.V. Danilov*
On replacement of doctors by artificial intelligence: What are we afraid of and how much our fear is justified?117

INFORMATION FOR AUTHORS 120

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-14-21>

PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC DECOMPRESSION OF THE CENTRAL DEGENERATIVE STENOSES OF THE LUMBOSACRAL SPINE

A.R. Yusupova, A.O. Gushcha, S.O. Arestov, D.V. Petrosyan*Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia***Contacts:** Adilya Rinatovna Yusupova dr.yusupova.adilya@gmail.com

Background. Degenerative stenosis of the spinal canal is a condition observed mostly in the elderly. It significantly decreases their quality of life and physical activity. Surgical treatment of the patients is frequently associated with significant surgical and anesthesiologic risks especially during conventional open decompression. The problem of decreasing invasiveness of surgical interventions is important for these patients because in their case lighter postoperative injury and decreased recovery duration after surgery are crucial.

Aim. To evaluate clinical outcomes in patients with central degenerative lumbosacral stenoses after percutaneous endoscopic decompression.

Materials and methods. Comparison of clinical and radiological characteristics before surgery, on day 1 and month 6 after surgery was performed. Among clinical characteristics, pain syndrome in the leg/legs per the Visual Analogue Scale (VAS) and Oswestry Disability Index (ODI) were evaluated. The evaluated radiological characteristic was the spinal canal cross-sectional area (CSA) in cm² per the magnetic resonance imaging. Statistical analysis was performed using the SPSS Statistics v. 26.0 (IBM, USA) software.

Results. Pain syndrome in the leg/legs (decreased VAS score) after surgery decreased significantly ($p = 0.006$). No significant difference between the VAS scores on day 1 and 6 months after the surgery was found (adjusted significance level $p_{adj} = 1.000$). Similarly, disability index changes were statistically significant after surgery ($p = 0.005$): ODI score decreased. Additionally, no statistically significant differences between ODI score on day 1 and 6 months after surgery were observed ($p_{adj} = 1.000$). Increase in CSA of the spinal canal was statistically significant ($p = 0.001$), no differences in this parameter on day 1 and 6 months after surgery were found. Conversion to microsurgical access was necessary in 4 (23.5 %) of 17 patients. No statistically significant differences in VAS, ODI scores and CSA changes at different time points were observed in patients who required conversion.

Conclusion. Results of the study show significant improvement of the patients' clinical status (per the VAS and ODI) and achievement of adequate radiological decompression (increased spinal canal CSA) which persisted for 6 months after percutaneous endoscopic interventions.

Keywords: degenerative stenosis of the spinal canal, pain syndrome, endoscopic intervention, minimally invasive spinal surgery, percutaneous endoscopic decompression, elderly patients

For citation: Yusupova A.R., Gushcha A.O., Arestov S.O., Petrosyan D.V. Percutaneous endoscopic decompression of the central degenerative stenoses of the lumbosacral spine. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4): 14–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-14-21>

BACKGROUND

The problems of treatment selection and decreasing invasiveness of surgical interventions are extremely important for patients with degenerative spinal stenoses. These conditions primarily occur in the elderly, and surgical treatment is associated with significant surgical and anesthesiologic risks, especially during open decompression [1, 2].

In degenerative stenosis with significant posterior compression by the ligamentum flavum and intervertebral joints, endoscopic decompression is possible. Potential

benefits of this approach are maximal preservation of the posterior supportive complex (vertebral arches, spinous processes), minimal intraoperative injury of the muscles and soft tissues, quick restoration of activity and easier rehabilitation.

Endoscopic interventions on the spine are a type of minimally invasive spine surgery. They entered the spinal neurosurgery practice relatively recently (in the 1990s). Portal and transcutaneous endoscopy have already demonstrated effectiveness in resection of intervertebral disk herniations [3–9]. This promotes the study of the

possibility of more extensive endoscopic decompressive interventions (with interlaminar, transformative, posterolateral accesses) and decompressive-stabilizing surgeries (open decompression, interbody stabilization, transpedicular fixation) [10].

The technique of endoscopic decompression for central degenerative stenoses is being actively developed in other countries and has demonstrated its effectiveness in comparison with traditional open decompression [11–13]. This technique is especially useful for elderly women with osteoporosis complicating stabilizing intervention and concomitant disorders complicating anesthesia during long traumatic stabilizing surgery. However, in our country the technique of percutaneous decompression has not yet entered routine neurosurgical practice. Its place in treatment of patients with central degenerative spinal stenoses has also not been established.

Aim of the study – to evaluate clinical outcomes in patients with central degenerative lumbosacral stenoses after percutaneous endoscopic decompression.

MATERIALS AND METHODS

Study design, patients, evaluated parameters. The study is a prospective non-randomized single-cohort study.

The participants were selected from patients hospitalized at the Research Center of Neurology and patients receiving outpatient treatment at the Scientific and Consulting Division of the Research Center of Neurology.

Study inclusion criteria:

- age >18 years;
- presence of central degenerative lumbosacral stenosis per radiological data (types B, C, D per Schizas);
- presence of clinical signs of spinal stenosis (axial pain in the back and/or neurogenic intermittent claudication);
- ineffectiveness of conservative therapy >3 months.

Non-inclusion criteria:

- refusal to participate in the study;
- presence of spondylolisthesis grade \geq II;
- presence of sequestered disk herniation;
- presence of hemodynamically significant atherosclerosis of the lower limbs;
- presence of decompensated somatic pathology.

Exclusion criteria:

- refusal to continue the study;
- decompensation of somatic pathology.

Prior to surgery, on day 1, and 6 months after surgery all study participants underwent general neurologic examination, evaluation of pain syndrome in the leg/legs per the Visual Analogue Scale (VAS), evaluation of the Oswestry Disability Index (ODI), magnetic resonance imaging (MRI) of the lumbosacral spine. Pain syndrome per VAS prior to surgery was evaluated as the maximal intensity of radicular pain in the leg/legs during physical activity (standing or walking). Stenosis severity per MRI data prior to surgery was evaluated using the Schizas classification; patients with symptomatic type B, C and D stenoses were included in the study.

Additionally, information was gathered on outcomes of surgical treatment per the MacNab scale and on postoperative complications, both early (at the time of discharge) and late (at time of examination 6 months post-surgery).

Percutaneous endoscopic decompression technique. The patients underwent monoportal endoscopic decompression using the over-the-top Joimax ILESSYS Delta endoscopic system. The port has diameter 10 mm, is installed per the typical technique of interlaminar access. Radiological control of port installation is presented in Fig. 1.

After port installation, skeletonization of the arch, ipsilateral intervertebral joint, spinous process base (for future over-the-top access) followed by the necessary resection of the bone structures using a bur and Kerrison rongeurs are performed. Flavectomy on the ipsilateral side is performed, root is visualized at the access side and decompressed (Fig. 2). Then the ligamentum flavum is removed centrally and on the contralateral side until contralateral root is decompressed. The surgery can be completed when there is conviction that the nervous structures on both sides are decompressed.

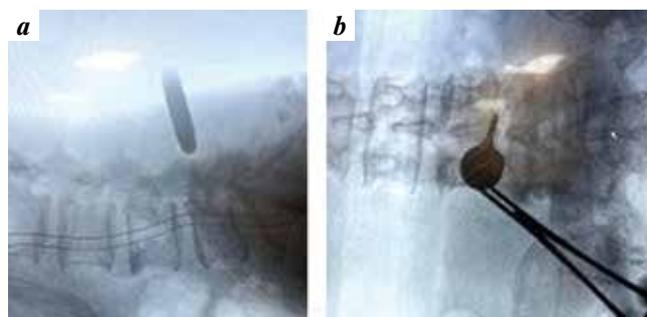


Fig. 1. Radiological control of endoscopic port installation at the L_4-L_5 level: lateral (a) and frontal (b) projections

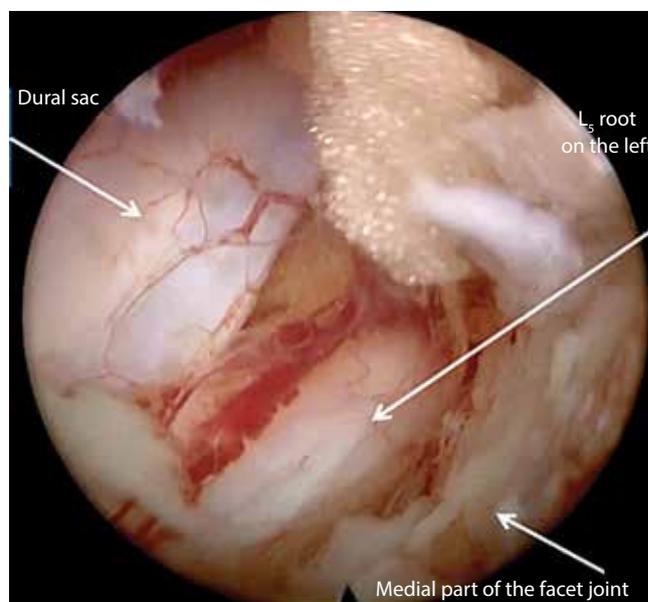


Fig. 2. Decompression of the ipsilateral root

Statistical analysis was performed using the SPSS Statistics version 26.0 (IBM, USA) software. In all cases, two-sided variants of statistical tests were used. The null hypothesis was rejected at significance level $p < 0.05$ (for post-hoc pairwise comparisons at corrected significance level $p_{\text{adj}} < 0.05$). For comparison of temporal dynamics of VAS, ODI and spinal canal cross-sectional area (CSA) in the 3 related groups, Friedman test with post-hoc pairwise comparisons was used. In post-hoc pairwise comparisons the Bonferroni method was used for correction for multiple comparisons. For comparison of 2 unrelated groups (with conversion and without conversion to microsurgical access) the Mann–Whitney test was used.

RESULTS

Description of the groups. Endoscopic intervention was performed in 17 patients: 13 (76.5 %) women and 4 (23.5 %) men. Mean patient age was 66.5 ± 6.2 years.

Thirteen (76.5 %) of 17 patients underwent surgical intervention on 1 level, 4 (23.5 %) patients – on 2 levels, therefore the total number of cases (levels) of surgical interventions was 21. Frequency of surgical intervention levels is presented in Fig. 3. Surgical access was performed at the symptomatic side (more pronounced pain syndrome in the leg): in 16 (76.2 %) of 21 cases, access was on the left side, in 5 (23.8 %) cases – on the right.

Median operative time was 180.0 [145.0; 180.0] min. In two-level decompressions, in 1 of 4 patients, the intervention lasted 120 min; in 3 of 4 patients, 180 min. Mean duration of single level interventions was 147.0 ± 7.0 min. Blood loss volume was 10.0 [10.0; 20.0] mL, median time spent in hospital was 4.5 [4.0; 6.5] days.

Per the MacNab surgical outcome scale, the following results were achieved: fair in 3 (17.6 %) of 17 patients, good also in 3 (17.6 %) patients, excellent in 11 (64.7 %) patients.

Temporal dynamics of pain syndrome (VAS score). Time changes of pain syndrome per VAS scores (leg/legs) were statistically significant ($p = 0.006$) (Fig. 4).

Post-hoc analysis showed that on day 1 after surgery VAS scores (leg/legs) were significantly lower than prior to surgery (1.5 [1.0; 3.0] versus 8.0 [7.0; 8.0], $p_{\text{adj}} = 0.018$).

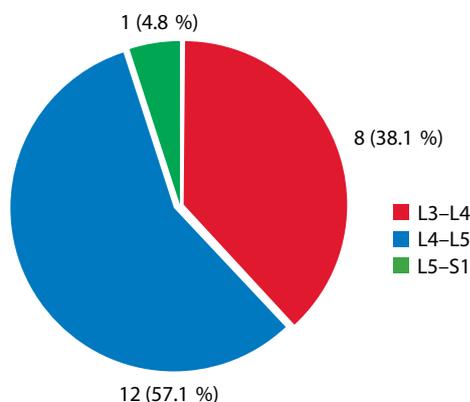


Fig. 3. Incidence of the levels of surgical intervention

Six months after surgery, VAS scores remained significantly lower than prior to surgery (1.0 [1.0; 2.0] versus 8.0 [7.0; 8.0], $p_{\text{adj}} = 0.042$). At the same time, differences between VAS scores on day 1 and 6 months after surgery did not reach statistical significance ($p_{\text{adj}} = 1.000$).

Temporal dynamics of functional status (ODI). Time changes of the ODI scores were statistically significant ($p = 0.005$) (Fig. 5).

Post-hoc analysis showed that on day 1 after surgery ODI score was significantly lower than prior to surgery (14.4 [8.9; 18.0] % versus 42.2 [32.0; 52.0] %, $p_{\text{adj}} = 0.010$). Six months after the intervention, ODI remained significantly lower than prior to surgery (8.0 [6.0; 26.7] % versus 42.2 [32.0; 52.0] %, $p_{\text{adj}} = 0.023$). At the same time, differences between ODI values on day 1 and 6 months after surgery did not reach statistical significance ($p_{\text{adj}} = 1.000$).

Temporal dynamics of spinal canal CSA. Time changes in spinal canal CSA (cm²) were statistically significant ($p = 0.001$) (Fig. 6).

Post-hoc analysis showed that on day 1 after surgery spinal canal CSA was significantly higher than prior to surgery (1.59 [1.04; 1.88] cm² versus 0.65 [0.48; 0.93] cm², $p_{\text{adj}} = 0.001$). Six months after surgery this value remained significantly higher than prior to the intervention (1.15 [0.98; 1.49] cm² versus 0.65 [0.48; 0.93] cm², $p_{\text{adj}} = 0.042$). At the same time, differences in spinal canal CSA on day 1 and 6 months after surgery did not reach statistical significance ($p_{\text{adj}} = 0.791$).

Dynamics of spinal canal CSA increase per MRI data is presented in Fig. 7.

Complications. Intraoperative complication developed in 1 (5.9 %) of 17 patients. It consisted of an injury of the

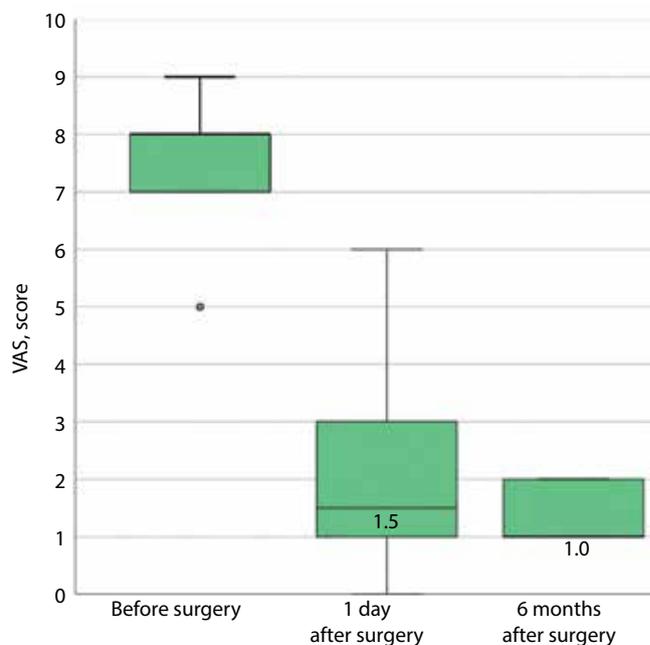


Fig. 4. Temporal dynamics of pain syndrome in leg/legs evaluated using the Visual Analogue Scale (VAS)

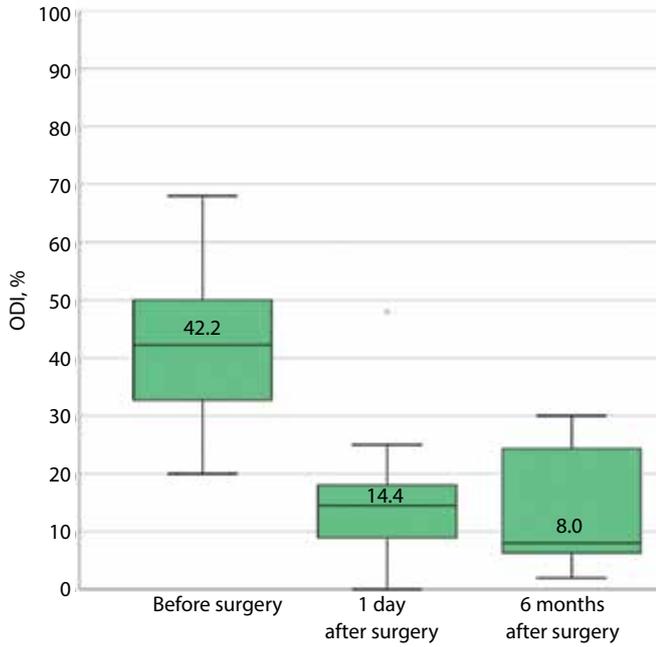


Fig. 5. Temporal dynamics of the Oswestry Disability Index (ODI)

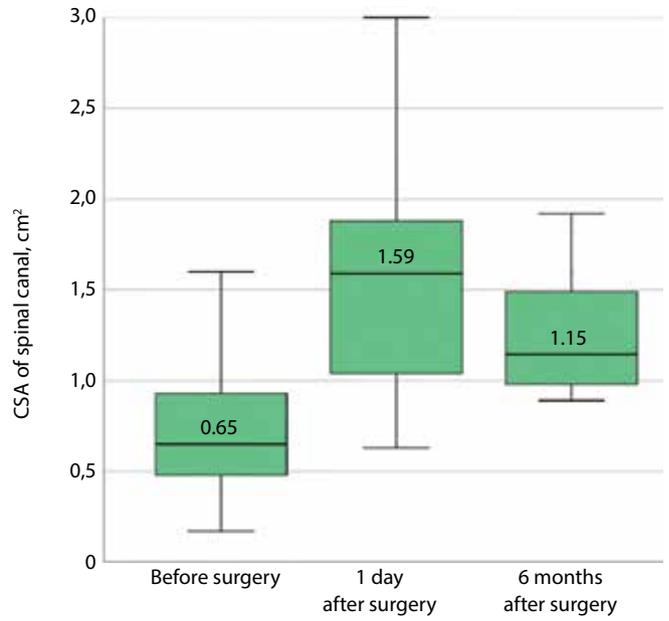


Fig. 6. Temporal dynamics of the cross-sectional area (CSA) of the spinal canal in cm² per magnetic resonance imaging

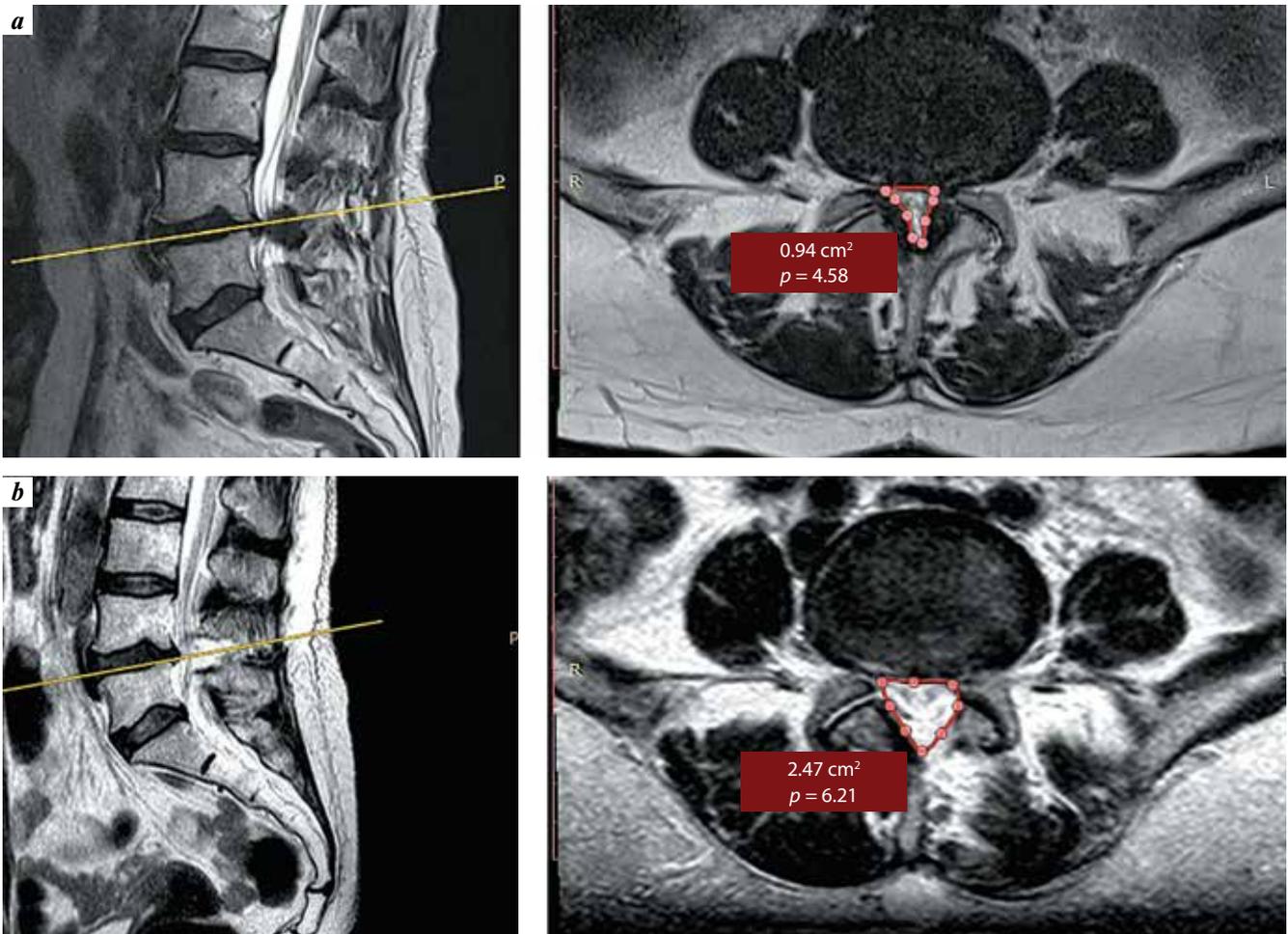


Fig. 7. Dynamics of the cross-sectional area (CSA) of the spinal canal in cm² per magnetic resonance imaging: a – prior to surgery: CSA = 0.94 cm²; b – on day 1 after endoscopic decompression: CSA = 2.47 cm²

dura mater and arachnoid meninges of the dural sac. Conversion to microsurgical access was not performed due to small size of the defect, the patient was prescribed bed rest for 1 day after surgery, no further complications developed (no neurologic deficit, no clinical manifestations of cerebrospinal fluid (CSF) dynamics, no CSF leak/arachnoid cyst formation).

Conversion of endoscopic access into microsurgical was required in 4 (23.5 %) of 17 patients: in 1 case in a female patient with two-level intervention; in 3 cases during single level decompression. All cases of conversion occurred at the access stage due to marked bleeding from the soft tissues due to much too lateral location of the port. This caused inconvenience despite working in water medium, and significantly increased operative time, therefore a decision to convert to microsurgical access was made. In none of the time points (on day 1 and 6 months after surgery), statistically significant differences in the evaluated VAS, ODI and MacNab values, spinal canal CSA changes were observed. However, the absence of differences can be caused by insufficient statistical power of comparisons (due to small group sizes).

DISCUSSION

During our study a hypothesis was formulated that in patients after endoscopic decompression of central degenerative stenoses clinical outcomes improve, namely pain syndrome decreases, functional status improves. This is supported by multiple studies of effectiveness and safety of minimally invasive interventions on the spine.

In the papers by H.S. Kim et al., the results of endoscopic decompression of degenerative stenoses were analyzed [8, 14, 15]. The authors state high effectiveness of this technique in central stenoses, lateral recess stenoses, actively use decompression of the contralateral side. R. Wagner from Germany, one of the leading specialists in endoscopy for spinal neurosurgery, in multiple studies performed in collaboration with other specialists demonstrates high applicability of endoscopic technique [9, 11, 16], its advantages compared to other methods, including advantages of tubular microendoscopy [17]. Russian teams of specialists actively performing endoscopic surgeries also describe quick patient rehabilitation after endoscopic interventions and extended indications for percutaneous surgery [4–7].

In surgery of degenerative stenoses, microsurgical technique is considered the “gold standard”. However, currently percutaneous endoscopic techniques have been coming to the fore despite traditionality and widespread use of microsurgical accesses. Provided the surgeon’s

professionalism, high manual skills in operating the endoscope and endoscopic instruments, the use of endoscopic accesses leads to highly effective results comparable with the results of microsurgical decompressions or even surpassing them. However, this requires certain technical and time resources in the form of long skill training, procurement of the necessary costly equipment and, in general, passing the learning curve for endoscopic techniques. C.J. Siepe et al. mention the problem of the learning curve for endoscopic techniques which is one of the main and significant disadvantages of minimally invasive surgery – endoscopic interventions. And if previously endoscopic surgeries were performed for a limited spectrum of indications (for example, for acute herniated disks), primarily in young athletic patients, currently due to improvement of the equipment and techniques, surgical treatment of central degenerative stenoses in elderly patients with comorbid pathology has become possible [18, 19].

In studies dedicated to comparison of conservative and surgical methods of treatment of degenerative spinal disorders [20–22], heterogeneity of the compared characteristics is observed which makes their analysis not completely accurate. The development of an algorithm of management of patients with degenerative stenoses including conservative, surgical and rehabilitative treatment stages remains an important problem.

The selection of preferable surgical tactics for treatment of patients with degenerative stenoses of the lumbosacral spine is dependent on the clinical and neurologic characteristics of the disease, as well as radiological data (primarily, MRI; in cases of suspected segment instability, X-ray of the lumbosacral spine with functional tests) [3, 10]. Despite the spread of minimally invasive approaches, the signs of instability of the affected by degenerative process spinal motor segment serve as an indication for stabilizing surgery [10, 23–25].

CONCLUSION

Our study has shown that both clinical (pain syndrome regression in the leg/legs per VAS, improved functional status per ODI, prevalence of good and excellent results per the MacNab scale) and radiological (adequate decompression volume determined through spinal canal CSA increase) results achieved using percutaneous endoscopic decompression of spinal central degenerative stenoses persist for at least 6 months after intervention which makes these surgeries effective both in the short and long terms.

However, this study is limited by insufficient sample power and limited accumulated material. Patient enlistment in the study continues, and further data analysis is planned.

REFERENCES

- Jensen R.K., Jensen T.S., Koes B., Hartvigsen J. Prevalence of lumbar spinal stenosis in general and clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2020;29(9): 2143–63. DOI: 10.1007/s00586-020-06339-1
- Deyo R.A., Mirza S.K., Martin B.I. et al. Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA* 2010;303(13):1259–65. DOI: 10.1001/jama.2010.338
- Surgery of degenerative spinal lesions: national guidelines. Ed. by A.O. Guschya, N.A. Konovalova, A.A. Grin. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 480 p. (In Russ.).
- Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A. et al. Outcomes of transforaminal endoscopic discectomy for lumbosacral disc herniation. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and orthopedics of Russia* 2017;23(3):32–42. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-32-42
- Konovalov N.A., Asiutin D.S., Korolishin V.A. et al. Percutaneous endoscopic discectomy in the treatment of patients with degenerative diseases of the lumbosacral spine. *Zhurnal Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2017;81(5):56–62. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro201781556-62
- Meredzhi A.M., Orlov A.Yu., Nazarov A.S. et al. Percutaneous endoscopic transforaminal and interlaminar lumbar discectomy for cranially migrated disc hernia. *Khirurgiya Pozvonochnika = Russian Journal of Spine Surgery* 2020;17(3):81–90. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2020.3.81-90
- Basankin I.V., Porkhanov V.A., Takhmazyan K.K. et al. Transpedicular endoscopic removal of highly migrated disc herniations of lumbar spine. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(3):42–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-3-42-50
- Kim H.S., Patel R., Paudel B. et al. Early outcomes of endoscopic contralateral foraminal and lateral recess decompression *via* an interlaminar approach in patients with unilateral radiculopathy from unilateral foraminal stenosis. *World Neurosurgery* 2017;108:763–73. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.018
- Wagner R., Haefner M. Indications and contraindications of full-endoscopic interlaminar lumbar decompression. *World Neurosurg* 2021;145:657–62. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.08.042
- Grin A.A., Nikitin A.S., Yusupov S.R. Surgical treatment of spinal canal stenosis at the lumbar level in the elderly and senile patients. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(1):93–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-1-93-102
- Wagner R., Telfeian A.E., Krzok G., Ipreburg M. Fully-endoscopic lumbar laminectomy for central and lateral recess stenosis: technical note. *Interdiscipl Neurosurg* 2018;13(2):6–9. DOI: 10.1016/j.inat.2018.01.006
- Hasan S., White-Dzuro B., Barber J.K. et al. The endoscopic trans-superior articular process approach: a novel minimally invasive surgical corridor to the lateral recess. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2020;19(1):E1–E10. DOI: 10.1093/ons/opaa054
- Deer T.R., Grider J.S., Pope J.E. et al. The MIST Guidelines: the lumbar spinal stenosis consensus group guidelines for minimally invasive spine treatment. *Pain Pract* 2019;19(3):250–74. DOI: 10.1111/papr.12744
- Kim H.S., Sharma S.B., Raorane H.D. et al. Early results of full-endoscopic decompression of lumbar central canal stenosis by outside-in technique: a clinical and radiographic study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(39):e27356. DOI: 10.1097/MD.00000000000027356
- Kim H.S., Paudel B., Jang J.S. et al. Percutaneous full endoscopic bilateral lumbar decompression of spinal stenosis through uniportal-contralateral approach: techniques and preliminary results. *World Neurosurg* 2017;103:201–9.
- Ipreburg M., Wagner R., Godschalx A., Telfeian A.E. Patient radiation exposure during transforaminal lumbar endoscopic spine surgery: a prospective study. *Neurosurg Focus* 2016;40 (2):E7. DOI: 10.3171/2015.11.FOCUS15485
- Carrascosa-Granada A., Velazquez W., Wagner R. et al. Comparative study between uniportal full-endoscopic interlaminar and tubular approach in the treatment of lumbar spinal stenosis: a pilot study. *Global* 2020;10(2 suppl):70S–78S. DOI: 10.1177/2192568219878419.
- Siepe C.J., Sauer D., Mayer H.M. Full endoscopic, bilateral over-the-top decompression for lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J* 2018;27(Suppl 4):S563–S5. DOI: 10.1007/s00586-018-5656-3
- Siepe C.J., Sauer D. Technique of full-endoscopic lumbar discectomy *via* an interlaminar approach. *Eur Spine J* 2018; 27(Suppl 4):S566–S567. DOI: 10.1007/s00586-018-5657-2
- Zaina F., Tomkins-Lane C., Carragee E., Negrini S. Surgical *versus* non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(1):CD010264. DOI: 10.1002/14651858.CD010264.pub2
- Ammendolia C., Stuber K.J., Rok E. et al. Nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis with neurogenic claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD010712. DOI: 10.1002/14651858.CD010712
- Lurie J.D., Tosteson T.D., Tosteson A. et al. Long-term outcomes of lumbar spinal stenosis: eight-year results of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine* 2015;40:63–76.
- Virk S., Qureshi S. Current concepts in spinal fusion: a special issue. *HSS J* 2020;16(2):106–7. DOI: 10.1007/s11420-020-09757-5
- Martin C.R., Gruszczynski A.T., Braunsfurth H.A. et al. The surgical management of degenerative lumbar spondylolisthesis: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(16):1791–8. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3180bc219e
- Kepler C.K., Vaccaro A.R., Hilibrand A.S. et al. National trends in the use of fusion techniques to treat degenerative spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(19):1584–9. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000486

Authors' contributions

A.R. Yusupova performing endoscopic operations, collecting data for analysis, analysis of the data obtained, patients monitoring, article writing; A.O. Gushcha: research design development, endoscopic surgery, patient monitoring, analysis of the data obtained, editing and approval of the article; S.O. Arestov, D.V. Petrosyan: performing endoscopic operations, patient monitoring, editing of the article.

ORCID of authors

A.R. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-1679-2781>

A.O. Gushcha: <https://orcid.org/0000-0003-3451-5750>

S.O. Arestov: <https://orcid.org/0000-0003-4809-4117>

D.V. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0001-5041-9254>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed without external funding.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 1-4/22 dated 19.01.2022.). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Article submitted: 29.04.2022. **Accepted for publication:** 16.07.2024. **Published online:** 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-22-27>

PREOPERATIVE ONYX EMBOLIZATION OF INTRACRANIAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS: A SINGLE CENTER EARLY EXPERIENCE

M.M. Elsherbini, M.M. Nabeeh, M.A. Kassem, A. Ezz Eldin, M. Farouk*Neurosurgery Department, Faculty of Medicine, Mansoura University; Mansoura City, Egypt***Contacts:** M.M. Elsherbini m_elsherbini@mans.edu.eg

Introduction. Intracranial arteriovenous malformations (AVM) are considered one of the life-threatening pathologies which are challenging to manage. Endovascular embolization of intracranial AVMs is a line of management which developed over the past two decades to downgrade the lesion, a step is thought to make surgeries of more favorable outcome.

Patients and methods. All patients who were diagnosed with brain AVM in Mansoura University Hospitals between January 2017 through December 2022 were retrospectively analyzed. Clinical and radiological outcome were studied, as well as surgeons' satisfaction and procedural difficulties.

Results. Nine patients met the criteria for multimodal management, seven of them were female, mean age of the group 36 years. Patients' mRS remained unchanged after embolization sessions, one patient had an added neurological deficit in the form of increased severity of motor deficit after surgery, which was reversible during follow up period, mean follow up period is 103 days.

Conclusion. Pre-operative embolization is a safe tool to be added to the multi-modal treatment of high grades cerebral AVM's with good outcome and feasible surgical technique.

Keywords: intracranial arteriovenous malformations, multi-modal treatment, hybrid techniques, Onyx embolization, preoperative embolization

For citation: Elsherbini M.M., Nabeeh M.M., Kassem M.A. et al. Preoperative Onyx embolization of intracranial arteriovenous malformations: a single center early experience. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024; 26(4):22–7. (In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-22-27>

Предоперационная эмболизация с использованием системы Онух при внутричерепных артериовенозных мальформациях: ранний одноцентровой опыт

M.M. Elsherbini, M.M. Nabeeh, M.A. Kassem, A. Ezz Eldin, M. Farouk*Neurosurgery Department, Faculty of Medicine, Mansoura University; Mansoura City, Egypt***Контакты:** M.M. Elsherbini m_elsherbini@mans.edu.eg

Введение. Внутричерепные артериовенозные мальформации (АВМ) – угрожающие жизни, сложные для лечения патологии. Эндоваскулярная эмболизация внутричерепных АВМ была разработана в последние 2 десятилетия для снижения степени тяжести мальформации, что предположительно приводит к более благоприятным исходам хирургического лечения.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ данных всех пациентов, которым был поставлен диагноз АВМ головного мозга в больницах университета Мансура в период с января 2017 г. по декабрь 2022 г. Изучены клинические и радиологические исходы, а также степень удовлетворенности хирурга и сложности в ходе процедуры.

Результаты. Девять пациентов соответствовали критериям мультимодального лечения, в том числе 7 женщин. Средний возраст пациентов составил 36 лет. У всех пациентов сумма баллов по модифицированной шкале Рэнкина после эмболизации не изменилась. У 1 пациента после операции развился дополнительный неврологический дефицит в форме усиления двигательного дефицита, который вернулся на исходный уровень в период наблюдения. Средняя продолжительность наблюдения составила 103 дня.

Заключение. Предоперационная эмболизация – безопасный метод, характеризующийся благоприятными исходами и выполнимой хирургической методикой, который следует использовать как часть мультимодального лечения тяжелых АВМ головного мозга.

Ключевые слова: внутрочерепные артериовенозные мальформации, мультимодальное лечение, гибридные методы, эмболизация Опух, предоперационная эмболизация

Для цитирования: Elsherbini M.M., Nabeeh M.M., Kassem M.A. et al. Preoperative Onyx embolization of intracranial arteriovenous malformations: a single center early experience. Нейрохирургия 2024;26(4):22–7. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-22-27>

INTRODUCTION

Intracranial arteriovenous malformations are considered among the most life-threatening pathologies which are challenging to manage. So far, the minority of these cases have been subjective to firm applicable algorithm of management. On the other hand, higher grades of this pathology are yet subjective to personal and institutional experience with wide range of treatment options which represent a rich material for applied scientific research.

The widely used Spetzler–Martin grading system is based mainly on size of lesion, location and venous drainage. This grading system has proven quality to choose the best treatment option. Accordingly, grades I and II are surgical, while grades III through V are subjective to multimodal treatment [1].

Grade III and higher lesions are challenging to resect as they are heterogenous group of lesions with different sizes, locations and venous drainage patterns. These criteria make it difficult to form a solid algorithm for management [2].

Endovascular embolization of intracranial arteriovenous malformations is a line of management which developed over the past two decades, it can be employed solely as a single treatment option, or as a step that facilitates surgical resection [3].

Recent case series has proven a favorable outcome of surgery following pre-operative embolization. In this study, we retrospectively analyze the cases who underwent preoperative embolization for intracranial arteriovenous malformation surgery.

PATIENTS AND METHODS

All patients who were diagnosed with brain arteriovenous malformations (AVM) in Mansoura University Hospitals between January 2017 through December 2022 were retrospectively analyzed. Institutional Review Board agreement was obtained from Mansoura University IRB committee, a waiver for patient consent was granted due to the retrospective nature of the study. Microsurgical resection was performed by one of two neurosurgeons (A.E. and M.K.), while the whole team participated in preoperative embolization.

A survey tool (Fig. 1) was created to measure the overall satisfaction of the operating surgeons based on their cumulative experience with cases in comparison to their usual practice without preoperative embolization.

Patients' charts were retrospectively reviewed for clinical data and radiological data, including presentation, complications, treatments, neurological outcomes, modified

	Non-embolized			Embolized	
	1	2	3	4	5
Field visibility	1	2	3	4	5
Shorter direction of dissection	1	2	3	4	5
Identification of feeder	1	2	3	4	5
Feeders control	1	2	3	4	5
Cutting of feeder	1	2	3	4	5
Identification of drainage	1	2	3	4	5
Dissection of nidus	1	2	3	4	5
Nidus excision	1	2	3	4	5

Fig. 1. Survey tool for surgeons to evaluate feasibility of the surgical procedure, where 1 score is totally favoring non-embolized cases, while 5 score favors preoperative embolization, hence score of 3 is equivocal

Rankin scale (mRS) scores and imaging studies, as well as operative data such as blood loss and intraoperative complications.

Spetzler–Martin grading system was adopted to classify lesions included in the study. Patients who presented with AVM susceptible for pre-operative embolization were only included i. e. grade III and higher. Patients with grades I and II were excluded as surgery alone is the line of management. Patients whose management included more than those two lines, e. g., gamma knife and multiple surgeries, were excluded.

RESULTS

During 18 months, 9 patients met the criteria for multimodal management, 7 of them were female, mean age of the group 36 years. At presentation, 8 patients were neurologically intact while two showed neurological deficits in the form of motor weakness and aphasia. Six lesions' Grade was III, while three lesions were of grade IV. Criteria of the lesions are summarized in Tables 1 and 2.

Patients' mRS remained unchanged after embolization sessions, 1 patient had an added neurological deficit in the form of increased severity of motor deficit after surgery, which was reversible during follow up period, mean follow up period is 103 days.

Patients needed multiple sessions were 2, mean time interval between last embolization session and surgery was 10 days (range 6 to 14).

The survey was completed by the two senior surgeons who participated in all cases either as main surgeon or as supervising professor. One surgeon, (A.E.), reported mild favorability (4/5) in all aspects of surgery, except for cutting the feeder arteries where this step was slightly favorable (2/5) for the non-embolized cases surgery, with mean score

of (3.7/5). On the other hand, the other surgeon reported higher favorability for previously embolized cases in all aspects; complete favorability (5/5) for field visualization, shorter duration of dissection, dissection of nidus and nidus excision, while mild favorability (4/5) for other aspects i. e. identification of feeder, feeder control and cutting.

Table 1. Location of lesions

Location	No. of cases
Frontal	3
Temporal	3
Parietal	2
Occipital	1
Cerebellar	1

Table 2. Spitzler–Martin Grading of lesions

Parameter	No. of cases
Size:	
<3 cm	0
3–6 cm	8
>6 cm	1
Eloquence	6
Deep venous drainage	2

ILLUSTRATIVE CASE

Female patient, 27 years old, presented with intractable seizures, on examination patient showed non-remarkable neurological examination. Magnetic resonance imaging of the brain showed left (dominant) temporal AVM. The lesion was of Spetzler–Martin grade III (size 2/eloquence 1/venous drainage 0).

Patient underwent preoperative embolization, followed by surgical excision. Surgery was uneventful with blood loss around 450 ml, patient postoperative status as preoperative with improved seizures control on single anti-epileptic during follow up (Fig. 2).

DISCUSSION

Arteriovenous malformations of the brain are considered among the most challenging central nervous system lesions to treat, such pathologies carry a lifetime risk of hemorrhage and subsequent mortality and morbidity which makes intervention mandatory in most cases [4]. Given their unique individual disruption of the normal cerebral vasculature, each case should be assessed and studied solely to conclude an efficient treatment plan.

Due to their chaotic nature and uneven patterns, several classification systems have been proposed, despite that, Spetzler–Martin [1] classification which was published in 1986 remains the worldwide identity of each AVM case. According to this grading system, low grades lesions (I, II)

are predicted to have good favorable outcome after microsurgical resection due to their simple anatomy, while grade III and higher grades are difficult to manage as they straddle the limit of operability for many neurosurgeons [5, 6], such lesions are composed of heterogenous group with various sizes, deep venous drainage and/or eloquent location which makes no clear algorithm of treatment applicable so far.

Any treatment plan for AVM lesion should include one or more line of management: observation, microsurgery, endovascular embolization and radiosurgery. Microvascular resection provides optimal obliteration rate and favorable outcome [7, 8]. However, it carries higher risks of neurological deficits for high grade lesions which is reported to be 31 % and 37 % for grades IV and V respectively [9]. Therefore, high grades AVM's require multimodal management plan.

Multimodal paradigm expected results for high grade AVM's vary according to the lines of management involved, endovascular embolization followed by stereotactic radiosurgery results in a low obliteration rate of approximately 42–44 % [10] in comparison to approximately 98 % obliteration rate for SRS followed by surgery [11]. On the other hand, binary management using preoperative embolization followed by microsurgical resection is most widely treatment option recently.

The hypothesis for preoperative embolization is mainly based on decreasing the blood flow and volume through the nidus which decreases bleeding during surgery as well as facilitates microsurgical resection in a less bloody and more visible field [5]. Previous reports concluded that preoperative embolization had no positive effect on intraoperative blood loss despite better outcome [12], this can be attributed to uncalculated blood loss during microsurgical procedures [13]. However, this study didn't compare embolization to non-embolization group, mean blood loss volume for the group was below average that reported in literature.

The shortcoming of preoperative embolization technique is exposing patients to complications of both procedures; endovascular management such as catheter stinking, intraoperative hemorrhage, and embolization-induced normal perfusion pressure breakthrough as well as surgical risk. In addition, any staged procedure exposes the patient to the risk of hemorrhage, ischemia and/or edema during the interval between procedures due to the unpredicted course of the disease following partial embolization [3]. Therefore, the ideal interval between embolization and surgery remains unclear and not fully investigated. However, it's believed that once session technique i. e., hybrid surgery, is a promising innovation to reduced risk and complications.

The choice of preoperative embolic material might be debatable to some practitioners, as per multicentric randomized control trial and a few observational studies, there is no superiority of one embolic agent over the other

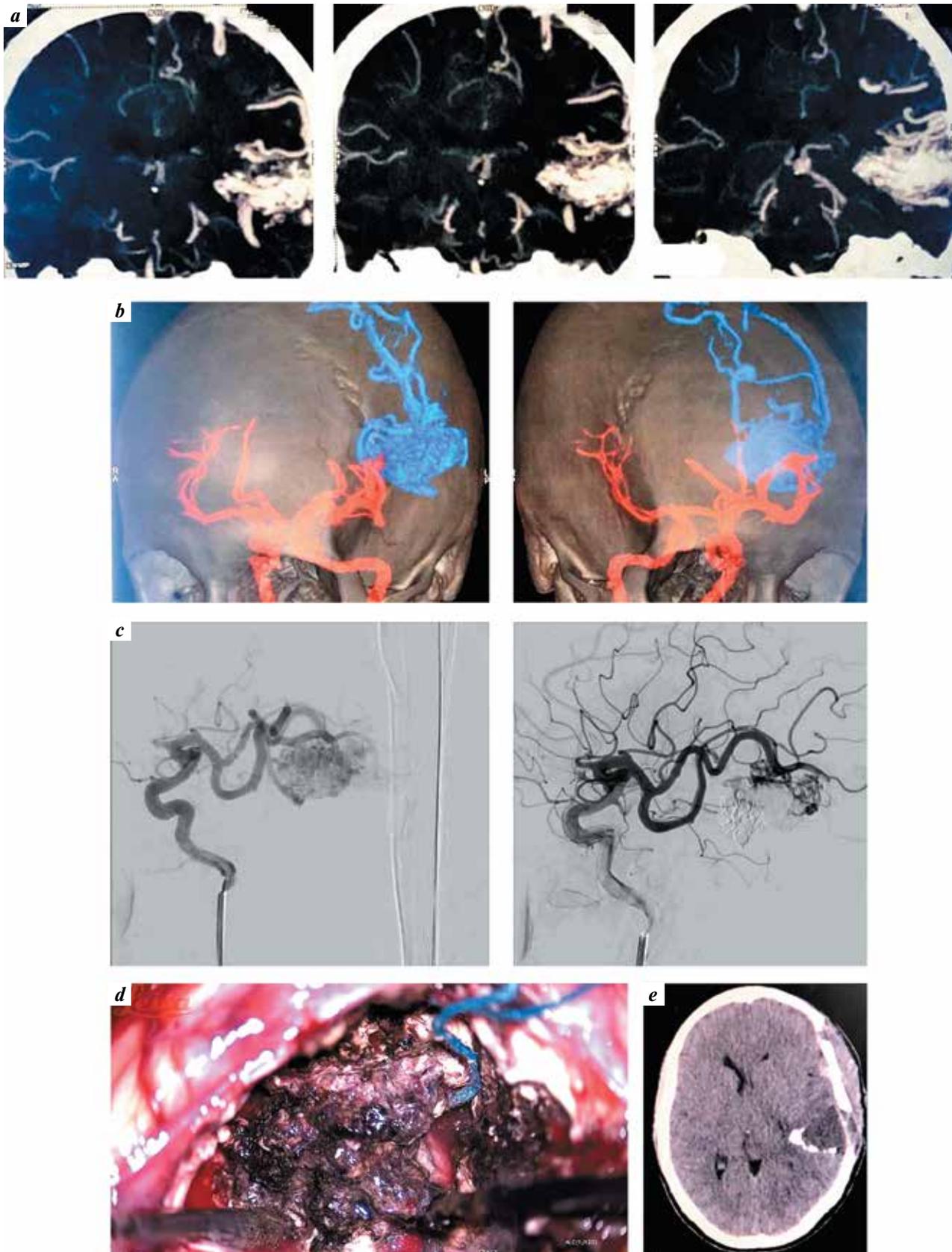


Fig. 2. Patient examination data: *a* – computed tomography angiography of the cerebral arteries, showing left posterior temporal arteriovenous malformation, with 5 cm nidus; *b* – 3D reconstruction of cerebral angiography showing superficial venous drainage of the nidus; *c* – digital subtraction angiography showing pre and post embolization, with residual nidus as part of pre-operative embolization; *d* – intraoperative microscopic image showing embolized arteries with Onyx; *e* – postoperative computed tomography scan showing the cavity of excised lesion, postoperative oedema and remnants of the Onyx cast at the bed of the lesion

regarding preoperative embolization [14, 15]. However, the advantages of Onyx embolizing agent over N-butyl cyanoacrylate (NBCA) for brain AVM embolization generally is clear. Formerly, NBCA was adopted as the only available embolic agent with success rate which reached 90 % obliteration rate in some studies despite technical difficulties. Using NBCA requires multiple sessions of embolization with limited maneuverability and inability to penetrate small vessels due to its adhesive nature, as well as flow dependent behavior [16]. On the other hand, since introduction of Onyx to this field, it showed greater superiority due to its cohesive nature, ability to diffuse through small vessels and diffusion in a flow independent pattern which allows plug and push technique to form a cast reaching deeper in the nidus through either arterial axis or venous axis. Therefore, Onyx achieves deeper penetration into the nidus which is of a great value as it results in downgrading the lesion via decreasing the size of the nidus and/or obliteration of deep venous drainage if achieved [17–19].

According to T. Izumo et al. [20], histopathological examination of surgically excised AVM's following preoperative embolization showed remaining erythrocytes inside the nidus despite angiographic resolution for cases who underwent preoperative embolization using NBCA, in comparison to complete Onyx cast with no erythrocytes for the Onyx group concluding that NBCA embolization is considered more of a feeder occlusion procedure than nidus occlusion.

Although feeder occlusion is considered an unsatisfactory procedure in cases where only endovascular embolization is adopted as a stand-alone treatment option [21], it is one

of the goals of preoperative embolization to decrease flow inside the nidus and to avoid premature closure of draining veins which is one of the most catastrophic intraoperative complications. This may explain the previously mentioned results of non-superiority of Onyx over NBCA regarding preoperative embolization procedures, as NBCA embolization achieves this goal.

Technical difficulty to excise a previously embolized AVM is reported by several neurosurgeons as the hard Onyx cast occupying the nidus makes it hard and non-compressible also the edges of the cast are sharp to surrounding brain tissue during excision [22], previously embolized arterial feeder is extremely difficult to cut using micro scissors which requires introduction of larger instruments to a microscopic field. According to our survey, the step of cutting previously embolized feeders was less favorable for one surgeon (2/5) but slightly favorable by the other (4/5). However, there was overall satisfaction by the two surgeons, this concept when added to measurable outcomes, especially blood loss, makes preoperative embolization a promising step to be added to the armaments against such lesions.

CONCLUSION

Pre-operative embolization is a safe tool to be added to the multi-modal treatment of high grades cerebral AVM's with good outcome and feasible surgical technique, it's value to reduce blood loss and surgery time, feeder occlusion is an achievable goal before surgery. Further studies should be adopted to evaluate surgeon's favorability of the procedure via strictly measurable outcomes.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Spetzler R.F., Martin N.A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65(4):476–83. DOI: 10.3171/jns.1986.65.4.0476
- Catapano J.S., Frisoli F.A., Nguyen C.L. et al. Spetzler–Martin grade III arteriovenous malformations: a multicenter propensity-adjusted analysis of the effects of preoperative embolization. *Neurosurgery* 2021;88(5):996–1002. DOI: 10.1093/neuros/nyaa551
- Del Maestro M., Luzzi S., Gallieni M. et al. Surgical treatment of arteriovenous malformations: role of preoperative staged embolization. *Acta Neurochir Suppl* 2018;129:109–13. DOI: 10.1007/978-3-319-73739-3_16
- Van Beijnum J., van der Worp H.B., Buis D.R. et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(18):2011–9. DOI: 10.1001/jama.2011.1632
- Lawton M.T.; UCSF Brain Arteriovenous Malformation Study Project. Spetzler–Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 2003;52(4):740–8; discussion 748–9. DOI: 10.1227/01.neu.0000053220.02268.9c
- Fleetwood I.G., Marcellus M.L., Levy R.P. Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: natural history. *J Neurosurg* 2003;98(4):747–50. DOI: 10.3171/jns.2003.98.4.0747
- Derdeyn C.P., Zipfel G.J., Albuquerque F.C. et al. Management of brain arteriovenous malformations: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017;48(8):e200–e24. DOI: 10.1161/STR.0000000000000134
- Choi J.H., Mohr J.P. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol* 2005;4(5):299–308. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70073-9.
- Spetzler R.F., Ponce F.A. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2011;114(3):842–9. DOI: 10.3171/2010.8.JNS10663
- Patibandla M.R., Ding D., Xu Z., Sheehan J.P. Stereotactic radiosurgery for pediatric high-grade brain arteriovenous malformations: our experience and review of literature. *World Neurosurg* 2017;102:613–22. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.03.064
- Abla A.A., Rutledge W.C., Seymour Z.A. et al. A treatment paradigm for high-grade brain arteriovenous malformations: volume-staged radiosurgical downgrading followed by microsurgical

- resection. *J Neurosurg* 2015;122(2):419–32.
DOI: 10.3171/2014.10.JNS1424
12. Donzelli G.F., Nelson J., McCoy D. et al. The effect of preoperative embolization and flow dynamics on resection of brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2020;132(6):1836–44. DOI: 10.3171/2019.2.JNS182743
 13. Kollberg S.E., Häggström A.C.E., Lingehall H.C., Olofsson B. Accuracy of visually estimated blood loss in surgical sponges by members of the surgical team. *AANA Journal*. 2019;87(4):277–84.
 14. Loh Y., Duckwiler G.R.; Onyx Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations: Clinical article. *J Neurosurg* 2010;113(4):733–41. DOI: 10.3171/2010.3.JNS09370
 15. Crowley R.W., Ducruet A.F., Kalani M.Y.S. et al. Neurological morbidity and mortality associated with the endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations before and during the Onyx era. *J Neurosurg* 2015;122(6):1492–7. DOI: 10.3171/2015.2.JNS131368.
 16. Raupp E.F., Fernandes J. Does treatment with N-butyl cyanoacrylate embolization protect against hemorrhage in cerebral arteriovenous malformations? *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(1):34–9. DOI: 10.1590/s0004-282x2005000100007
 17. Natarajan S.K., Ghodke B., Britz G.W. et al. Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with Onyx: single-center experience and technical nuances. *Neurosurgery* 2008;62(6):1213–25; discussion 1225–6. DOI: 10.1227/01.neu.0000333293.74986.e5
 18. Weber W., Kis B., Siekmann R. et al. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. *Neurosurgery* 2007;61(2):244–52; discussion 252–4. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255473.60505.84
 19. Gross B.A., Jankowitz B.T., Friedlander R.M. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: a review. *JAMA* 2019;321(13):1295–303. DOI: 10.1001/jama.2019.2413
 20. Izumo T., Okamura K., Takahira R. et al. Impact of pre-operative embolization with Onyx for brain arteriovenous malformation surgery. *Front Neurol* 2022;13:875260. DOI: 10.3389/fneur.2022.875260
 21. Van Rooij W.J., Sluzewski M., Beute G.N. Brain AVM embolization with onyx. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(1):172–7; discussion 178.
 22. Baskaya M. Preoperative AVM embolization: useful or not? Miami: Miami University Neurosurgery Webinar 23.7.2020.

Authors' contributions

M.M. Elsherbini, M.M. Nabeeh, M.A. Kassem, A. Ezz Eldin, M. Farouk: conception and design, provision of study material or patient's data, collection and assembly of data, data analysis and interpretation, article writing.

Вклад авторов

М.М. Elsherbini, М.М. Nabeeh, М.А. Kassem, А. Ezz Eldin, М. Farouk: концепция и дизайн, предоставление материалов или данных пациентов, сбор и обобщение данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was performed without external funding.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Compliance with patient rights. IRB acceptance is obtained (all patients consented to the publication of their data).

Соблюдение прав пациентов. Согласие IRB (Institutional Review Board) получено (все пациенты дали согласие на публикацию своих данных).

Article submitted: 11.02.2024. **Accepted for publication:** 05.06.2024. **Published online:** 27.12.2024.

Статья поступила: 11.02.2024. **Принята к публикации:** 05.06.2024. **Опубликована онлайн:** 27.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-28-37>

БЛИЖАЙШИЕ ИСХОДЫ ТУБУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ ГЛУБИННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.В. Остапюк, Л.Я. Кравец, К.С. Яшин, А.Е. Боков, И.А. Медяник*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603055 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1***Контакты:** Михаил Владимирович Остапюк ostapyuk.michail@gmail.com

Введение. Удаление глубоких объемных образований головного мозга традиционно связано с триадой проблем: ретракционной травмой, ограниченной радикальностью и рисками нарастания неврологической симптоматики. Порт-ассистированная, или тубулярная, хирургия, набирающая в последнее время популярность, призвана минимизировать эти риски, соответственно, необходима оценка ее эффективности и сравнение с традиционными вмешательствами.

Цель исследования – сравнительный анализ ранних исходов традиционной и порт-ассистированной хирургии глубоких объемных образований головного мозга.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты удаления глубоких объемных образований у 61 пациента (31 мужчины и 30 женщин), в том числе у 36 пациентов с диффузно растущими глиальными опухолями и у 25 – с узловыми образованиями. Среди них 35 пациентов были оперированы традиционным способом – с использованием шпателей (1-я группа), а 26 – с использованием тубусов – порт-ассистенции (2-я группа). Проведены оценка и сравнение радикальности и неврологических исходов в этих группах пациентов, а также дифференциация возможных факторов неблагоприятных исходов.

Результаты. Радикальность удаления глиальных опухолей по градации тотальное/субтотальное/частичное в 1-й группе составила соответственно 0, 50 и 50 %, во 2-й группе – 21,4; 35,7 и 42,9 %. Тотальное удаление узловых образований в 1-й группе достигнуто в 76,9 % случаев, во 2-й – в 91,7 %.

Клиническое ухудшение отмечено у 13 (37,1 %) пациентов 1-й группы и у 4 (15,4 %) пациентов 2-й группы, но преимущественно транзиторного характера. Использование тубусов в сравнении с традиционной хирургией обусловило достоверно меньший размер трепанации ($13,2 \pm 4,6 \text{ см}^2$ против $22,7 \pm 7,8 \text{ см}^2$) и сокращение послеоперационного стационарного периода (3 [3; 5] дня против 12 [6; 16] дней).

Заключение. Применение порт-ассистенции в хирургии глубоких объемных образований обладает преимуществами перед традиционной хирургией в достижении большей радикальности вмешательств при сходных размерах и гистоструктуре образований и меньшей частоте неврологических осложнений, в то же время не накладывая дополнительных ограничений.

Ключевые слова: глубокие образования, глиома, тракционная травма, кровоизлияния, тубулярная хирургия, порт-ассистенция

Для цитирования: Остапюк М.В., Кравец Л.Я., Яшин К.С. и др. Ближайшие исходы тубулярной хирургии глубоких образований головного мозга. Нейрохирургия 2024;26(4):28–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-28-37>

Immediate outcomes of using tubular retractors in surgery of deep brain lesions

M. V. Ostapyuk, L. Ya. Kravets, K. S. Yashin, A. E. Bokov, I. A. Medyanik*Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603055, Russia***Contacts:** Mikhail Vladimirovich Ostapyuk ostapyuk.michail@gmail.com

Background. Resection of deep-seated space-occupying brain lesions is traditionally associated with a triad of problems: retraction injury, limited radicality, and risks of augmentation of neurologic symptoms. Port-assisted or tubular surgery has been recently gaining popularity as its goal is to minimize these risks. Therefore, it is necessary to evaluate its effectiveness and compare it to the traditional interventions.

Aim. To perform comparative analysis of the immediate outcomes of traditional and port-assisted surgery of deep-seated space-occupying brain lesions.

Materials and methods. The results of resection of deep-seated space-occupying brain lesions in 61 patients (31 men and 30 women) including 36 patients with diffuse glial tumors and 25 patients with nodular lesions were retrospectively analyzed. Among them, 35 patients were operated on using the traditional technique with spatulas (1st group), 26 patients – using tubular retractors, port-assistance (2nd group). Evaluation and comparison of radicality and neurologic outcomes in these patient groups, as well as differentiation of possible factors of unfavorable outcomes were performed.

Results. Radicality of glial tumor resection per the total/subtotal/partial grading in the 1st group was 0, 50 and 50 %; in the 2nd group, 21.4; 35.7 and 42.9 %. Total resection of nodular lesions in the 1st group was achieved in 76.9 % of cases; in the 2nd group, in 91.7 %.

Clinical deterioration was observed in 13 (37.1 %) patients of the 1st group and 4 (15.4 %) patients of the 2nd group, but it was mostly transient. Compared to traditional surgery, the use of tubular retractors allowed to achieve significantly smaller trephination size (13.2 ± 4.6 cm² versus 22.7 ± 7.8 cm²) and decrease postoperative in-hospital period (3 [3; 5] days versus 12 [6; 16] days).

Conclusion. The use of port-assistance in surgery of deep-seated space-occupying brain lesions is preferential to traditional surgery in terms of higher radicality for similar size and histology of lesions and lower rate of neurologic complications without imposition of additional constraints.

Key words: deep-seated lesions, glioma, traction injury, hemorrhage, tubular surgery, port-assistance

For citation: Ostapuyuk M.V., Kravets L.Ya., Yashin K.S. et al. Immediate outcomes of using tubular retractors in surgery of deep brain lesions. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):28–37. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-28-37>

ВВЕДЕНИЕ

Термин «глубинные объемные образования головного мозга» в отечественной литературе, или “deep-seated brain lesions” – в англоязычной, не имеет четких анатомических или цифровых критериев для обозначения «глубинности» и может быть как описательным [1–3], так и содержащим числовые параметры [4, 5]. Хотя «глубинная опухоль» – не классификационное понятие, оно широко применяется на практике, сразу указывая на большую техническую сложность этих операций. Следует отметить, что, на наш взгляд, «глубинность» не должна определяться только расстоянием от коры до образования, немаловажным аспектом является и внутренний полюс опухоли, т.е. то, насколько глубоко она распространяется, что соответствует истинной длине хирургического коридора.

Анатомическая компактность трактов и функционально значимых структур в глубинных отделах мозга в сочетании с длинным и достаточно узким хирургическим коридором ограничивают маневренность и увеличивают цену ошибки при неверных действиях, способствуя неблагоприятным исходам. Достаточный обзор операционного поля в классическом исполнении обеспечиваются при помощи мозговых шпателей либо, при высоком уровне мастерства хирурга, путем использования безретракторной методики, когда роль шпателей выполняют инструменты в руках хирурга и гравитационная тракция. Однако оба этих метода связаны с формированием точек повышенного давления на мозговую ткань, что может приводить к локальной травме и тракционным осложнениям, проявляющимся местным отеком, некрозом и вторичными кровоизлияниями [6–8].

До внедрения принципов современной микронеурологии операции в глубинных областях мозга

сопровождались особенно высокой смертностью и неврологическими «потерями». Совершенствование доступов и применение новых интраоперационных технологий позволили снизить периоперационную смертность с 40–50 до 0–1 % [9, 10], однако функционально неудовлетворительные исходы наблюдаются чаще, чем при поверхностных опухолях, – по данным литературы, у 16–40 % пациентов наблюдается ухудшение после операции [11, 12].

Для решения «тракционных проблем» разработаны тубулярные ретракторы, которые равномерно распределяют давление по контуру порта и позволяют визуализировать операционное поле при достаточной свободе манипуляций. Эволюция тубусов от самостоятельно изготовленных вариантов [3, 13] до прошедших клиническую сертификацию портов привела к их использованию при широком спектре патологий, включая гипертензионные гематомы и различные внутримозговые и желудочковые образования. Несмотря на отсутствие общепринятой и единой технологии порт-ассистенции (ПА), концепция их использования интуитивно понятна и заключается в установке вне корковых функционально значимых зон и далее вдоль основных трактов к цели операции. Основной момент заключается в планировании хирургического коридора на дооперационном этапе на основании анатомических знаний и инструментально подтвержденных данных (магнитно-резонансная трактография как основная опция планирования). При описании имеющегося зарубежного опыта применения портов их определяют как «многообещающий инструмент для достижения максимально безопасной резекции глубоко расположенных образований» [14].

Усложняет хирургию в глубинных структурах и многообразие встречающихся гистологических вариантов образований: первичные нейроглиальные опухоли (до 20 %) [15, 16] и метастазы, тропные к микрососудистому окружению границы белого и серого веществ, являются наиболее частыми образованиями [17]. В случае метастатического поражения при исходно меньшем объеме и относительно отграниченном росте очага удаление возможно единым блоком, а диффузный рост и значительно больший исходный объем глиом приводят к необходимости их фракционирования и снижению радикальности в условиях компактных глубинных структур. Эта особенность характерна и для ПА: по данным S. Najtovic и соавт., резекция глубинных злокачественных глиом с применением ПА при средней радикальности в 93 % случаев привела к неблагоприятным неврологическим исходам у 35 % пациентов [18].

С учетом относительно небольшого мирового опыта применения порт-ассистированной хирургии, отсутствия проспективных рандомизированных исследований остается открытым вопрос о строгом научном обосновании преимуществ указанной методики по сравнению с традиционным подходом.

Цель исследования – сравнительный анализ ранних исходов порт-ассистированной и традиционной хирургии (ТХ) глубинных объемных образований головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Работа основана на анализе результатов удаления глубинных объемных образований головного мозга у пациентов ($n = 61$), оперированных в период с 2017 по 2023 г. в Городской клинической больнице № 39 (Нижний Новгород) и нейрохирургическом отделении Университетской клиники ПИМУ. К глубоко расположенным были отнесены опухоли и другие образования субкортикальной локализации, с ростом в базальные ядра, пери- и интравентрикулярно. Мы заведомо отказались от четкого критерия включения по расстоянию от коры до образования, исключение составили относительно небольшие образования, для которых минимальная глубина расположения была определена как 15 мм. Средний возраст пациентов составил 54 ± 12 года, соотношение мужчин и женщин – 1,02:1. Медиана расстояния от образования до коры в исследуемой группе составила 30 [20; 35] мм, медиана объема патологического очага – 19,4 [6,6; 40,6] см³.

Распределение образований по гистоструктуре в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2021 г. приведено в табл. 1. «Другие» образования ($n = 25$), несмотря на разнородность, были объединены в 1 группу по признаку отграниченного или узлового роста.

Дизайн исследования. Исследование основано на сравнительном анализе ближайших исходов опера-

Таблица 1. Гистоструктура образований

Table 1. Histostructure of lesions

Образование Lesion	n (%)
Глиальные опухоли Glial tumors	
Глиобластома, IDH-wt Glioblastoma, IDH-wt	25 (69,4)
Астроцитомы, IDH-mut, grade 4 Astrocytoma, IDH-mut, grade 4	4 (11,1)
Диффузная глиома средней линии, H3K27M-mutant Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant	3 (8,3)
Астроцитомы, IDH-mut, grade 3 Astrocytoma, IDH-mut, grade 3	2 (5,6)
Олигодендроглиома, IDH-mut, 1p/19q+, grade 3 Oligodendroglioma, IDH-mut, 1p/19q+, grade 3	1 (2,8)
Диффузная астроцитомы, БДУ Diffuse astrocytoma, NOS	1 (2,8)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>36 (59)</i>
Другие образования Other lesions	
Метастаз Metastasis	10 (40)
Кавернома Cavernoma	5 (20)
Эпендимальные опухоли Ependymal tumors	3 (12)
Эпидермоидная киста Epidermoid cyst	2 (8)
Лучевой некроз Radiation necrosis	1 (4)
Переходная менингиома Transitional meningioma	1 (4)
Лимфома Lymphoma	1 (4)
Карцинома сосудистого сплетения Choroid plexus carcinoma	1 (4)
Центральная нейроцитомы Central neurocytoma	1 (4)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>25 (41)</i>

Примечание. IDH-wt – отсутствие мутации изоцитрат-дегидрогеназы («дикого типа»); IDH-mut – наличие мутации IDH; H3K27M-mutant – наличие мутации H3K27M; БДУ – без дополнительных уточнений.

Note. IDH-wt – without isocitrate dehydrogenase mutation (“wild type”); IDH-mut – with IDH mutation; H3K27M-mutant – with H3K27M mutation; NOS – not otherwise specified.

ций в 2 группах больных. В 1-ю группу вошли 35 пациентов, оперированных с использованием стандартных ретракторов и мозговых шпателей (ТХ), во 2-ю группу – 26 пациентов, оперированных с применением

Таблица 2. Характеристики исследуемых групп

Table 2. Characteristics of the studied groups

Показатель Parameter	ТХ (n = 35) TS (n = 35)	ПА (n = 26) PA (n = 26)	p
Возраст, M ± SD, лет Age, M ± SD, years	54 ± 12	54 ± 13	0,89*
Пол, n: Sex, n:			
мужской male	18	12	0,44**
женский female	17	14	
Объем очага, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], см ³ Lesion volume, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], cm ³	19,4 [6,6; 40,6]	18,5 [5,9; 53,5]	0,82***
Глиальные опухоли, n (%) Glial tumors, n (%)	22 (62,9)	14 (53,8)	0,32**
Узловые образования, n (%) Other lesions, n (%)	13 (37,1)	12 (46,2)	0,32**

*t-критерий Стьюдента; **точный тест Фишера; ***U-критерий Манна–Уитни.

Примечание. ТХ – традиционная хирургия; ПА – порт-ассистенция; S – среднее значение; SD – стандартное отклонение;

Me – медиана; Q₂₅ и Q₇₅ – нижний и верхний квартили.

*Student's t-test; **Fisher's exact test; ***Mann–Whitney U-test.

Note. TS – traditional surgery; PA – port-assisted surgery; S – mean value; SD – standard deviation; Me – median; Q₂₅ and Q₇₅ – lower and upper quartiles.

тубусов (ПА). Группы пациентов были сопоставимы по половозрастным характеристикам, гистологическим данным и размерам образований (табл. 2).

Предоперационное обследование. Пациентам проведено стандартное клинично-неврологическое и нейровизуализационное обследование. Топографо-анатомическую оценку и планирование операции проводили на основании стандартных последовательностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) и в ряде случаев – трактографии и функциональной МРТ с волюметрической оценкой образований при помощи программы Vidar Dicom Viewer v.3.2 (ООО «ПО Видар», Россия) и станций навигации Stealth Station S7 (Medtronic, США) и BrainLab (Brainlab AG, Германия).

Техника операций. В обеих группах планирование хирургического коридора основывалось на кратчайшем расстоянии до опухоли, сопоставлении наибольшей оси опухоли с осью хирургического коридора и началом вне корковых функционально значимых зон. Формирование хирургического коридора начинали с диссекции ближайшей к очагу борозды или кортикотомии в случае отека или иных причин, не позволяющих выполнить арахноидальную диссекцию. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОНМ) с корковым и субкортикальным картированием двигательных зон с применением нейромонитора Inomed (Inomed Medizintechnik GmbH, Германия) проводили в обеих группах (всего у 31 пациента).

В группе ТХ поддержание стенок хирургического коридора в растянутом состоянии для достаточного

обзора зоны интереса осуществлялось мозговыми шпателями и инструментами в руках хирурга (коагуляционный пинцет, насадка аспиратора). В процессе операции вследствие неизбежной коррекции положения шпателей и нестабильного давления на стенки коридора хирургический коридор мог менять конфигурацию и диаметр.

В группе ПА хирургический коридор к патологическому очагу формировали путем введения тубусов VBAS (ViewSite Brain Access System, Vycor Medical Inc., США) различных типоразмеров (рис. 1, а). Внешне тубус представляет собой прозрачный пластиковый конус, на поперечном сечении имеющий форму эллипса и состоящий из непосредственно порта, через который осуществляются манипуляции, и внутреннего obturator, который при установке тубуса раздвигает ткани по мере продвижения. В собранном виде тубус через металлический переходник может быть фиксирован к ригидному фиксатору (рис. 1, б, в). Мы использовали тубусы с 2 вариантами длины большой оси эллипса наружного окна – 21 и 28 мм. Небольшие размеры портов позволили уменьшить как размеры краниотомии, так и кожные разрезы.

Диффузно растущие и большие опухоли удаляли пофрагментно по принципу «от центра к периферии». Узловые образования резецировали единым блоком по перифокальной зоне.

Оценка исходов операций. Радикальность удаления опухолей. В 1-е сутки после операции всем больным выполняли бесконтрастную компьютерную томографию (КТ) для оценки послеоперационных изменений.



Рис. 1. Форм-фактор тубусов: а – тубусы длиной 5 и 7 см с длинной осью внешнего окна – 21 и 28 мм; б – тубус с извлеченным обтуратором; в – тубус в собранном виде

Fig. 1. Form factor of tubular retractors: а – tubular retractors with length of 5 and 7 cm and long axis of the external window of 21 and 28 mm; б – tubular retractor with removed obturator; в – assembled tubular retractor

С учетом этого оценку радикальности вмешательства проводили на основании сравнения зоны измененного сигнала по данным послеоперационной КТ и дооперационной МРТ по методике, описанной в работе А.Ю. Беляева [19] (рис. 2).

В 19 собственных наблюдениях при одновременном проведении КТ и МРТ после операции были также верифицированы возможности этого метода в оценке радикальности вмешательств (рис. 3).

Градация радикальности вмешательств осуществлялась по качественной шкале, предложенной Р. Karschnia и соавт. [20]: тотальное удаление – не менее 95 %, субтотальное – 80–95 %, частичное – менее 80 %.

Клинико-неврологические исходы. Оценивали динамику неврологического статуса в период стационарного лечения и в течение месяца после выписки. Фиксировали появление нового неврологического дефицита (стойкого или транзиторного) либо регресс имеющегося. Также оценивали динамику функционального статуса по шкале Карновского (индекс Карновского, ИК).

Статистический анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения StatSoft STATISTICA 12. Данные пациентов были разделены в зависимости от морфологии патологического очага, отдельно выполнена оценка результатов по глиальным

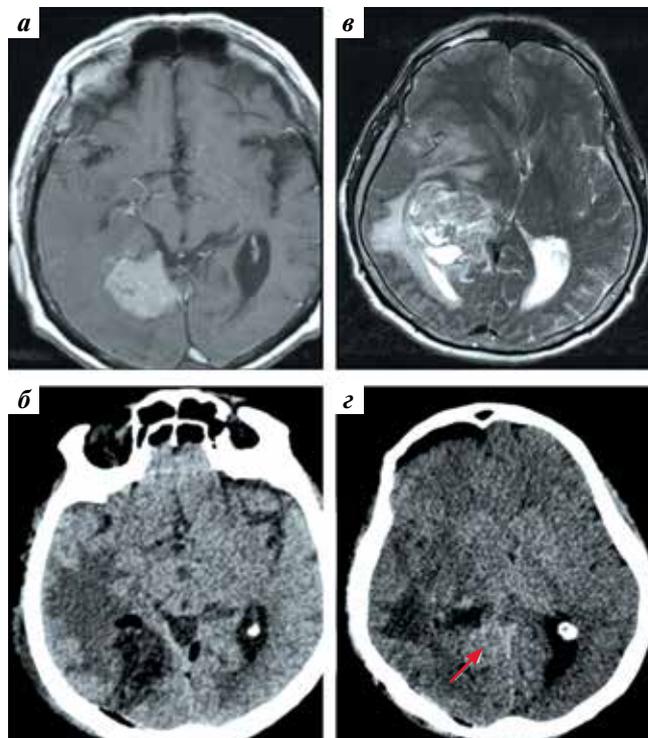


Рис. 2. Примеры оценки радикальности удаления образований на основании данных компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ): а – предоперационная МРТ в T1-режиме с контрастным усилением: метастаз плоскоклеточного рака легкого; б – послеоперационный КТ-контроль: тотальное удаление образования; в – предоперационная МРТ в T2-режиме: карцинома сосудистого сплетения; г – послеоперационный КТ-контроль: остаточная ткань опухоли (стрелка)

Fig. 2. Examples of evaluation of radicality of lesion resection based on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) data: а – preoperative T1-weighted contrast-enhanced MRI: squamous cell lung cancer metastasis; б – postoperative CT control: total lesion resection; в – preoperative T2-weighted MRI: choroid plexus carcinoma; г – postoperative CT control: residual tumor tissue (arrow)

и неглиальным опухолям. Сравнивали группы пациентов с клиническим ухудшением и без такового, а также в зависимости от объема резецированной части опухоли. Проведена оценка осложнений и их влияния на клиническое ухудшение.

При оценке значимости различий в зависимости от анализируемых показателей применяли критерий χ^2 Пирсона (χ^2); t-критерий Стьюдента (t), точный критерий Фишера (F), U-критерий Манна–Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Радикальность операций. Диаграммы, отражающие радикальность удаления образований, представлены на рис. 4. Несмотря на определенную условность в понимании «тотальности удаления» диффузных глиом и отсутствие статистически значимых различий ($p_{\chi^2} = 0,07$), применение ПА позволило увеличить долю тотально удаленных глиом до 21,4 %, в то время как при ТХ удаление в лучшем случае было субтотальным. В абсолютных

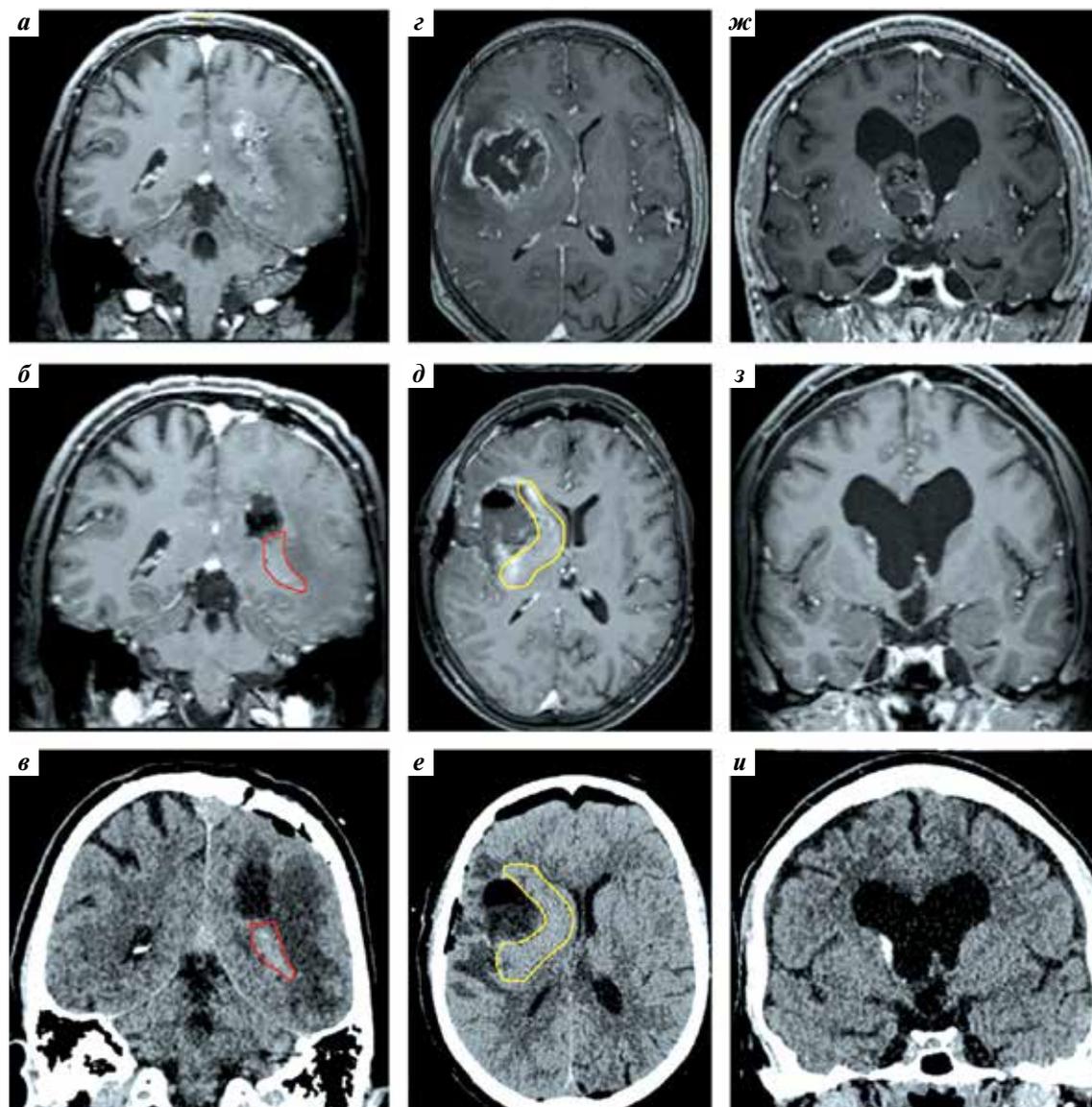


Рис. 3. Примеры сравнения магнитно-резонансных (МР) и компьютерно-томографических (КТ) изображений для оценки степени резекции образования в раннем послеоперационном периоде: а–в – субтотальное удаление глиобластомы (красным обведена остаточная опухоль); з–е – парциальное удаление (желтым обведен оставшийся фрагмент опухоли) глиобластомы; жс–и – тотальное удаление центральной нейрцитомы. В верхнем ряду (а, з, жс) представлены предоперационные Т1-взвешенные МР-изображения с контрастным усилением, в среднем ряду (б, д, з) – Т1-взвешенные МР-изображения с контрастным усилением на 1-е сутки после операции, в нижнем ряду (в, е, и) – бесконтрастные КТ-изображения на 1-е сутки после операции

Fig. 3. Examples of comparison of magnetic resonance (MR) and computed tomography (CT) images for evaluation of resection grade in the early postoperative period: а–в – subtotal resection of glioblastoma (residual tumor is outlined in red); з–е – partial resection (residual tumor fragment is outlined in yellow) of glioblastoma; жс–и – total resection of central neurocytoma. In the upper row (а, з, жс), T1-weighted contrast-enhanced MR images are presented; in the middle row (б, д, з), T1-weighted contrast-enhanced MR images on day 1 after surgery; in the lower row (в, е, и), CT image without contrast on day 1 after surgery

значениях степень резекции глиом при ПА составила 88,9 [57,2; 96,0] %.

Также выше при ПА была доля радикально удаленных узловых образований – 91,7 % против 76,9 % при ТХ ($p_F = 0,33$).

Травматичность операций. Близость принципов тубулярной и key-hole хирургии позволила уменьшить размеры трепанационного окна при ПА до $13,2 \pm 4,6$ см², что значительно меньше, чем при ТХ – $22,7 \pm 7,8$ см²

($p_i < 0,001$), с соответственно меньшим кожным разрезом. Это обусловило и более короткий период послеоперационной госпитализации – 3 [3; 5] койко-дня при ПА против 12 [6; 16] койко-дней при ТХ ($p_U < 0,0001$), не увеличив длительность операций – 271 ± 78 и 263 ± 75 мин соответственно ($p_i = 0,81$).

У 48 (78,7 %) пациентов обеих групп были обнаружены разнокалиберные кровоизлияния объемом от 0,04 до 44,9 мл с медианой 0,46 [0,1; 2,14] мл.

Выявлена корреляция ($R_{\text{Spearman}} = 0,28, p = 0,029$) между объемом крови в области вмешательства (по данным контрольной КТ) и клиническим ухудшением после операции (рис. 5).

При *log*-регрессионном анализе взаимосвязи между объемом кровоизлияния и вероятностью неврологических осложнений (полученная регрессионная функция обладала точностью 78 % при специфичности 95 % и чувствительности 35 %) выявлено, что 4 мл крови в ране повышают вероятность ухудшения до 50 %, а >7 мл – до 80 %.

Кровоизлияния по локализации были разделены на «коридорные» (по ходу доступа), расцениваемые как последствия тракции, и в ложе опухоли. При наличии крови в обеих зонах ситуацию также расценивали как следствие тракции. Как видно из табл. 3, при любом варианте доступов к глубинным образованиям кровоизлияния фактически неизбежны. Так, «ретракционные» кровоизлияния выявлены у 16 (45,7 %) пациентов группы ТХ и у 15 (57,7 %) пациентов группы ПА, однако в 1-й группе они были более объемными (что может

говорить о большей травматичности шпателей) и чаще были ассоциированы с отрицательной динамикой (см. табл. 3).

Клинико-неврологические исходы. В группе ТХ отрицательная динамика отмечена у 13 (37,1 %) пациентов – со снижением медианы ИК с 80 до 70 %: у них развился новый или усугубился имеющийся дефицит, не разрешившийся к концу наблюдения. Данная разница связана и с большим объемом кровоизлияний по ходу доступа при использовании шпателей.

При ПА медиана ИК осталась неизменной – 80 %, только у 4 (15,4 %) пациентов было выявлено нарастание неврологического дефицита, у 3 из них ухудшение оказалось транзиторным.

Влияние ИОНМ на клинические исходы. При ТХ ИОНМ проводили у 15 (42,9 %) пациентов, у 5 из них это не предотвратило развития неврологических осложнений, что было связано с близостью доступа к кортикоспинальному тракту (в 3 случаях) и локализацией опухоли в «рискованных» для удаления зонах (в 2 случаях).

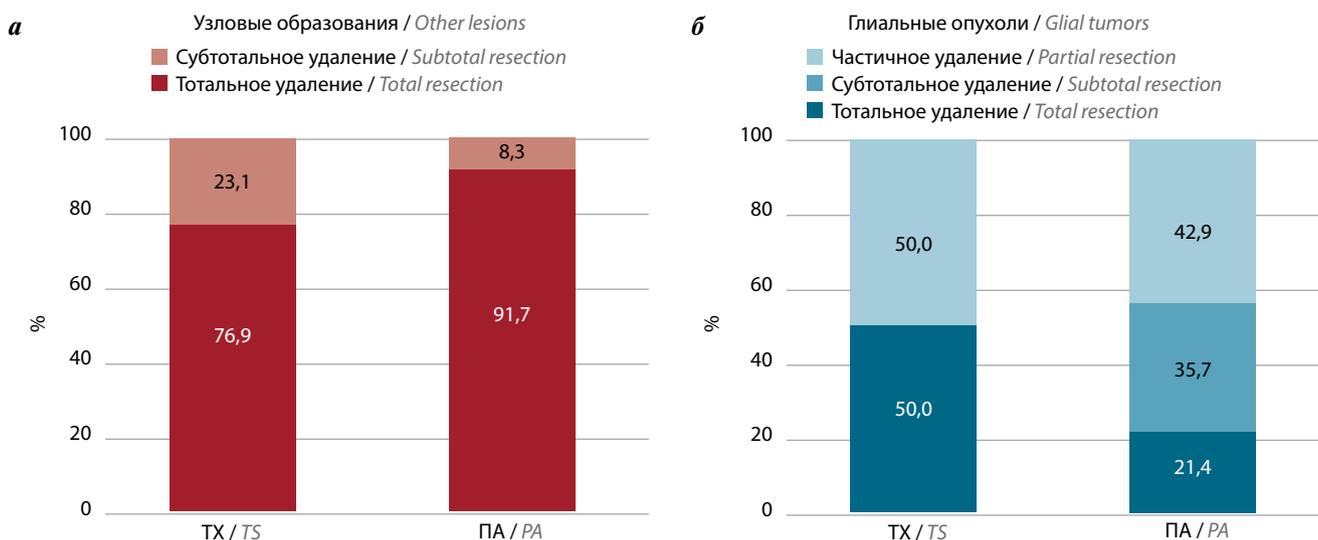


Рис. 4. Сравнение радикальности вмешательств в группах традиционной хирургии (ТХ) и порт-ассистенции (ПА) при узловых (а) и глиальных (б) образованиях

Fig. 4. Comparison of intervention radicality in the groups of traditional surgery (TS) and port-assistance (PA) for nodular (a) and glioma (b) lesions

Таблица 3. Сравнение частоты «тракционных» кровоизлияний в группах традиционной и порт-ассистированной хирургии

Table 3. Comparison of traction hemorrhages in the groups of traditional and port-assisted surgeries

Хирургия Surgery	Кровоизлияние вдоль коридора, n (%) Hemorrhage along the corridor, n (%)	Смешанное кровоизлияние, n (%) Mixed hemorrhage, n (%)	Объем крови, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мл Blood volume, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], mL	Нарастание симптоматики, n (%) Aggravation of symptoms, n (%)
Традиционная Traditional	12 (34,3)	4 (11,4)	1,54 [0,3; 3,8]	8 (50)
Порт-ассистированная Port-assisted	12 (46,2)	3 (11,5)	0,62 [0,2; 3,2]	3 (20)
<i>p</i>		0,54*	0,52**	0,034*

*Точный тест Фишера; **U-критерий Манна–Уитни.

*Fisher's exact test; *Mann–Whitney U-test.

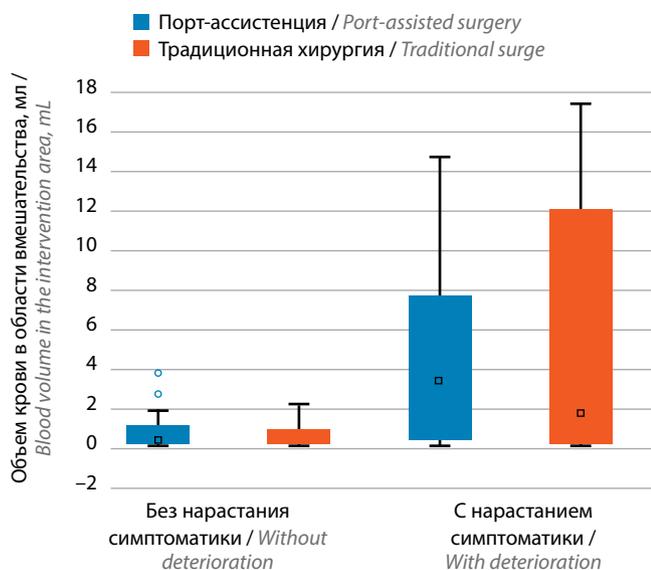


Рис. 5. Диаграммы сравнения объема крови в области вмешательства по данным компьютерной томографии у пациентов с клиническим ухудшением и без такового в группах традиционной и порт-ассистированной хирургии

Fig. 5. Comparison diagrams for blood volume in the intervention area per computed tomography data in patients with clinical deterioration and without it the groups of traditional and port-assisted surgeries

При ПА ИОНМ применяли у 10 (38,5 %) пациентов, клиническое ухудшение развилось у 3 пациентов по аналогичным, условно обозначенным как «анатомические», причинам.

Сопоставимым было число «анатомических» осложнений у пациентов без ИОНМ: близость траектории к трактам — у 3 пациентов, возможная тракционная травма, проявляющаяся кровоизлияниями в стенках хирургического коридора, — у 4 пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема радикальности наиболее актуальна для хирургии глиом, надежда на ее решение только путем применения ПА вряд ли оправдана. В то же время, согласно полученным нами данным, ПА при операциях увеличила долю тотально удаленных образований. Возможно, это было связано с рядом причин: лучшая визуализация в фиксированном поле тубуса границ между патологически измененной и нормальной тканями, уменьшение травмы мозга (которая изменяет его структуру и затрудняет дифференциацию тканей) краями шпателя. Суммарно это обусловило более полное удаление опухолей, чем при ТХ.

Ряд авторов считают наиболее важным в хирургии глубоких образований не радикальность, а функциональную сохранность. В исследовании Y. Esquenazi и соавт. ни у одного из 10 пациентов не было достигнуто тотального удаления, но было показано, что статистически значимым фактором успеха в хирургии глубоких глиобластом явился только исходный ИК, и следовало сохранить его уровень после операции [21].

В ряде работ отмечена тенденция к снижению радикальности удаления образований с расчетом на последующее адьювантное лечение: H.J. Steiger с соавт. в 2000 г. представили данные об удалении более 80 % исходного объема опухолей в 78,6 % случаев [11], а R. Saito и соавт. в 2017 г. сообщили только о 28,6 % тотально удаленных образований [12].

Применение тубусов в хирургии глубоких злокачественных глиом, по данным S. Hajtovic и соавт. (2022), действительно способствовало более высокой степени их резекции — в среднем 93 %, но в то же время у 35 % пациентов привело к неблагоприятным неврологическим исходам [18]. Это значительно выше, чем в нашем исследовании: 2 (14,2 %) пациента с транзиторным ухудшением и 1 (7,1 %) — с постоянным при медиане резекции 88,9 [57,2; 96,0] %.

Однозначная оценка клинико-неврологических исходов в хирургии глубоких опухолей затруднена в силу значительной вариабельности локализации и размеров образований. Так, по данным иностранных и отечественных публикаций, частота клинического ухудшения может составлять 16–40 % [11, 12], что превышает таковую при поверхностных образованиях — 3–10 % [22, 23]. В нашем исследовании эта доля оказалась сопоставимой с данными литературы — 26,2 %, но при отдельной оценке результатов ТХ и ПА видно, что классические операции с использованием мозговых шпателей чаще приводят к негативным результатам — 37,1 % пациентов с постоянным дефицитом против 15,4 % с преимущественно транзиторным ухудшением. Таким образом, можно констатировать, что более бережное «отношение» тубусов к мозговой ткани способно снизить частоту неврологического дефицита и перевести его в разряд временного. Достоверного влияния ИОНМ на снижение частоты неврологических осложнений при глубоких образованиях не установлено, очевидно, большую роль здесь играют «анатомические» причины.

Наше исследование имело ряд ограничений. Радикальность удаления у большинства пациентов оценивали на основании данных послеоперационной КТ. Такой подход принят в рутинной практике и используется в большинстве клиник для ориентировочной оценки полноты удаления опухоли. Целенаправленное сравнение зон измененного сигнала по данным МРТ до операции и КТ после операции [19], которое мы взяли на вооружение, повышает точность этой оценки. «Узловые» образования, несмотря на гетерогенную природу, были объединены нами в 1 группу по хирургическому принципу, поскольку структурные взаимоотношения позволяли дифференцировать их от нормальной ткани и проводить блок-резекцию. Не столь большой объем выборки не позволил статистически достоверно показать различия в радикальности вмешательств, хотя наблюдаемая тенденция может иметь позитивный отклик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ ранних исходов ПА и ТХ глубинных объемных образований головного мозга продемонстрировал преимущества тубулярной хирургии как в аспекте радикальности проводимых вмешательств, так и в аспекте функциональных исходов. Для строгого научного обоснования новой методики необходимы проспективные рандомизированные

исследования, однако стоит отметить, что применение тубусов получает все большее распространение в нейрохирургии. При глубинных опухолях тубулярная хирургия позволяет улучшить ближайшие исходы проводимых вмешательств, однако для отдаленных исходов лечения большее значение, вероятно, имеет непосредственная природа опухоли и ее расположение относительно критических структур головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gassie K., Alvarado-Estrada K., Bechtle P., Chaichana K.L. Surgical management of deep-seated metastatic brain tumors using minimally invasive approaches. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2019;80(3):198–204. DOI: 10.1055/s-0038-1676575
- Mansour S., Echeverry N., Shapiro S., Snelling B. The use of BrainPath tubular retractors in the management of deep brain lesions: a review of current studies. *World Neurosurg* 2020;134:155–63. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.218
- Ratre S., Yadav Y.R., Parihar V.S., Kher Y. Microendoscopic removal of deep-seated brain tumors using tubular retraction system. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2016;77(4):312–20. DOI: 10.1055/s-0036-1580595.
- Eichberg D.G., Di L., Shah A.H. et al. Minimally invasive resection of intracranial lesions using tubular retractors: a large, multi-surgeon, multi-institutional series. *J Neurooncol* 2020;149(1):35–44. DOI: 10.1007/s11060-020-03500-0
- Greenfield J.P., Cobb W.S., Tsouris A.J., Schwartz T.H. Stereotactic minimally invasive tubular retractor system for deep brain lesions. *Neurosurgery* 2008;63(4 Suppl 2):334–9; discussion 339–40. DOI: 10.1227/01.NEU.0000334741.61745.72
- Zhong J., Dujovny M., Perlin A.R. et al. Brain retraction injury. *Neurol Res* 2003;25(8):831–8. DOI: 10.1179/016164103771953925
- Harada S., Nakamura T. Retraction induced brain edema. *Acta Neurochir Suppl (Wein)* 1994;60:449–51. DOI: 10.1007/978-3-7091-9334-1_123
- Sherchan P., Kim C.H., Zhang J.H. Surgical brain injury and edema prevention. *Acta Neurochir Suppl (Wein)* 2013;118:129–33. DOI: 10.1007/978-3-7091-1434-6_23
- Memet Ozek M., Türe U. Surgical approach to thalamic tumors. *Child's Nerv Syst* 2002;18(8):450–6. DOI: 10.1007/s00381-002-0608-x
- Коновалов А.Н., Кадиров Ш.У. Хирургические доступы к опухолям таламуса. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2011;75(1):4–11. Kononov A.N., Kadyrov Sh.U. Surgical approaches to thalamic tumors. *Zhurnal Voprosy khirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2011;75(1):4–11. (In Russ.).
- Steiger H.J., Götz C., Schmid-Elsaesser R., Stummer W. Thalamic astrocytomas: surgical anatomy and results of a pilot series using maximum microsurgical removal. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142(12):1327–36; discussion 1336–7. DOI: 10.1007/s007010070001
- Saito R., Kumabe T., Kanamori M. et al. Distant recurrences limit the survival of patients with thalamic high-grade gliomas after successful resection. *Neurosurg Rev* 2017;40(3):469–77. DOI: 10.1007/s10143-016-0804-x
- Almubarak A., Alobaid A., Qoqandi O., Bafaquh M. Minimally invasive brain port approach for accessing deep-seated lesions using simple syringe. *World Neurosurg* 2018;117:54–61. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.05.236
- Marenco-Hillebrand L., Prevatt C., Suarez-Meade P. et al. Minimally invasive surgical outcomes for deep-seated brain lesions treated with different tubular retraction systems: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2020;143:537–45.e3. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.115
- Трашков А.П., Спиринов А.Л., Цыган Н.В. и др. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения. *Педиатр* 2015;6(4):75–84. DOI: 10.17816/PED6475-84
- Trashkov A.P., Spitin A.L., Tsygan N.V. et al. Cerebral glial tumors: general principles of diagnostics and treatment. *Pediatr = Pediatrician (St Petersburg)* 2015;6(4):75–84. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED6475-84
- Улитин А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с данной патологией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 19 с. Ulitin A.Yu. Epidemiology of primary brain tumors among the population of a large city and ways to improve the organization of medical care for patients with this pathology. Abstract of dis. ... candidate of medical sciences. St. Petersburg, 1997. 19 p. (In Russ.).
- Банов С.М., Голанов А.В., Долгушин М.Б. и др. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2018;1(3):75–84. DOI: 10.37174/2587-7593-2018-1-3-75-84
- Banov S.M., Golanov A.V., Dolgushin M.B. et al. Brain metastases: current clinical recommendations. *Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2018;1(3):75–84. (In Russ.).
- Hajtovic S., Sun J., Multani J.S. et al. Surgical cytorreduction of deep-seated high-grade glioma through tubular retractor. *J Neurosurg* 2022;139(1):73–84. DOI: 10.3171/2022.9.JNS22842
- Беляев А.Ю. Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2023. 47 с. Belyaev A.Yu. Astrocytomas and oligodendrogliomas of grade 3 malignancy in adults: clinic, diagnosis, treatment. Abstract of dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2023. 47 p. (In Russ.).
- Karschnia P., Vogelbaum M.A., van den Bent M. et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur J Cancer* 2021;149:23–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.002
- Esquenazi Y., Moussazadeh N., Link T.W. et al. Thalamic glioblastoma: clinical presentation, management strategies, and outcomes. *Clin Neurosurg* 2018;83(1):76–85. DOI: 10.1093/neuros/nyx349
- Chang S.M., Parney I.F., McDermott M. et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg* 2003;98(6):1175–81. DOI: 10.3171/jns.2003.98.6.1175
- Groshev A., Padalia D., Patel S. et al. Clinical outcomes from maximum-safe resection of primary and metastatic brain tumors using awake craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;157:25–30. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.03.017

Вклад авторов

М.В. Остапюк: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Л.Я. Кравец: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, утверждение окончательной версии статьи для публикации;

К.С. Яшин: анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.Е. Боков, И.А. Медяник: анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.V. Ostapuk: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing;

L.Ya. Kravets: development of the concept and design of the study, analysis of the data obtained, article writing, approval of the final version of the article;

K.S. Yashin: analysis of the data obtained, article writing;

A.E. Bokov, I.A. Medyanik: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Остапюк / M.V. Ostapuk: <https://orcid.org/0000-0002-0418-5597>

Л.Я. Кравец / L.Ya. Kravets: <https://orcid.org/0000-0002-9484-6992>

К.С. Яшин / K.S. Yashin: <https://orcid.org/0000-0002-5723-7389>

А.Е. Боков / A.E. Bokov: <https://orcid.org/0000-0002-5203-0717>

И.А. Медяник / I.A. Medyanik: <https://orcid.org/0000-0002-7519-0959>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Bioethics Committee of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ВНУТРИМОЗГОВЫМИ ГЕМАТОМАМИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

М.М. Ячкуринских, В.И. Данилов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Марс Михайлович Ячкуринских mars.m1995@mail.ru

Введение. В результате совершенствования техники хирургического вмешательства, появления новых малоинвазивных методов эвакуации внутримозговых гематом и более тщательного отбора пациентов (потенциальных кандидатов для хирургии) хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом заняло свою нишу в современной нейрохирургии.

Цель исследования – изучить результаты хирургического лечения пациентов с гипертензивными внутримозговыми гематомами в Республике Татарстан.

Материалы и методы. В ретроспективное многоцентровое исследование включены данные 1127 пациентов с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями из 4 региональных и 14 первичных сосудистых центров Республики Татарстан за 2022 г.; 87 пациентов были прооперированы.

Результаты. Доля вмешательств с применением открытого метода хирургического лечения составила 64,4 %, эндоскопического – 32,2 %, установка наружного вентрикулярного дренажа и вентрикулоперитонеальное шунтирование были выполнены в 3,4 % случаев. Госпитальная летальность составила 25,3 %. Наибольшие летальность и частота повторных кровоизлияний наблюдались у пациентов, прооперированных в первые 8 ч от начала появления симптомов. При сравнении сопоставимых групп пациентов (по объему гематомы и тяжести состояния) с внутримозговым кровоизлиянием супратенториальной локализации в группе хирургического лечения госпитальная летальность была в 2,9 раза ниже (22,6 %), чем в группе консервативного лечения (65,6 %).

Заключение. Хирургическое удаление агрессивных гипертензивных внутримозговых гематом при тяжести состояния пациентов, оцениваемой в 8 баллов и более по шкале комы Глазго, способствует уменьшению летальности. При внутримозговых гематомах глубокой локализации следует адекватно использовать эндоскопическое удаление. Оптимальным временем для удаления большинства гипертензивных внутримозговых гематом является период от 8 до 24 ч от начала инсульта.

Ключевые слова: гипертензивная внутримозговая гематома, геморрагический инсульт, хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом

Для цитирования: Ячкуринских М.М., Данилов В.И. Хирургическое лечение пациентов с гипертензивными внутримозговыми гематомами в Республике Татарстан. Нейрохирургия 2024;26(4):38–46.
 DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-38-46>

Surgical treatment of patients with hypertensive intracerebral hematomas in the Republic of Tatarstan

M.M. Yachkurinskikh, V.I. Danilov

Kazan State Medical University; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Mars Mikhailovich Yachkurinskikh mars.m1995@mail.ru

Background. Over time as a result of improved surgical techniques, the emergence of new minimally invasive methods of intracerebral hematoma evacuation and more careful selection of patients potential for surgery, surgical treatment of hypertensive intracerebral hematoma has taken its niche in modern neurosurgery.

Aim. To study the results of surgical treatment of patients with hypertensive intracerebral hematomas in the Republic of Tatarstan.

Materials and methods. The retrospective multi-center study included data from 1127 patients with hypertensive intracerebral hemorrhages from 4 regional and 14 primary vascular centers in the Republic of Tatarstan for 2022, 87 patients were operated.

Results. Among surgical methods the share of the open method was 64,4 %, endoscopic 32,2 %, external ventricular drainage/ventriculoperitoneal shunt implantation 3,4 %. Hospital mortality was 25,3 %. The highest mortality and incidence of recurrent hemorrhages were in patients operated on within the first 8 hours from the onset of symptoms. When comparing comparable groups (in terms of hematoma volume and severity of patients with intracerebral hemorrhage), in the surgical group hospital mortality was 2,9 times lower (22,6 %) than in the conservative group (65,6 %).

Conclusion. Surgical removal of aggressive hypertensive intracerebral hematoma, at a patient's severity of 8 points and above on the Glasgow coma helps reduce mortality. Endoscopic removal should be more widely used for deep aggressive haematomas. The optimal time to remove aggressive hypertensive intracerebral hematoma is 8 to 24 hours from the onset of a stroke.

Keywords: hypertensive intracerebral hematoma, hemorrhagic stroke, surgical treatment of hypertensive intracerebral hematoma

For citation: Yachkurinskikh M.M., Danilov V.I. Surgical treatment of patients with hypertensive intracerebral hematomas in the Republic of Tatarstan. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2024;26(4):38–46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-38-46>

ВВЕДЕНИЕ

В хирургии гипертензивных внутримозговых гематом (ВМГ) остаются нерешенные вопросы. Долгое время результаты хирургического лечения не демонстрировали преимуществ по сравнению с консервативной терапией, и хирургия не занимала должного места в лечении пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями (ВМК) [1–3]. В результате совершенствования техники хирургического вмешательства, появления новых малоинвазивных методов эвакуации ВМГ и более тщательного отбора пациентов (потенциальных кандидатов для хирургии) хирургическое лечение гипертензивных ВМГ заняло свою нишу в современной нейрохирургии.

Цель исследования – изучить результаты хирургического лечения пациентов с гипертензивными ВМГ в Республике Татарстан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное многоцентровое исследование были включены данные 1127 пациентов с гипертензивными ВМК из 4 региональных сосудистых центров и 14 первичных сосудистых центров Республики Татарстан за 2022 г.

Критерии включения в исследование: зарегистрированный случай гипертензивной ВМГ в период с 01.01.2022 по 31.12.2022, возраст >18 лет. Критерии исключения из исследования: выявление в качестве причины возникновения нетравматической ВМГ сосудистых аномалий (разрыв аневризмы, артериовенозной мальформации, кровоизлияние из каверномы и т.д.), кровоизлияния в опухоль, коагулопатии, геморрагической трансформации.

Диагностика, хирургическая помощь и мероприятия согласно протоколу ведения пациентов с гипертензивными ВМГ осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации нейро-

хирургов России и были едиными во всех сосудистых центрах Республики Татарстан. ВМГ субкортикальной и мозжечковой локализации оперировали открытым способом. Эндоскопический метод удаления выбрали при гематомах глубинной локализации объемом ≥ 30 мл, с дислокацией срединных структур ≥ 5 мм, у пациентов с уровнем сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) перед операцией ≥ 8 баллов. При отсутствии эндоскопического оборудования и опыта эндоскопического удаления гипертензивных гематом, а также при быстро прогрессирующих признаках нарастания дислокационного синдрома применяли открытый способ удаления гематомы. Большая часть пациентов были прооперированы в региональных сосудистых центрах (73 пациента), остальные – в первичных сосудистых центрах (14 пациентов).

Под термином «агрессивные гипертензивные внутримозговые гематомы» мы понимаем гематомы определенного объема (>10 мл – при мозжечковой и таламической локализации, >30 мл – при путаменальной и субкортикальной локализации), с перифокальным отеком, симптомами внутричерепной гипертензии, признаками нарастания дислокационного синдрома и вторично развивающимся неврологическим полушарным дефицитом.

Среди 1127 включенных в исследование пациентов с гипертензивными ВМК ретроспективно были сформированы 2 группы: группа пациентов с агрессивной ВМГ супратенториальной локализации объемом >30 мл и смещением срединных структур >5 мм, с уровнем сознания по ШКГ ≥ 8 баллов, которые были прооперированы, и группа пациентов с такими же характеристиками, которые не были прооперированы. Часть пациентов (группа консервативного лечения) при имеющихся показаниях к удалению ВМГ хирургическую помощь не получили из-за человеческого фактора – неадекватной оценки тяжести состояния пациентов

и их нейровизуализационных данных. Это позволило нам провести ретроспективное сравнение исходов заболевания в группах хирургического и консервативного лечения у пациентов с однотипными характеристиками.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.3.1.7 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В наше исследование включены 1127 пациентов с гипертензивными ВМК, из которых 87 (7,7 %) пациентов были прооперированы. Средний возраст пациентов составил 59 ± 10 лет (минимальный – 33 года, максимальный – 80 лет). Пациентов мужского пола было 65,5 %, женского пола – 34,5 %. Средний балл по шкале инсульта Национальных институтов здоровья NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) на момент поступления составил 17 ± 7 . Средний объем гематомы составил 54 ± 30 мл. Дислокация срединных структур достигала 15 мм. У 3,4 % пациентов ВМК произошло на фоне приема антикоагулянтов. Антигипертензивную терапию ежедневно получали 23 % пациентов, 18,4 % пациентов принимали препараты ситуационно только при повышении артериального давления, 39,1 % не получали антигипертензивную терапию, у 19,5 % лекарственный анамнез остался неизвестным. Функциональные исходы прооперированных пациентов с ВМК в зависимости от приема антигипертензивных препаратов до госпитализации в сосудистый центр представлены в табл. 1.

Медиана времени от момента возникновения симптомов до операции составила 1378 [671; 2419] мин, медиана времени от момента госпитализации до операции – 480 [221; 1680] мин, медиана артериального давления перед операцией – 150/90 мм рт. ст. (систолического артериального давления – 150 [140; 180] мм рт. ст., диастолического артериального давления – 90 [82; 100] мм рт. ст.).

Перед операцией 12,6 % пациентов находились в ясном сознании (15 баллов по ШКГ), 28,7 % пациентов – в состоянии умеренного оглушения (13–14 баллов по ШКГ), 26,4 % – в состоянии глубокого оглушения (11–12 баллов по ШКГ), 29,9 % – в сопоре (9–10 баллов по ШКГ), 2,3 % – в коме (≤ 8 баллов по ШКГ) (сумма долей менее 100 % из-за округления).

Два пациента (2,3 %) были прооперированы с уровнем сознания по ШКГ ≤ 8 баллов в связи с окклюзией ликворопроводящих путей и наличием мозжечковой (в 1 случае) и таламической (в 1 случае) гематом малых размеров, не требовавших хирургического удаления; пациентам выполнена установка наружного вентрикулярного дренажа. Летальность среди пациентов с уровнем сознания перед оперативным вмешательством сопор составила 42,3 %, глубокое оглушение – 17,4 %, умеренное оглушение – 20 %, ясное сознание – 18,2 %. Летальных исходов среди пациентов с уровнем сознания по ШКГ ≤ 8 баллов (пациенты, которым был установлен наружный вентрикулярный дренаж) не зафиксировано.

Гематомы путаменальной локализации составили 47,1 %, субкортикальной – 27,6 %, смешанной – 9,2 %, таламической – 6,9 %, мозжечковой – 6,9 %, другой локализации – 2,3 %. К гематомам другой локализации были отнесены сочетания гематом, например, путаменальной локализации с 1 стороны и таламической – с другой, мозжечковой гематомы и путаменальной гематомы, субкортикальной и стволовой гематомы и т. п. Справа были расположены 48,3 % гематом, слева – 50,6 %, с 2 сторон – 1,1 %. Часть гематом (43 %) осложнились прорывом крови в желудочковую систему. Риск летального исхода в группе пациентов с прорывом крови в желудочковую систему был выше в 3,652 раза по сравнению с группой пациентов без прорыва крови в желудочковую систему. Различия были статистически значимыми ($p < 0,05$; 95 % доверительный интервал 1,291–10,333).

Таблица 1. Функциональные исходы прооперированных пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в зависимости от приема антигипертензивных препаратов до госпитализации в сосудистый центр, n (%)

Table 1. Functional outcomes in operated patients with intracerebral hemorrhage depending on administration of antihypertension drugs prior to hospitalization at the Vascular Center, n (%)

Исход по шкале Рэнкина при выписке, баллы Rankin score at discharge	Прием антигипертензивных препаратов до госпитализации в сосудистый центр Administration of antihypertension drugs prior to hospitalization at the Vascular Center				p
	ежедневно daily	по потребности as needed	не принимали no administration	неизвестно unknown	
2	1 (5,0)	1 (6,2)	1 (2,9)	0 (0,0)	0,890
3	2 (10,0)	1 (6,2)	4 (11,8)	1 (5,9)	
4	4 (20,0)	2 (12,5)	8 (23,5)	4 (23,5)	
5	10 (50,0)	7 (43,8)	14 (41,2)	5 (29,4)	
6	3 (15,0)	5 (31,2)	7 (20,6)	7 (41,2)	

Более половины (54 %) пациентов изначально поступили и были прооперированы в стационаре, где есть нейрохирургическое отделение (госпитальная летальность составила 14,9 %), 37,9 % пациентов были переведены в стационар с нейрохирургическим отделением и прооперированы (госпитальная летальность — 30,3 %), 8 % пациентов прооперированы в лечебных учреждениях, где нет нейрохирургического отделения, но есть нейрохирурги в составе травматологических отделений (госпитальная летальность — 71,4 %).

Доля вмешательств с применением открытого метода хирургического лечения составила 64,4 % (56 пациентов), эндоскопического — 32,2 % (28 пациентов), установка наружного вентрикулярного дренажа (2 пациента) и вентрикулоперитонеальное шунтирование (1 пациент) были выполнены в 3,4 % случаев. Клинические показатели при открытом и эндоскопическом методах хирургического лечения гипертензивных ВМГ представлены в табл. 2.

В ночное время (с 22:00 до 06:00) прооперированы 20,7 % пациентов. Треть (33,3 %) пациентов, прооперированных в первые 8 ч от начала манифестации симптомов, умерли. Повторные кровоизлияния возникли у 33,3 % пациентов. Среди прооперированных в промежутке времени от 8 до 24 ч от начала симптомов летальность составила 4 %, повторные кровоизлияния возникли у 16 % пациентов. Летальность среди прооперированных позже 24 ч от начала манифестации симптомов составила 24,1 %, повторные кровоизлияния возникли у 10,3 % пациентов. Госпитальная летальность среди всех прооперированных пациентов составила 25,3 %. Медиана количества койко-дней составила 19 [14; 27].

Среди 1127 пациентов с гипертензивными ВМК ретроспективно были сформированы 2 группы: группа пациентов с агрессивной ВМГ супратенториальной локализации объемом >30 мл и смещением срединных структур >5 мм, с уровнем сознания по ШКГ ≥ 8 баллов, которые были прооперированы, и группа пациентов с такими же характеристиками, которые не были прооперированы (табл. 3).

Обе группы были сопоставимы по возрасту и объему гематомы. В группе хирургического лечения летальность была в 2,9 раза ниже (22,6 %), чем в группе консервативного лечения (65,6 %). Смерть в группе консервативного лечения наступала в среднем на 7-е сутки, а в хирургической группе — на 21-е сутки.

Клинические показатели пациентов с гематомами различной локализации представлены в табл. 4. При анализе функциональных исходов и госпитальной летальности пациентов с ВМК в зависимости от локализации гематомы статистически значимых различий не обнаружено. Оперативные вмешательства при удалении гематом путаменальной и смешанной локализаций длились дольше, чем при удалении гематом других локализаций (различия были статистически значимы, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении последних 10 лет в Республике Татарстан ежегодно оперировали от 116 до 148 пациентов с нетравматическими ВМГ со средней летальностью 22,6 % при открытых вмешательствах и 14,1 % — при эндоскопических пособиях. Летальность в различных лечебных учреждениях варьирует: от 0 % в нейрохирургическом отделении МКДЦ (Казань) до 59 % в лечебных учреждениях, где нейрохирурги работают в составе отделений травматологии. Такие результаты хирургического лечения мотивировали нас на детальное изучение эпидемиологии и локализации гипертензивных ВМГ, а также соответствия реально оказанной хирургической помощи положениям клинических рекомендаций с целью оптимизации оказания этой помощи.

Вопрос о целесообразности проведения хирургического вмешательства, по нашему мнению, должен рассматриваться у больных с агрессивными гипертензивными ВМГ при тяжести состояния пациентов по ШКГ ≥ 8 баллов. Как отмечено выше, под термином «агрессивные гипертензивные внутримозговые гематомы» мы понимаем гематомы объемом >10 мл при мозжечковой и таламической локализации и >30 мл — при путаменальной и субкортикальной локализации, с перифокальным отеком, симптомами внутричерепной гипертензии, признаками нарастания дислокационного синдрома и вторично развивающимся неврологическим полушарным дефицитом.

Большинство авторов приходят к выводу, что хирургия гипертензивных ВМГ часто не улучшает двигательные и речевые функции пациентов, но при адекватном отборе пациентов для хирургического лечения с учетом тяжести их состояния способствует снижению летальности [4, 5]. Это подтверждается и полученными нами данными (см. табл. 3). Летальность при сравнении сопоставимых групп существенно ниже (в 2,9 раза) в группе хирургического лечения. При этом в группе хирургического лечения смерть наступала в среднем на 21-е сутки от начала заболевания и могла быть связана не только с внутричерепными осложнениями в виде повторных кровоизлияний, отека и дислокации головного мозга, но и с тромбоэмболическими осложнениями, которые отмечаются у каждого 2-го пациента с ВМК [6].

Сформированные в нашем исследовании сопоставимые группы хирургического и консервативного лечения пациентов с агрессивными гипертензивными ВМГ свидетельствуют о том, что часть пациентов при имеющихся показаниях к удалению ВМГ хирургическую помощь не получили. Имеющиеся в клинических рекомендациях показания и противопоказания к хирургическому лечению [7] в ряде случаев трактуются специалистами неверно, в результате чего часть пациентов, имея шансы выжить, но не получив хирургического лечения, погибают.

Таблица 2. Клинические показатели при открытом и эндоскопическом методах хирургического лечения гипертензивных внутримозговых гематом
Table 2. Clinical parameters in open and endoscopic methods of surgical treatment of hypertensive intracerebral hematomas

Показатель Parameter	Общая группа хирургического лечения (n = 87) Total surgical treatment group (n = 87)	Открытый метод (n = 56) Open method (n = 56)	Эндоскопический метод (n = 28) Endoscopic method (n = 28)	P
Возраст, лет: Age, years: M ± SD 95 % CI	59 ± 10 57–61	59 ± 9 57–62	59 ± 10 55–63	0,987
Длительность операции, мин: Operative time, min: M ± SD 95 % CI	111 ± 55 99–122	133 ± 54 118–147	75 ± 27 64–85	<0,001
Объем гематомы, мл: Hematoma volume, mL: M ± SD 95 % CI	54 ± 30 47–60	61 ± 32 52–70	43 ± 16 37–49	<0,001
Повторные кровоизлияния: Repeat hemorrhages: n (%) 95 % CI	16 (18,4) 10,9–28,1	9 (16,1)	7 (25,0)	0,326
Повторная операция: Repeat surgery: n (%) 95 % CI	11 (12,6) 6,5–21,5	5 (8,9)	6 (21,4)	0,168
Госпитальная летальность: Hospital mortality: n (%) 95 % CI	22 (25,3) 16,6–35,7	16 (28,6)	6 (21,4)	0,483
Остаточная часть гематомы, мл: Residual hematoma part, mL: Me [Q ₁ ; Q ₃]	12 [3; 26]	8 [2; 25]	18 [8; 26]	0,065
Функциональные исходы прооперированных пациентов по шкале Рэнкина (баллы): Functional outcomes in operated patients per the Rankin scale (points):				
2 n (%) 95 % CI	3 (3,4) 0,7–9,7	1 (3,6)	1 (1,8)	0,379
3 n (%) 95 % CI	8 (9,2) 4,1–17,3	1 (3,6)	7 (12,5)	
4 n (%) 95 % CI	18 (20,7) 12,7–30,7	5 (17,9)	13 (23,2)	
5 n (%) 95 % CI	36 (41,4) 30,9–52,4	15 (53,6)	19 (33,9)	
6 n (%) 95 % CI	22 (25,3) 16,6–35,7	16 (28,6)	6 (21,4)	
Осложнения, n (%): Complications, n (%):				
интраоперационный отек головного мозга intraoperative cerebral edema		1 (14,3)	1 (33,3)	0,107
ишемические изменения головного мозга ischemic changes of the brain		4 (57,1)	0 (0,0)	
абсцесс головного мозга brain abscess	–	0 (0,0)	1 (33,3)	
менингоэнцефалит/эмпиема meningoencephalitis/empyema		2 (28,6)	0 (0,0)	
интраоперационное кровотечение intraoperative bleeding		0 (0,0)	1 (33,3)	

Примечание. Здесь и в табл. 3: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q₁; – нижний квартиль; Q₃ – верхний квартиль; CI – доверительный интервал (confidence interval).

Note. Here and in Table 3: M – arithmetic mean; SD – standard deviation; Me – median; Q₁ – lower quartile; Q₃ – upper quartile; CI – confidence interval.

Мы разделяем мнение о необходимости более широкого использования малоинвазивных эндоскопических методов при удалении гематом глубоинной локализации. Эндоскопическая аспирация гипертензивных ВМГ под нейронавигационным контролем в сравнении с открытым вмешательством характеризуется лучшими результатами благодаря снижению летальности и улучшению функциональных исходов [8]. По нашим данным, летальность при использовании эндоскопического метода была ниже, а осложнения встречались реже по сравнению с открытым методом (см. табл. 3). Как показывает опыт нашего региона и Москвы [9, 10], этот вариант хирургической помощи используется неадекватно, реже, чем это целесообразно. Необходима дальнейшая работа с нейрохирургами региональных сосудистых центров, где должно проводиться хирургическое лечение пациентов с гипертензивными ВМГ, по более широкому, т.е. адекватному, применению эндоскопических операций.

Еще одним вопросом, по которому существуют противоречивые мнения, остается срок оперативного вмешательства. По мнению Т. Nishihara и соавт., ВМГ становится плотной спустя 24 ч с момента кровоизлияния, а спустя 48 ч ее эндоскопическая эвакуация становится трудновыполнимой [11]. Систематический обзор, выполненный S. Luzzi и соавт. и посвященный изучению этого вопроса, показал, что предпочтительным для хирургического лечения пациентов с ВМК является промежуток времени от 7 до 24 ч от начала симптомов [12]. Другие авторы утверждают, что при использовании эндоскопического метода лучше оперировать в подострый период (позже 48 ч) [13, 14]. По нашим данным, наиболее оптимальным для выполнения оперативного вмешательства является промежуток времени от 8 до 24 ч от начала инсульта, поскольку к этому времени завершается формирование гематомы, а результаты хирургического лечения показывают наименьшую летальность (4 %) в этой группе

Таблица 3. Клинические показатели пациентов с гипертензивной внутримозговой гематомой при хирургическом и консервативном лечении (супратенториальная локализация внутримозговой гематомы, объем гематомы >30 мл, смещение срединных структур >5 мм, уровень сознания ≥ 8 баллов по шкале комы Глазго)

Table 3. Clinical parameters in patients with hypertensive intracerebral hematoma receiving surgical and conservative treatment (supratentorial localization of intracerebral hematoma, hematoma volume >30 mL, midline shift >5 mm, consciousness level ≥ 8 per the Glasgow scale)

Показатель Parameter	Группа хирургического лечения (n = 53) Surgical treatment group (n = 53)	Группа консервативного лечения (n = 36) Conservative treatment group (n = 36)	p
Возраст, M \pm SD (95 % CI), лет Age, M \pm SD (95 % CI), years	61 \pm 10 (58–63)	65 \pm 15 (60–70)	0,161
Объем гематомы, Me [Q ₁ ; Q ₃], мл Hematoma volume, Me [Q ₁ ; Q ₃], mL	60 [50; 86]	59 [48; 69]	0,353
Смещение средних структур, Me [Q ₁ ; Q ₃], мм Midline shift, Me [Q ₁ ; Q ₃], mm	6,75 [5; 8,25]	8 [6,25; 10]	0,005
Сутки, на которые произошел летальный исход, Me [Q ₁ ; Q ₃] Day of death, Me [Q ₁ ; Q ₃]	21 [10; 30]	7 [3; 10]	0,005
Госпитальная летальность, n (%) Hospital mortality, n (%)	12 (22,6)	21 (65,6)	<0,001
Прорыв крови в желудочковую систему, n (%) Blood breakthrough into the ventricular system, n (%)	22 (41,5)	20 (55,6)	0,193

Таблица 4. Клинические показатели пациентов с гипертензивными внутримозговыми гематомами различной локализации

Table 4. Clinical characteristics of patients with hypertensive intracerebral hematomas of different locations

Показатель Parameter	Локализация внутримозговой гематомы при поступлении Intracerebral hematoma location at admission						p
	путамёнальная putaminal	таламическая thalamic	субкортикальная subcortical	смешанная mixed	мозжечковая cerebellar	другая other	
Возраст, Me [Q ₁ ; Q ₃], лет Age, Me [Q ₁ ; Q ₃], years	58 [52; 64]	66 [56; 70]	62 [54; 65]	62 [60; 65]	59 [54; 63]	60 [60; 61]	0,663
Объем внутримозговой гематомы, Me [Q ₁ ; Q ₃], мл Intracranial hematoma volume, Me [Q ₁ ; Q ₃], mL	50 [37; 68]	45 [30; 46]	58 [38; 69]	80 [58; 91]	18 [10; 20]	53 [52; 53]	0,004

Показатель Parameter	Локализация внутримозговой гематомы при поступлении Intracerebral hematoma location at admission						P
	путаменальная putaminal	галамическая thalamic	субкортикальная subcortical	смешанная mixed	мозжечковая cerebellar	другая other	
Длительность операции, Me [Q ₁ ; Q ₃], мин Operative time, Me [Q ₁ ; Q ₃], min	120 [80; 150]	58 [46; 72]	90 [56; 135]	148 [109; 172]	100 [54; 131]	108 [86; 129]	0,022
Объем остаточной части гематомы после операции, Me [Q ₁ ; Q ₃], мл Residual hematoma volume after surgery, Me [Q ₁ ; Q ₃], mL	12 [4; 26]	14 [10; 40]	14 [8; 25]	6 [2; 34]	6 [4; 7]	2 [2; 2]	0,527
Длительность госпитализации, Me [Q ₁ ; Q ₃], койко-дни In-hospital time, Me [Q ₁ ; Q ₃], bed-days	16 [14; 26]	24 [16; 26]	18 [14; 26]	30 [21; 40]	16 [14; 20]	15 [11; 19]	0,314
Пол, n (%): Sex, n (%): женский female мужской male	17 (41,5)	2 (33,3)	6 (25,0)	3 (37,5)	2 (33,3)	0 (0,0)	0,711
	24 (58,5)	4 (66,7)	18 (75,0)	5 (62,5)	4 (66,7)	2 (100)	
Признаки прорыва гематомы в желудочковую систему, n (%): Signs of blood breakthrough into the ventricular system, n (%): нет absent есть present	23 (57,5)	4 (66,7)	16 (66,7)	2 (25,0)	2 (33,3)	2 (100)	0,195
	17 (42,5)	2 (33,3)	8 (33,3)	6 (75,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	
Оценка по шкале Рэнкина при выписке (баллы), n (%): Rankin score at discharge (points), n (%): 2 3 4 5 6	0 (0,0) 1 (2,4) 9 (22,0) 22 (53,7) 9 (22,0)	0 (0,0) 1 (16,7) 1 (16,7) 3 (50,0) 1 (16,7)	2 (8,3) 5 (20,8) 4 (16,7) 7 (29,2) 6 (25,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 2 (25,0) 2 (25,0) 4 (50,0)	1 (16,7) 1 (16,7) 1 (16,7) 2 (33,3) 1 (16,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 1 (50,0) 0 (0,0) 1 (50,0)	0,343
Летальный исход, n (%): Death, n (%): нет no есть yes	32 (78,0)	5 (83,3)	18 (75,0)	4 (50,0)	5 (83,3 %)	1 (50,0)	0,557
	9 (22,0)	1 (16,7)	6 (25,0)	4 (50,0)	1 (16,7 %)	1 (50,0)	
Повторные кровоизлияния, n (%): Repeat hemorrhages, n (%): нет no есть yes	33 (80,5)	5 (83,3)	20 (83,3)	5 (62,5)	6 (100)	2 (100)	0,572
	8 (19,5)	1 (16,7)	4 (16,7)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Повторная операция, n (%): Repeat surgery, n (%): нет no есть yes	35 (85,4)	6 (100)	21 (87,5)	7 (87,5)	6 (100,0)	1 (50,0)	0,492
	6 (14,6)	0 (0,0)	3 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (50,0)	

Примечание. Me – медиана; Q₁ – нижний квартиль; Q₃ – верхний квартиль.

Note. Me – median; Q₁ – lower quartile; Q₃ – upper quartile.

пациентов. Наибольшая летальность зафиксирована в группе пациентов, прооперированных в первые 8 ч от начала появления симптомов, в этой же группе была наибольшая частота повторных кровоизлияний (33,3 %). Реже всего (10,7 %) повторные кровоизлияния происходили в группе пациентов, прооперированных спустя 24 ч и более от начала возникновения симптомов, но при этом летальность составила 24,1 %.

Ограничением нашего исследования в интерпретации полученных данных является отсутствие у 21 из 87 пациентов информации о времени начала симптомов и невозможность их оценки по данному показателю.

Повторные кровоизлияния, по нашим данным, произошли у 18,4 % пациентов, а повторно были прооперированы лишь 12,6 %. Это связано с тем, что у части пациентов после выполненной операции отмечалось улучшение уровня сознания, а при возникновении повторного кровоизлияния их клиническое состояние не ухудшалось, поэтому повторное оперативное вмешательство им не выполнялось. Другая же часть пациентов в связи с повторным кровоизлиянием была в крайне тяжелом состоянии, что не позволило им провести повторное оперативное вмешательство. Исход в этой группе пациентов был во всех случаях неблагоприятный.

Наименьшая летальность (14,9 %) зафиксирована у пациентов, которые сразу поступили в стационар с нейрохирургическим отделением и были прооперированы. Более чем в 2 раза увеличивалась летальность (30,3 %) среди тех, кто был переведен в лечебное учреждение, где есть нейрохирургическое отделение, и впоследствии прооперирован. А среди тех, кто был прооперирован в лечебных учреждениях, где нет нейрохирургического отделения, летальность составила 71,4 %. Полученных нами данных, безусловно, недостаточно, чтобы говорить об увеличении летальности именно вследствие транспортировки пациента, однако становится очевидным, что нейрохирургическое вмешательство должно проводиться в лечебных учреждениях, имеющих в своем составе нейрохирургическое отделение, чтобы была возможность использования

как открытого, так и эндоскопического методов в хирургии гипертензивных гематом.

По нашим данным, 57,5 % пациентов с ВМК, которые были прооперированы, не получали антигипертензивной терапии на постоянной основе, а у пациентов, принимавших препараты, желаемого эффекта по нормализации артериального давления не достигнуто. Это говорит о необходимости дополнительных мер, направленных на первичную профилактику гипертонической болезни.

Результаты нашего исследования представляют большой практический интерес для совершенствования хирургической помощи пациентам с агрессивными гипертензивными ВМК в Республике Татарстан, и мы надеемся, что они будут полезны для других аналогичных регионов России. Они дополнительно подтверждают важность включения в лечение пациентов с геморрагическим инсультом хирургических методов строго по показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое удаление агрессивных гипертензивных ВМК при тяжести состояния пациентов ≥ 8 баллов по ШКГ предотвращает стволовые (витальные) нарушения и способствует уменьшению летальности. Часть больных с агрессивными гипертензивными ВМК, не получив хирургического лечения, погибают, имея потенциал сохранения жизни.

При агрессивных гематомах глубинной локализации следует адекватно использовать эндоскопический метод. Комплексное лечение пациентов с гипертензивными агрессивными ВМК следует проводить в региональных сосудистых центрах, имеющих в своем составе нейрохирургическое отделение, где есть возможность использования как открытого, так и эндоскопического методов удаления ВМК и современные реанимационные отделения.

Оптимальным временем удаления большинства агрессивных гипертензивных ВМК является период от 8 до 24 ч от начала инсульта. Операции как в первые 8 ч, так и позже 24 ч от начала симптомов приводят к большей летальности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. Early surgery *versus* initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365(9457):387–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X
2. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N. et al. Early surgery *versus* initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;382(9890):397–408. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1
3. Mckissock W., Richardson A., Taylor J. Primary intracerebral hemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unsolicited cases. *Lancet* 1961;278:221–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(61)90353-1
4. Шнякин П.Г., Ботов А.В., Руденко П.Г., Башков А.А. Результаты хирургического лечения гипертензивных внутримозговых кровоизлияний путаменальной локализации открытым и малоинвазивным способами. *Современные проблемы науки и образования* 2022;2. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31605>. DOI: 10.17513/spno.31605

- Shnyakin P.G., Botov A.V., Rudenko P.G., Bashkov A.A. Results of surgical treatment of hypertensive intracerebral hemorrhages of putamenal localization by open and minimally invasive methods. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2022;2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31605>. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.31605
- Боровский А.А., Давидян А.В., Шамкалович А.В. и др. Хирургическое и консервативное лечение пациентов с нетравматической внутримозговой гематомой: за и против. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко* 2021;85(3):5361. DOI: 10.17116/neiro20218503153
Borovsky A.A., Davidyán A.V., Shamkalovich A.V. et al. Surgical and conservative treatment of patients with non-traumatic intracerebral hematoma: pros and cons. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2021;85(3):5361. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/neiro20218503153
 - Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю. и др. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология* 2015;60(5):54–9.
Ryabinkina Yu.V., Gnedovskaya E.V., Maksimova M.Yu. et al. Stroke: incidence and risk factors for venous thromboembolic complications in intensive care unit. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care* 2015;60(5):54–9. (In Russ.).
 - Крылов В.В., Дашьян В.Г., Данилов В.И., Годков И.М. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом (клинические рекомендации). *Неврологический журнал* 2016;21(3):146–51.
Krylov V.V., Dashyan V.G., Danilov V.I., Godkov I.M. Surgical treatment of hypertensive intracerebral hematomas (clinical recommendations). *Nevrologicheskii zhurnal = Neurological Journal* 2016;21(3):146–51. (In Russ.).
 - Шестериков Я.А., Петросян К.Г., Пospelov Е.Н. и др. Результаты открытого и эндоскопического удаления гипертензивных внутримозговых гематом. *Нейрохирургия* 2018;20(2):50–7. DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-2-50-57
Shesterikov Ya.A., Petrosyan K.G., Pospelov E.N. et al. Results of open and endoscopy-guided removal of hypertensive intracerebral hematomas. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2018;20(2):50–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-2-50-57
 - Крылов В.В., Дашьян В.Г., Шетова И.М. и др. Нейрохирургическая помощь больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга в Российской Федерации. *Нейрохирургия* 2017;(4):11–20.
Krylov V.V., Dashyan V.G., Shetova I.M. et al. Neurosurgical care for patients with cerebrovascular pathology in Russian Federation. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2017;(4):11–20. (In Russ.).
 - Годков И.М. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2023. 42 с.
Godkov I.M. Endoscopic surgery of hemorrhagic stroke. Abstract of dis. ... doctor med. sci. Moscow, 2023. 42 p. (In Russ.).
 - Nishihara T., Nagata K., Tanaka S. et al. Newly developed endoscopic instruments for the removal of intracerebral hematoma. *Neurocrit Care* 2005;2(1):67–74. DOI: 10.1385/NCC:2:1:067
 - Luzzi S., Elia A., Del Maestro M. et al. Indication, timing, and surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: systematic review and proposal of a management algorithm. *World Neurosurg* 2019;124:e769–e78. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.016
 - Прокопьев Л.В., Дашьян В.Г., Петров С.И. и др. Выбор сроков хирургического лечения гипертензивных внутримозговых гематом методом эндоскопии. В сб. тезисов: IX Всероссийский съезд нейрохирургов. 2021. С. 279–280. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46468370> (дата обращения: 02.12.2023).
Prokopyev L.V., Dashyan V.G., Petrov S.I. et al. The choice of the timing of surgical treatment of hypertensive intracerebral hematomas by endoscopy. In: Collection of abstracts: IX All-Russian Congress of Neurosurgeons. 2021. Pp. 279–280. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46468370> (accessed 02.12.2023).
 - Дашьян В.Г., Годков И.М., Прокопьев Л.В. и др. Результаты хирургического лечения гипертензивных внутримозговых гематом в зависимости от сроков вмешательства. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021;15(4):36–43. DOI: 10.54101/ACEN.2021.4.4
Dashyan V.G., Godkov I.M., Prokopyev L.V. et al. Surgical results for hypertensive intracerebral hemorrhages depending on intervention timing. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2021;15(4):36–43. DOI: 10.54101/ACEN.2021.4.4

Вклад авторов

М.М. Ячкуринских: сбор и анализ данных, статистическая обработка, написание текста статьи;
В.И. Данилов: разработка дизайна исследования, интерпретация данных, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

M.M. Yachkurinskikh: data collection and analysis, statistical analysis, article writing;
V.I. Danilov: research design development, data interpretation, editing of the article text correction.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Ячкуринских / M.M. Yachkurinskikh: <https://orcid.org/0000-0002-2656-8708>
В.И. Данилов / V.I. Danilov: <https://orcid.org/0000-0002-2017-7001>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол заседания № 9 от 22.11.2022). Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Kazan State Medical University Local Ethics Committee (a protocol of a meeting No. 9 dated 22.11.2022). The study was retrospective.

Статья поступила: 27.12.2023. **Принята к публикации:** 05.06.2024. **Опубликована онлайн:** 27.12.2024.

Article submitted: 27.12.2023. **Accepted for publication:** 05.06.2024. **Published online:** 27.12.2024.

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ВНУТРИМОЗГОВЫМИ ГЕМАТОМАМИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН»

Comment on the article “Surgical treatment of patients with hypertensive intracerebral hematomas in the Republic of Tatarstan”

Несмотря на развитие современных хирургических технологий, достижение благоприятного исхода при хирургическом лечении геморрагического инсульта (ГИ) остается трудной задачей. Известно, что больные с ГИ являются одними из наиболее тяжелых в неврологическом и соматическом плане пациентов, с которыми сталкивается нейрохирург. Логично, что при лечении такой сложной патологии роль клинических рекомендаций заключается в том, что они позволяют отойти от разночтений в выборе хирургической тактики и послеоперационного ведения пациентов. Однако следует напомнить, что при разработке клинических рекомендаций их авторам предписывалось опираться на наиболее авторитетные зарубежные исследования, а отечественные монографии в расчет не принимались. При этом известно, что значительное количество медицинских средств (фибринолитики, седативные, гипотензивные, антифибринолитические препараты и др.), распространенных за рубежом, у нас в стране сейчас недоступны для применения. Получилось так, что показания к операции определяем в соответствии с международным опытом, а оперируем и лечим тем, что имеется в наличии. Подобные реалии заставляют нас обратить внимание на то, что разработано нашими исследователями: от В.В. Лебедева и Э.И. Канделя до И.М. Годкова. И каждая новая работа, посвященная хирургии ГИ, ценна при условии внесения нового в наше решение проблемы.

Авторы статьи представили свой опыт хирургического лечения ГИ, подчеркивая, что в выборе тактики они опирались на общепринятые у нас подходы, основанные на клинических рекомендациях. Можно дискутировать о том, нужно ли оперировать паренхиматозную часть таламических гематом или выполнять вмешательство в первые часы кровоизлияния. Имеются исследования, отражающие альтернативные точки зрения. Авторы пытались помочь пациентам, и это их право. Можно спорить о предлагаемых новых терминах («агрессивные гематомы»), без которых ранее обходились, или необходимости подчеркивать, что в отдельно взятом регионе результаты и выводы по данному вопросу тривиальны и соответствуют таковым по всей стране. Важно то, что авторами получены наилучшие результаты при ранней хирургии (от 8 до 24 ч после кровоизлияния), которых пока

никому из нас достичь не удастся, а объяснения этому успеху не приводится. Были ли какие-то особые подходы к подготовке больных к операции, технике вмешательств, достижению интраоперационного гемостаза, обеспечению анестезиологического пособия или послеоперационному ведению пациентов, — подробностей нет. А это, на наш взгляд, обсудить гораздо интереснее и важнее, чем констатировать, что у больных с ГИ, оперированных в состоянии комы, результаты плохие. Упоминаемый авторами факт разночтений в трактовке тяжести состояния пациентов, вследствие чего части больных хирургическое лечение не было проведено, позволил получить группу сравнения (консервативное лечение), наличие которой, с одной стороны, наглядно показало преимущества хирургии, а с другой — снова подчеркнуло необходимость обучения специалистов, концентрации больных для операции в специализированных отделениях и индивидуального подхода к планированию лечения с опорой на реалии конкретной обстановки, о чем давно говорили наши учителя и что сейчас называют «персонализированным подходом».

До того, как пациент с ГИ сможет перейти на этап полноценной реабилитации, ему необходимо без осложнений пройти ранний послеоперационный период, который несет риски повторного кровотечения, легочных осложнений вследствие продленной искусственной вентиляции легких и развития многих других патологических состояний. Во многих исследованиях показано, что не столько оперативная нейрохирургия, сколько анестезиологическое и реанимационное сопровождение являются залогом успешного хирургического лечения больных с ГИ. Надеюсь, авторы смогут в будущем поделиться более подробной информацией о нехирургической стороне лечения этой группы пациентов.

В.Г. Дашьян, д.м.н.,

(ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России; ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»)

V.G. Dashyan, MD, DMSc

(Russian University of Medicine, Ministry of Health
of Russia; N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency
Medicine, Moscow Healthcare Department)

HYPERTROPHIC OLIVARY DEGENERATION IN THE LATE PERIOD AFTER RESECTION OF CAVERNOUS ANGIOMAS OF THE BRAIN STEM

I. V. Gubareva¹, A. V. Dubovoy²

¹Sochi City Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 1 Tuapsinskaya St., Sochi 354057, Russia;

²Federal Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk); 132/1 Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia

Contacts: Inga Vladimirovna Gubareva inga1gubareva@gmail.com

Hypertrophic olivary degeneration is a rare form of transsynaptic neuronal degeneration caused by damage to the dentato-rubro-olivary pathway also known as the Guillain–Mollaret triangle. In magnetic resonance diagnostics, this is manifested by increasing the size and hyperintensity of the inferior olivary nucleus in T2-weighted images. The article presents two clinical cases of hypertrophic olivary degeneration, which was caused by cavernous angiomas with hemorrhage in the brainstem. Knowledge about this pathological change in the olivary nuclei of the medulla oblongata and a correct diagnosis help to avoid wrong diagnostic and their consequences.

Keywords: hypertrophic olivary degeneration, cavernous angioma, stem hemorrhage, Guillain–Mollaret triangle

For citation: Gubareva I.V., Dubovoy A.V. Hypertrophic olivary degeneration in the late period after resection of cavernous angiomas of the brain stem. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):48–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-48-53>

BACKGROUND

Hypertrophic olivary degeneration (HOD) (synonyms: inferior olivary nucleus degeneration, hypertrophic degeneration of the olives, inferior olivary nucleus pseudohypertrophy) is a rare transsynaptic neuronal degeneration caused by injuries of the dentato-rubro-olivary pathway (anatomical Guillain–Mollaret triangle or myoclonic triangle (Fig. 1)). In studies using magnetic resonance imaging (MRI), HOD is identified through increased size and hyperintensity of the inferior olivary nucleus on T2-weighted images. Anatomical pathology is presented as increased volume of the inferior olivary nuclei due to cytoplasmic vacuolar dystrophy and increased number of astrocytes [1, 2].

HOD was first described in 1887 by a German neurologist H. Oppenheim who observed pathological enlargement of the inferior olivary nuclei in pathoanatomical studies. In 1931, G. Guillain and P. Mollaret discovered the dento-rubro-olivary pathway [3].

The causes of HOD include traumatic brain injury, consequences of surgical intervention, cerebral infarction, hemorrhage, cavernous malformations, space-occupying cerebral lesions (astrocytoma, metastatic lesions, lymphoma), demyelination of the brainstem, infectious and inflammatory processes, genetic abnormalities of the nervous system (Wilson's disease).

Clinical manifestations include involuntary muscle movements dependent on the cranial nerve (CN) nuclei in the brainstem; palatal tremor/myoclonus (rhythmic involuntary movements of the soft palate, uvula, pharynx and larynx; in severe cases, myoclonus of the diaphragm can develop); eye myoclonus; torsion nystagmus, dysarthria, ataxia; Holmes tremor (dentatorubral tremor, postural and dynamic tremor of the upper limbs) [4].

The pathological process is divided into 6 phases [2, 5]:

- 1) in the first 24 hours, olives do not change;
- 2) degeneration of the amiculum of olive 2–7 days later;
- 3) hypertrophy of the olives after 3 weeks;
- 4) maximal enlargement of the olives after 8.5 months;
- 5) pseudohypertrophy of the olives after 9.5 months;
- 6) atrophy of the olives after 3–4 years.

Macroscopically, HOD is characterized by local edema of the inferior olivary nucleus; in unilateral HOD, asymmetrical enlargement of the anterior medulla oblongata, paleness in the contralateral dentate body, atrophy of the contralateral cerebellar cortex are observed; in bilateral HOD, left-right asymmetry is absent.

Microscopically, changes in the inferior olivary nucleus affected by hypertrophic degeneration are observed (hypertrophy and thickening of axons, vacuolization of neurons, fibrillary gliosis, demyelination and astrocytic

proliferation of the white matter); in the contralateral cerebellar hemisphere, the number of Purkinje cells decreases; contralateral dentate body shrinks.

The literature describes a number of clinical observations with diagnosed HOD. HOD can develop 2 years after severe traumatic brain injury [1], as well as in patients with SANDO syndrome, Wilson's disease [1, 5].

The best visualization technique for this pathology is MRI (T2-weighted images in the coronal and sagittal projections). In T1-weighted images (acute phase), the inferior olivary nucleus is normal, primary injury of the brainstem is visible. After HOD development, enlargement of the inferior olivary nucleus is observed, the signal changes from isointense to slightly hypointense relative to the grey matter. The signal from the olives can slightly increase, residual lesion of the primary injury is also visible.

In T2-weighted images, 3 HOD stages are identified: 1) increased signal intensity without hypertrophy of the inferior olivary nucleus (in the first 6 months since the start of the disease); 2) increased signal intensity and hypertrophy of the inferior olivary nucleus (between 6 months and 3–4 years); 3) increased signal intensity only in the inferior olivary nucleus (is observed after resolution of hypertrophy and can persist indefinitely).

Magnetic resonance tractography: German authors propose diffuse-tensor imaging with tractography to identify injuries of the functional pathway along the tracts comprising the Guillain–Mollaret triangle [6].

Computed tomography allows to see the primary injury (for example, hemorrhage) in the midbrain tegmentum; HOD usually is not visualized.

Differential diagnosis of HOD includes neoplasms (astrocytoma, metastases, lymphoma), infections and inflammatory processes (tuberculosis, human immunodeficiency virus (HIV), sarcoidosis, rhombencephalitis), multiple sclerosis, ischemia [7, 8].

If primary injury is limited by the central tegmental tract, olivary degeneration is ipsilateral. If the brainstem and cerebellum are injured, degeneration is bilateral [2, 5].

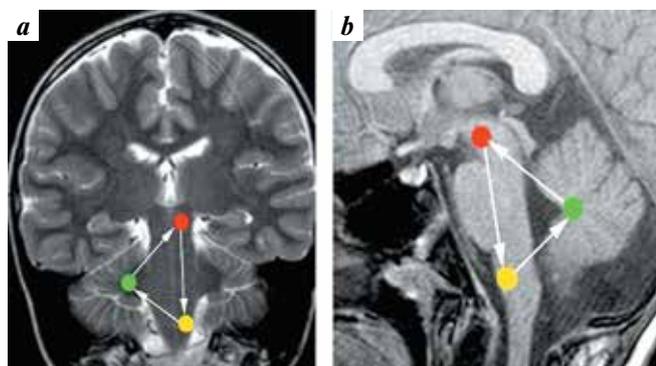


Fig. 1. Coronal (a) and sagittal (b) sections of the midbrain, pons, and medulla oblongata. The triangle of Guillain–Mollaret is formed by the ipsilateral inferior olivary nucleus (yellow), dentate body of the contralateral cerebellar hemisphere (green), and ipsilateral red nucleus (red)

Aim of this study is to investigate the current state of the HOD problem (causes, diagnosis and treatment), as well as presentation of 2 clinical observations from the practice of the Federal Center of Neurosurgery (Novosibirsk).

CLINICAL CASE 1

Female patient K., born in 1990, was admitted to the Neurosurgery Division in April of 2020 with diagnosis of cavernous angioma of the pons with hemorrhages in January of 2018 and December of 2019; supranuclear palsy of the cranial nerve pair VI on the left. At the time of admittance, clinical symptoms included diplopia, stocking-glove neuropathy in both hands, instability in the Romberg's pose (Fig. 2).

MRI of the brain showed cavernous angioma of the pons near the pontomedullary junction located centrally.

Surgery was performed consisting of midline suboccipital craniotomy, resection of cavernous angioma of the pons using bilateral telovelar approach through the floor of the rhomboid fossa along the midline. In the postoperative period, symptoms from the cranial nuclei increased in the form of development of bilateral internuclear ophthalmoplegia manifesting through horizontal gaze palsy. Additionally, sensory ataxia in the right limbs, hemihyesthesia on the right developed.

The patient was discharged on day 13 after surgery with partial regression of the symptoms which allowed her to live independently (modified Rankin scale (mRS) score 1). MRI performed in the early postoperative period showed total resection of cavernous angioma, no hemorrhagic or ischemic foci (Fig. 3).

Control MRI performed 1 year after surgery showed left-sided hypertrophy of the olive of the medulla oblongata (Fig. 4).

At the control examination 1 year after surgery, the patient was able to operate in everyday life, returned to her previous job; she underwent 2 surgeries to correct strabismus; persisting neurological symptoms include moderate sensory ataxia in the right upper limb, mRS score 1.

CLINICAL CASE 2

Female patient Ya., born in 1982, was admitted in August of 2020 with a diagnosis of cavernous angiomas of the

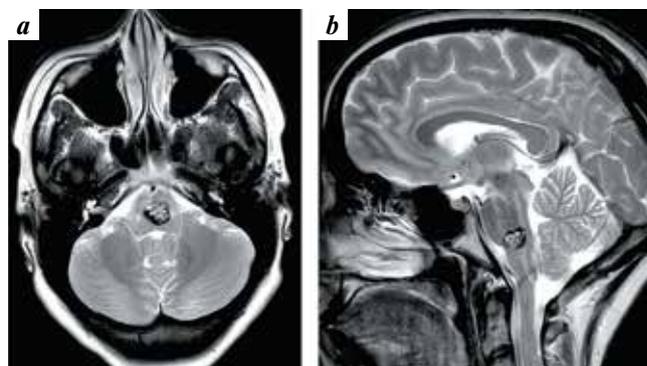


Fig. 2. Brain magnetic resonance images of female patient K.: coronal (a) and sagittal (b) projections. Cavernous angioma of the pons Varolii

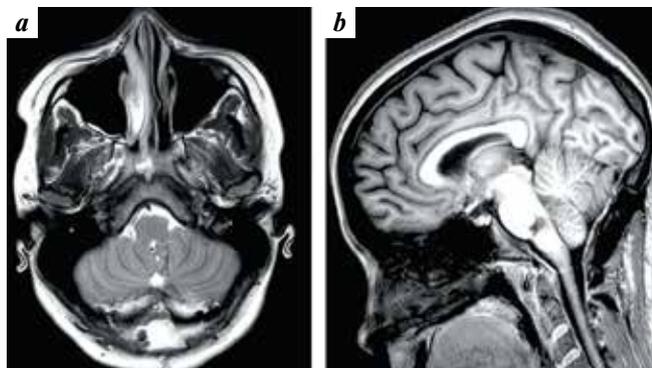


Fig. 3. Brain magnetic resonance images of female patient K. in the early postoperative period: coronal (a) and sagittal (b) projections. Cavernous angioma was resected totally, no hemorrhagic or ischemic lesions

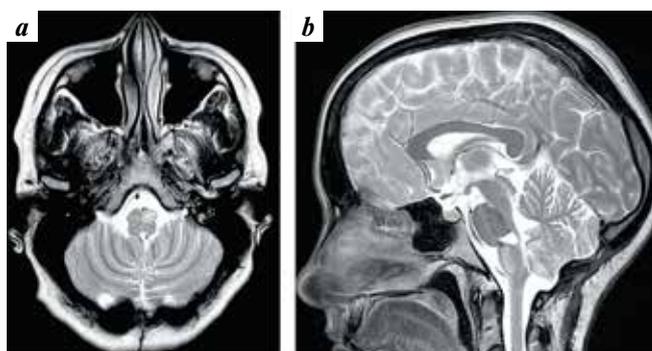


Fig. 4. Brain magnetic resonance images of female patient K. one year after surgery: coronal (a) and sagittal (b) projections. Left-sided hypertrophy of the olivary body

pulvinaria and corpora quadrigemina on the left with hemorrhages in May and June of 2020 (from cavernoma of the corpora quadrigemina). At admittance, gross vestibular ataxia, diplopia due to supranuclear palsy of the cranial nerve pair VI on the left were observed (Fig. 5).

In the hospital at the place of living in July of 2020, endoscopic perforation of the floor of the 3rd ventricle was performed to treat worsening obstructive hydrocephalus.

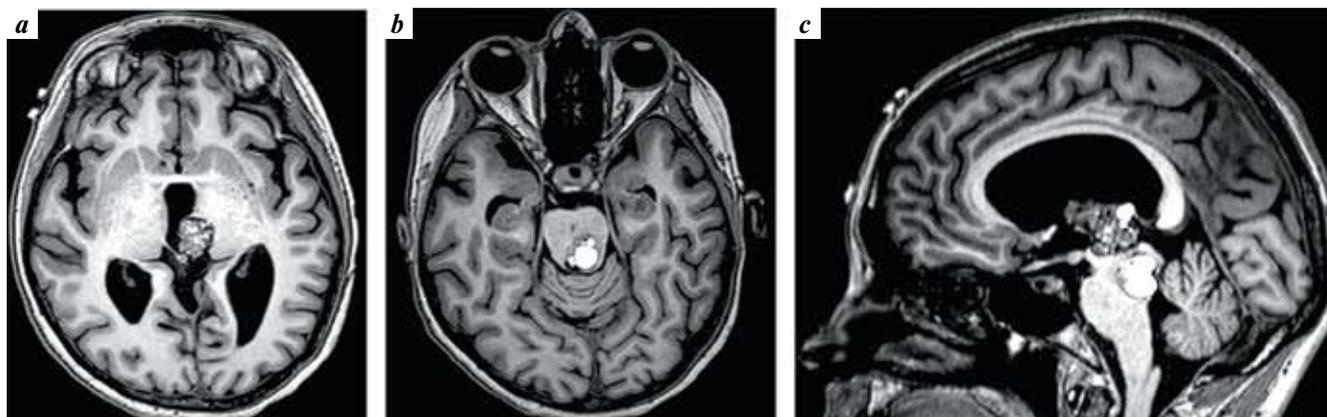


Fig. 5. Brain magnetic resonance images of female patient Ya.: coronal (a, b) and sagittal (c) projections. Cavernous angiomas of the pulvinar nuclei and corpora quadrigemina on the left

supranuclear palsy of the facial nerve on the left (grade I per the House – Brackmann scale), hypesthesia in the face on the right and on the lateral surface of the tongue on the right, instability in the Romberg's pose were observed.

Surgical treatment was performed consisting of osteoplastic left-sided parasagittal craniotomy in the occipital region, resection of the cavernous malformations of the midbrain and thalamus through transtentorial approach. In the early postoperative period, symptoms worsened in the form of development of supranuclear palsy of the facial nerve on the right (grade V per the House – Brackmann scale), bilateral upward gaze palsy, paresis of the oculomotor nerve on the left, cranial nerve pairs VI and IV on the right, supranuclear palsy of the hypoglossal nerve on the right, right-sided hemiplegia, abnormalities in all types of sensitivity on the right. The patient underwent tracheostomy, nutrition was given through nasogastric tube, a week later gastrostomy was installed, mRS score 5. Control MRI did not show olivary degeneration, and no hemorrhage or ischemia (Fig. 6).

In the long-term postoperative period, partial regress of the neurologic symptoms was observed. The patient underwent decannulation; nutrition was taken independently through the mouth; right-sided hemiplegia, abnormal oculomotor function (cranial nerve pair III on the left, pairs IV and VI on the right) persisted; right-sided prosoparesis severity decreased to grade III per the House–Brackmann scale. The patient required nursing care, mRS score 4. Control MRI performed a year after surgery showed bilateral HOD, primarily on the left (Fig. 7).

DISCUSSION

In 2016, A. Elnekiedy et al. described cases of 6 patients (5 men and 1 woman aged between 39 and 69 years) with recently developed neurologic symptoms which could not be explained by primary stroke. In the 6 examined patients, variable old strokes including hematomas (1 patient), old infarctions (3 patients) and hemorrhagic vascular malformation (2 patients) involving afferent components of the Guillain–Mollaret triangle were observed [9].

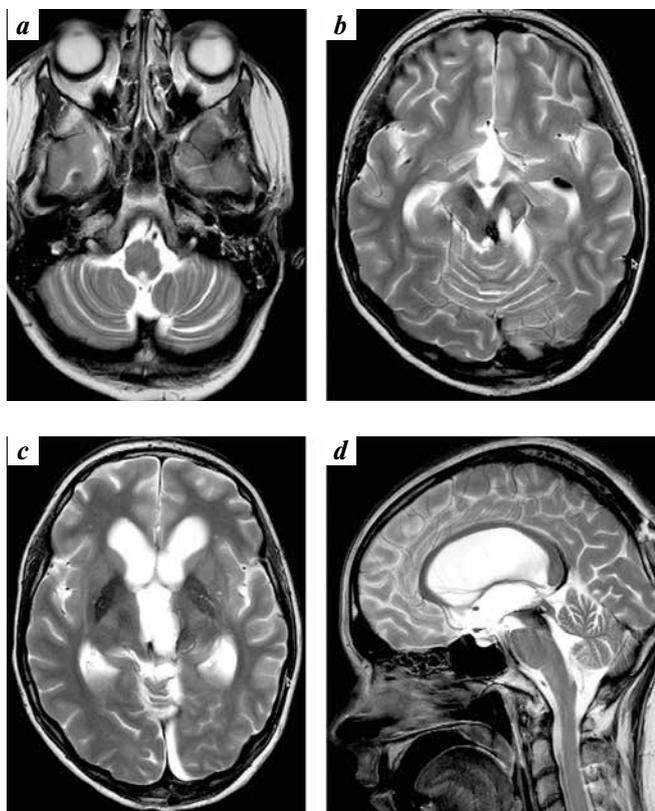


Fig. 6. Brain magnetic resonance images of female patient Ya. immediately after surgery: coronal (a–c) and sagittal (d) projections. Degeneration of the olivary bodies, no signs of hemorrhage and ischemia

In an article by E.Y. K. Tsui et al. from 1999, a clinical case of HOD development in a 43-year-old woman due to cavernous angioma with hemorrhage in the pons and middle cerebellar peduncles, palsy of the cranial nerve pairs VI and VII on the right, mild right-sided hemiparesis was described. Seven months after surgery, MRI showed bilateral HOD [10].

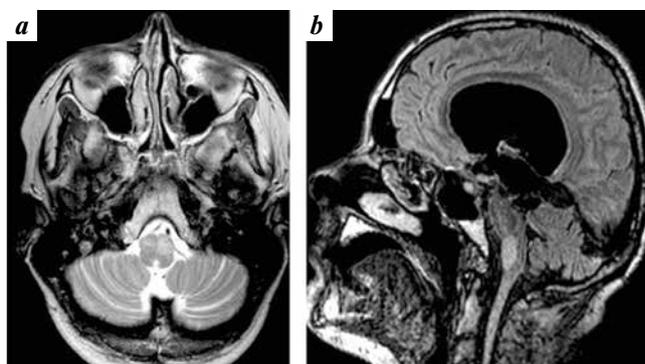


Fig. 7. Brain magnetic resonance images of female patient Ya. in the long-term postoperative period: coronal (a) and sagittal (b) projections. Hypertrophic olivary degeneration on 2 sides, primarily on the left

In 2018, S. Sato et al. reported 2 HOD cases in patients with diffuse large B cell lymphoma who underwent surgical treatment, chemo- and radiotherapy due to this disease without significant side effects. Both patients developed HOD (on days 26 and 166) [11].

Literature also described 6 cases of HOD development due to toxoplasmosis caused by HIV infection [12].

CONCLUSION

During literature review, we found descriptions of HOD developing 2 years after traumatic brain injury, hemorrhagic stroke, including hemorrhages from cavernous angiomas. Our own observations presented here are interesting because these changes (HOD) developed after surgical treatment of vascular malformations located in the brainstem and cerebellum including the Guillain–Mollaret triangle. Presence of vascular malformations inside this triangle allows to assume HOD development in the long-term postoperative period. Knowing the locations of conduction tracts comprising the Guillain–Mollaret triangle, a surgeon can plan approach preserving all the structures of this anatomical part to prevent HOD development.

REFERENCES

- Konakova T.A., Zakharova N.E., Serkov S.V. et al. Magnetic resonance imaging in diagnosis of hypertrophic olivary degeneration (case reports and literature review). *Radiologiya – Praktika = Radiology – Practice* 2020;(2):46–58. (In Russ.)
- Osborn A.G., Zaltsman K.L., Zaveri M.D. *Radiation diagnostics. The brain*. 3rd edn. Transl. from Engl. Moscow: Izd-vo Panfilova, 2018. Pp. 982–985. (In Russ.)
- Diehl G.E., Wilmes E. [Etiology and clinical aspects of palatal myoclonus (In German)]. *Laryngorhinootologie* 1990;69(7):369–72. DOI: 10.1055/s-2007-998210
- Uchevatkin A.A., Lisachenko I.V., Smagin S.S. et al. Hypertrophic degeneration of olives after bleeding in the brain stem (case report). *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2013;5:56–61. (In Russ.)
- Suslin A.S., Seliverstov Yu.A., Kremneva E.I., Krotchenkova M.V. Bilateral hypertrophic olivary degeneration in genetic neurological disorders. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2020;14(3):82–7. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.11
- Schaller-Paule M.A., Steidl E., Shrestha M. et al. Multicenter prospective analysis of hypertrophic olivary degeneration following infratentorial stroke (HOD-IS): evaluation of disease epidemiology, clinical presentation, and MR-imaging aspects. *Front Neurol* 2021;12:675123. DOI: 10.3389/fneur.2021.675123
- Sánchez Hernández J., Paniagua Escudero J.C., Carreño Morán P., Asensio Calle J.F. Degeneración hipertrófica de la oliva por lesión del triángulo de Guillain-Mollaret. Presentación de 2 casos. *Neurología* 2013;28(1):59–61.
- Asal N., Yılmaz Ö., Turan A. et al. Hypertrophic olivary degeneration after pontine hemorrhage. *Neuroradiology* 2012;54(4):413–5. DOI: 10.1007/s00234-011-0897-4

9. Elnekiedy A., Naguib N., Hamed W. et al. MRI and neurological presentation of hypertrophic olivary degeneration. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2016;47(3):1019–29. DOI: 10.1016/j.ejnm.2016.04.019
10. Tsui E.Y.K., Cheung Y.K., Mok C.K. et al. Hypertrophic olivary degeneration following surgical excision of brainstem cavernous hemangioma: a case report. *Clin Imaging* 1999;23(4):215–7. DOI: 10.1016/s0899-7071(99)00147-3
11. Sato S., Shibahara I., Inoue Y. et al. New radiological findings of hypertrophic olivary degeneration in two patients with Brainstem lymphoma. *World Neurosurg* 2018;123:464–68.e1. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.161
12. Sabat S., Mannering N., Agarwal A. Hypertrophic olivary degeneration: case series and review of literature. *J Neurol Sci* 2016;370:180–6. DOI: 10.1016/j.jns.2016.09.055

Authors' contributions

I.V. Gubareva: data collection for analysis, analysis of the data obtained, patient monitoring, literature review on the topic of the article, writing the text of the article;

A.V. Dubovoy: performing surgical treatment, patients monitoring, data collection for analysis, analysis of the data obtained, literature review on the topic of the article, article writing.

ORCID of authors

I.V. Gubareva: <https://orcid.org/0000-0001-5263-285X>

A.V. Dubovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0927-2841>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed without external funding.

Compliance with patient rights. The patients gave informed consents to the publication of their data.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕМОЗОЛОМИДА В ЛЕЧЕНИИ АГРЕССИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

П.Л. Калинин, Л.И. Астафьева, И.В. Чернов, Г.Л. Кобяков, Д.В. Фомичев, Ю.Ю. Трунин

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Илья Валерьевич Чернов ichernov@nsi.ru

Введение. Термин «агрессивная аденома гипофиза» возник в результате преобразования термина «атипичная аденома гипофиза», который использовался в классификации Всемирной организации здравоохранения для аденом гипофиза с более высоким индексом мечения Ki-67 (≥ 3 %), увеличенным числом митозов и экспрессией белка p53. Однако не все опухоли с такими признаками являлись агрессивными, и в настоящее время согласно руководству Европейского общества эндокринологов по лечению агрессивных опухолей гипофиза и карцином 2018 г. агрессивные опухоли гипофиза определяют как опухоли, характеризующиеся инвазивным и необычно быстрым или клинически значимым ростом, который происходит несмотря на использование стандартных протоколов лечения (фармакологического, хирургического и лучевого).

На сегодняшний день в литературе имеется множество работ, описывающих различные схемы применения темозоломида и показания к его назначению. Эффективность терапии, по данным разных авторов, колеблется от 29 до 81 %, при этом средняя эффективность варьирует в пределах 40–45 %.

Цель работы – представить собственный опыт применения темозоломида в лечении пациентов с агрессивными опухолями гипофиза.

Материалы и методы. В исследование были включены 3 пациента: 1 мужчина (45 лет) и 2 женщины (61 и 29 лет). Всем пациентам сначала была проведена хирургическая резекция опухоли с последующей лучевой терапией. Решение о начале лечения темозоломидом было принято соответствующей медицинской комиссией под наблюдением местного комитета по этике.

Результаты. У всех пациентов достигнут хороший ответ на терапию темозоломидом в виде уменьшения размера опухоли и снижения уровня пролактина в случаях пролактиномы.

Заключение. Наиболее важным в лечении пациентов с агрессивными аденомами гипофиза является их ранняя диагностика, возможность которой зависит от выявления специфических идентифицирующих маркеров агрессивности, однако на данный момент такие маркеры, к сожалению, не обнаружены.

Ключевые слова: агрессивная аденома гипофиза, пролактинома, темозоломид, ранняя диагностика

Для цитирования: Калинин П.Л., Астафьева Л.И., Чернов И.В. и др. Опыт применения темозоломида в лечении агрессивных аденом гипофиза. Нейрохирургия 2024;26(4):54–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-54-64>

Experience using temozolomide in the treatment of aggressive pituitary adenomas

P.L. Kalinin, L.I. Astafyeva, I.V. Chernov, G.L. Kobayakov, D.V. Fomichev, Yu. Yu. Trunin

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Ilya Valeryevich Chernov ichernov@nsi.ru

Background. The term “aggressive pituitary adenoma” arose as a result of transforming the term “atypical pituitary adenoma”, which was used in WHO classification for pituitary adenomas with specifications of higher labeling index Ki-67 (≥ 3 %) and increased number of mitoses with expression of the p53 proteins. However, not all tumors with these features were aggressive, and currently, according to the European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for the management of aggressive pituitary tumors and carcinomas (2018), aggressive pituitary tumors are labeled as tumors that have invasive and unusually rapid or clinically significant growth which occurs despite the use of standard treatment protocols (pharmacological, surgical and radiation).

Till date, there are numerous papers in literature describing various schemes and indications for the use of temozolomide. The efficiency of ongoing therapy, according to different authors, varies from 29 to 81 %, with an average effectiveness ranging between 40–45 %.

Aim. To present our own experience of using temozolomide in the treatment of patients with aggressive pituitary tumors.

Materials and methods. Three patients were included in the study, one male (45 years old) and 2 females (61 and 29 years old). All three patients included in the study first underwent surgical resection followed by radiation therapy if no response/hormonal activity didn't resume. The decision to start temozolomide protocol was held by concerned medical commission under supervision of local ethical committee.

Results. All patients responded well to temozolomide therapy with decrease in the size of tumor and decrease in levels of prolactin in cases of prolactinoma.

Conclusion. The most important step in treating patients with aggressive pituitary adenomas is their early diagnosis, which could be possible only if the specific identifying markers of aggressiveness were found, which unfortunately are not found yet.

Keywords: aggressive pituitary adenoma, prolactinoma, temozolomide, early diagnosis

For citation: Kalinin P.L., Astafyeva L.I., Chernov I.V. et al. Experience using temozolomide in the treatment of aggressive pituitary adenomas. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):54–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-54-64>

ВВЕДЕНИЕ

Термин «агрессивная аденома гипофиза» возник в результате трансформации термина «атипическая аденома гипофиза», который ранее применялся в классификации Всемирной организации здравоохранения 2004 г. (*Tumours of Endocrine Organs*) и подразумевал аденомы гипофиза с индексом мечения (ИМ) Ki-67 ≥ 3 %, повышенным количеством митозов и экспрессией белка p53 [1]. Однако не все опухоли, обладающие указанными признаками, проявляли агрессивный характер роста, и в настоящее время согласно руководству Европейского общества эндокринологов по лечению агрессивных опухолей и карцином гипофиза 2018 г. агрессивными опухолями гипофиза (АОГ) считают образования, характеризующиеся инвазивным ростом и необычно быстрым или клинически значимым темпом роста, который происходит несмотря на применение стандартных методов лечения (хирургического, лучевого и медикаментозного). ИМ Ki-67 ≥ 3 %, повышенное количество митозов ($>2/10$ в поле зрения) и экспрессия белка p53 являются не облигатными признаками, а предикторами агрессивного характера роста, и встречаются в 81, 63 и 73 % случаев соответственно [2, 3]. В отличие от аденом гипофиза, распространенность которых, по современным европейским данным, составляет примерно 1:1000 в общей популяции [4–6], распространенность АОГ достоверно неизвестна. В связи с неэффективностью традиционных методов лечения этого заболевания постоянно ведется поиск новых методов, одним из которых стала химиотерапия. Препаратом 1-й линии химиотерапии при АОГ в настоящее время является темозоломид (ТМЗ) — алкилирующий препарат из группы имидазотетразинов, ранее применявшийся только для терапии глиобластом, меланом и нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Этот препарат начали использовать в лечении АОГ с 2006 г. [7, 8]. Предпосылкой к его применению стали

данные о его эффективности в лечении пролактин-секретирующих карцином, при которых он вызывал значимое уменьшение опухоли и снижение секреции пролактина (ПРЛ) [9–11]. В исследовании К. Ковас и соавт. было показано, что ТМЗ вызывает микрокровоизлияния, некроз с последующим фиброзом опухоли, а также значимое снижение пролиферативной активности опухолевых клеток и, как следствие, уменьшение размеров АОГ [7]. Клинически это проявляется уменьшением симптомов масс-эффекта опухоли, включая регресс зрительных нарушений. Указанный эффект возникает в течение первых 2 месяцев химиотерапии, и помимо изменения размеров опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) снижается опухолевая секреция гормонов (ПРЛ, аденокортикотропного гормона при их гиперпродукции) [9].

В настоящее время в литературе представлено множество работ, описывающих различные схемы лечения ТМЗ и показания к его применению. Частота положительного ответа на проводимую терапию, по данным разных авторов, варьирует от 29 до 81 %, средняя эффективность такой терапии составляет 40–45 % [2, 3, 12–15]. В отечественной литературе подобных исследований мы не обнаружили, что побудило нас поделиться опытом применения ТМЗ в нашей практике.

Цель работы — представить собственный опыт применения ТМЗ в лечении пациентов с АОГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 3 пациента (1 мужчина 45 лет и 2 женщины 61 и 29 лет) с АОГ, получившие лечение и находящиеся под наблюдением в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (далее — НМИЦ нейрохирургии). В 2 случаях опухоли были гормонально активными (пролактиномы), в 1 случае — гормонально неактивной. Согласно руководству Европейского общества эндокринологов 2018 г.

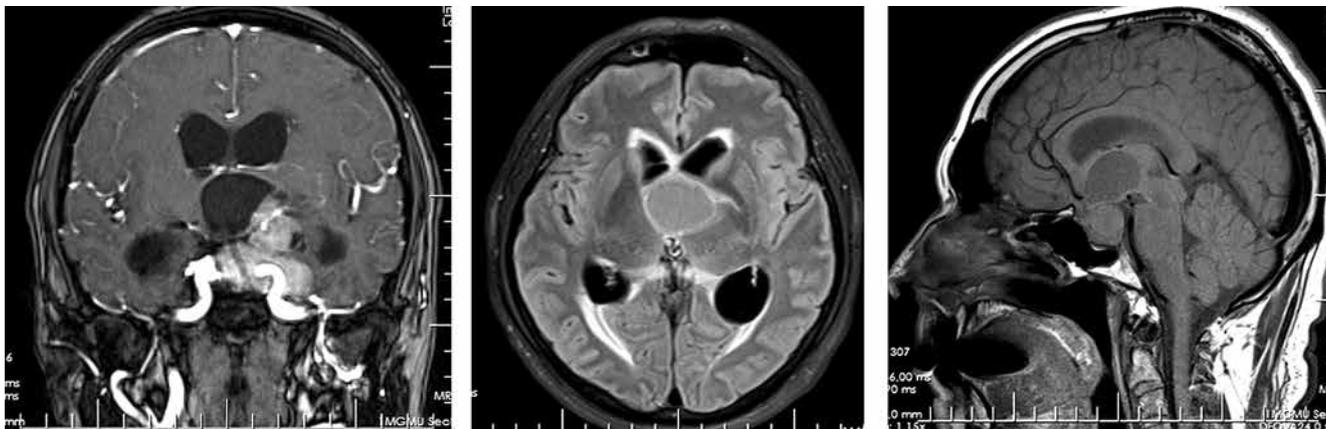


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы пациента С. до 2-й операции. Визуализируется аденома гипофиза крупных размеров с кистозным компонентом, вызывающая окклюзионную гидроцефалию

Fig. 1. Magnetic resonance images of male patient S. before the 2nd surgery. Large pituitary adenoma with a cystic component causing obstructive hydrocephalus is visualized

к агрессивным относят опухоли с быстрым агрессивным ростом, который происходит несмотря на применение стандартных методов лечения.

Всем пациентам, включенным в наше исследование, ранее были проведены хирургическое, лучевое лечение и в случае ПРЛ-секретирующих опухолей — терапия каберголином в максимально допустимых дозах (до 9 таблеток в неделю). У всех пациентов по данным МРТ отмечен продолженный рост опухоли. Наличие полиморфизма ядер, повышенного количества митозов и ИМ Ki-67 ≥ 3 % служило дополнительным подтверждением агрессивности опухоли, однако не являлось ее критерием. В каждом случае решение о назначении ГМЗ и протоколе его применения принималось после обсуждения на врачебной комиссии и с согласия локального этического комитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое наблюдение 1

Пациент С., 45 лет, поступил в НМИЦ нейрохирургии. В клинической картине имели место зрительные нарушения, диплопия, нарушение памяти, корсаковский синдром, сонливость. Из анамнеза известно, что за 4 года до настоящей госпитализации было выполнено эндоскопическое трансназальное удаление аденомы гипофиза в другой клинике. После операции отмечалось кратковременное улучшение зрительных функций с последующим их ухудшением. Со слов родственников известно, что пациент ранее получал каберголин, однако уровень ПРЛ до операции и в динамике неизвестен. При поступлении в НМИЦ нейрохирургии по данным МРТ-исследования выявлены крупная эндосупралатеро(С)ретроселлярная опухоль (продолженный рост), окклюзионная гидроцефалия (рис. 1). Уровень ПРЛ составил 87946 мЕд/л (норма 45–375 мЕд/л). В связи с фармакорезистентным характером опухоли проведено ее трансназальное удаление.

По данным компьютерной томографии, выполненной после операции, удалена эндосупраселлярная часть

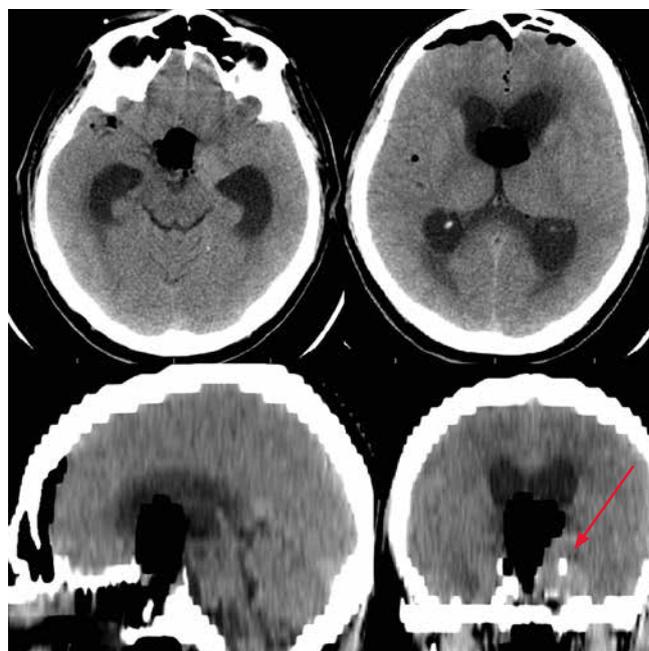


Рис. 2. Компьютерные томограммы пациента С. на 1-е сутки после операции. Определяется остаток опухоли в левом кавернозном синусе (стрелка), эндосупраселлярный компонент опухоли удален

Fig. 2. Computed tomography images of male patient S. on day 1 after surgery. Residual tumor in the left cavernous sinus is visible (red arrow), endosupracellar component of the tumor was resected

опухоли, опорожнена супраселлярная киста опухоли, отмечены уменьшение размеров желудочковой системы, отсутствие окклюзии на уровне III желудочка (рис. 2). При гистологическом исследовании выявлены полиморфизм ядер, положительная экспрессия синаптофизина и повышение ИМ Ki-67 до 10–15 %. В неврологическом статусе после операции наблюдалось некоторое улучшение состояния в виде уменьшения слабости. Уровень ПРЛ после операции составил 91531 мЕд/л (норма 70–414 мЕд/л).

Через 2 мес после операции ввиду повторного развития окклюзионной гидроцефалии (также отмечено

повышение уровня ПРЛ до 123 564 мЕд/л) пациенту выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование, а через 6 мес проведена стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) облучения 56 Гр (снимки не сохранились).

Через год после СЛТ обнаружены продолженный рост опухоли, расширение желудочковой системы (рис. 3), повышение уровня ПРЛ до 469 000 мЕд/л (на фоне постоянного приема каберголина в дозе 3,5 мг/нед), ввиду чего констатирован агрессивный характер аденомы гипофиза (спустя 6 лет после 1-й операции) и пациенту начата терапия ТМЗ (схема 5/23), на фоне которой через 1 мес уровень ПРЛ снизился до 298 272 мЕд/л (см. рис. 3). При МРТ через 3 мес после начала терапии ТМЗ отмечены уменьшение размеров опухоли, регресс гидроцефалии, трансформация некоторых солидных узлов опухоли в кистозные.

На фоне продолжения химиотерапии через 1,5 года у пациента отмечена отрицательная динамика в виде продолженного роста опухоли и повышения уровня ПРЛ до значений >400 тыс. мЕд/л (рис. 4, 5).

Пациент продолжил прием ТМЗ и до настоящего времени в клинику больше не обращался.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 61 года, поступила в НМИЦ нейрохирургии с жалобами на двоение в глазах, слабость, утомляемость. Из анамнеза известно, что в возрасте 48 лет пациентка оперирована трансназально по поводу эндосellarной пролактиномы (показатели ПРЛ неизвестны). Через 11 лет после операции появились жалобы на головные боли, при обследовании выявлено повышение уровня ПРЛ (цифры неизвестны), в связи с чем пациентка самостоятельно принимала каберголин в дозе от 1 до 2 мг в неделю.

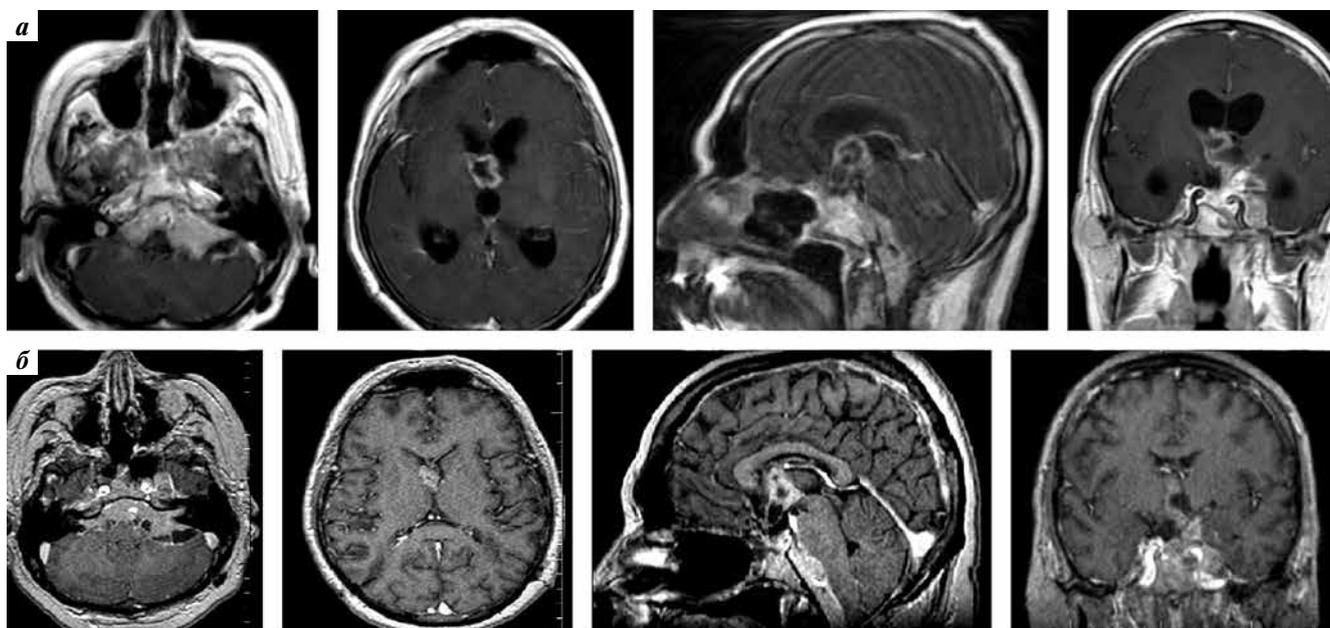


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы пациента С.: а – до начала терапии темозоломидом; б – через 3 мес после начала терапии темозоломидом

Fig. 3. Magnetic resonance images of male patient S.: a – prior to temozolomide therapy; б – 3 months after the start of temozolomide therapy

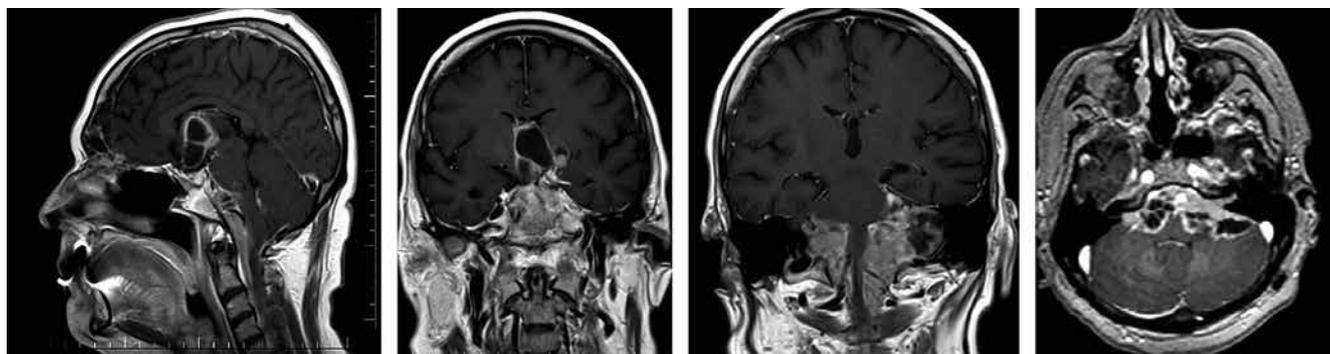


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы пациента С. через 1,5 года после начала терапии темозоломидом. Отмечается рост опухоли

Fig. 4. Magnetic resonance images of male patient S. 1.5 years after the start of temozolomide therapy. Tumor growth is observed

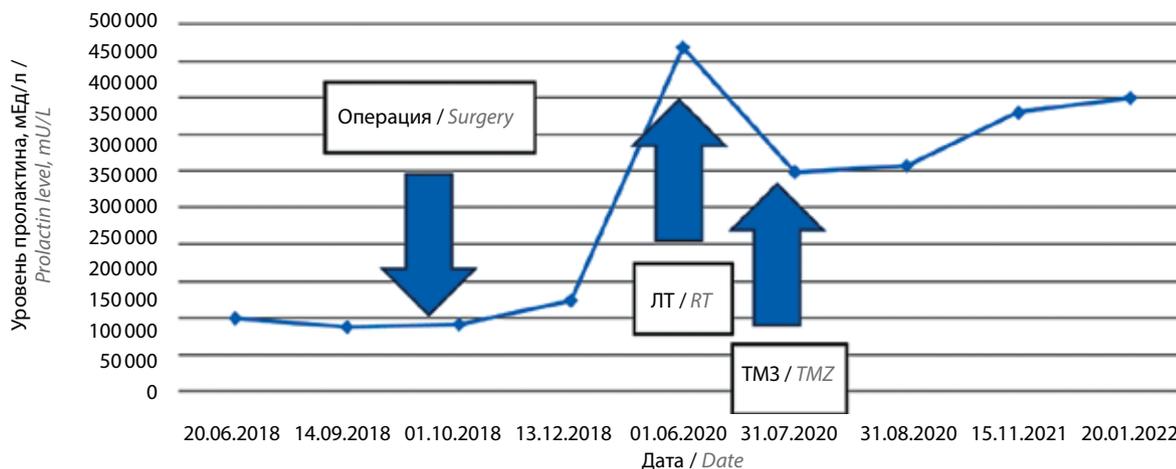


Рис. 5. Динамика уровня пролактина у пациента С. на фоне проводимого лечения. Здесь и на рис. 9: ЛТ – лучевая терапия; ТМЗ – терапия темозоломидом

Fig. 5. Prolactin level dynamics in patient S. during treatment. Here and on Fig. 9: RT – radiation therapy; TZM – temozolomide therapy

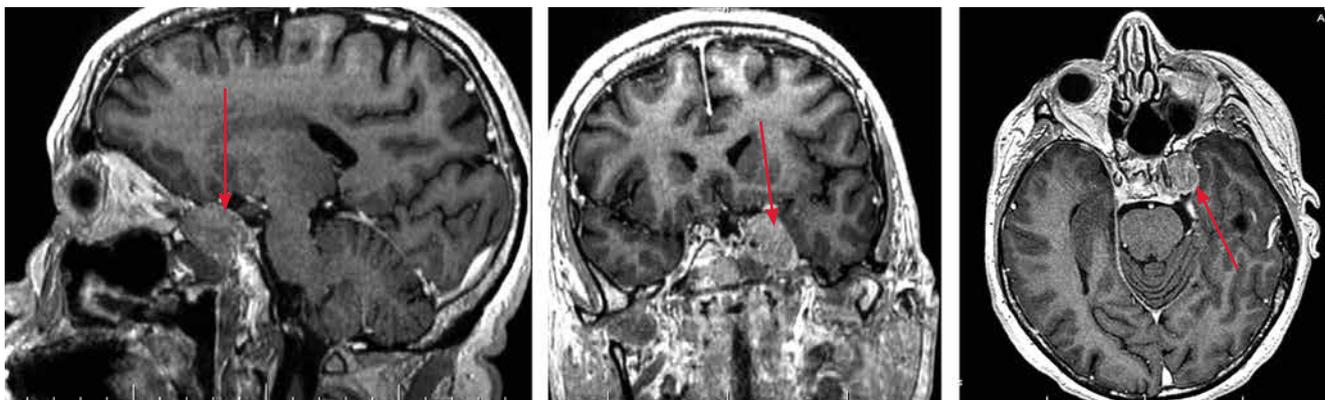


Рис. 6. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Б. до лучевой терапии. Опухоль в области левого кавернозного синуса (стрелки)

Fig. 6. Magnetic resonance images of female patient B. prior to radiation therapy. Tumor in the left cavernous sinus (arrows)

При поступлении по данным МРТ выявлена эндосупралатеро(С)селярная опухоль гипофиза. Уровень ПРЛ составил 36 676 мЕд/л (норма 40–530 мЕд/л). С учетом фармакорезистентного характера опухоли проведено ее субтотальное трансназальное удаление. При гистологическом исследовании обнаружены единичные митозы, ИМ Ki-67 – 12–14 %. После операции уровень ПРЛ снизился до 1172 мЕд/л.

Длительное время пациентка получала лечение каберголином (4 мг/нед) с последующей самостоятельной отменой терапии в связи с отсутствием эффекта. Через 4 года после 2-й операции у пациентки вновь появились боли в глазах и головные боли. Уровень ПРЛ составил 23 863 мЕд/л. Пациентка возобновила прием каберголина в дозе 4 мг/нед, однако на фоне приема препарата уровень ПРЛ не снизился (29 405 мЕд/л). При МРТ выявлен продолженный рост опухоли в левом кавернозном синусе (рис. 6). Через 5 лет после 2-й операции на линейном ускорителе Cyberknife проведен курс СЛТ в режиме гипофракционирования с СОД 30 Гр.

Через 2 года после лучевой терапии по данным МРТ роста опухоли не обнаружено, при этом структура опухоли стала кистозной (рис. 7). Также отмечено снижение уровня ПРЛ до 2428 мЕд/л (норма 102–496 мЕд/л) на фоне приема каберголина.

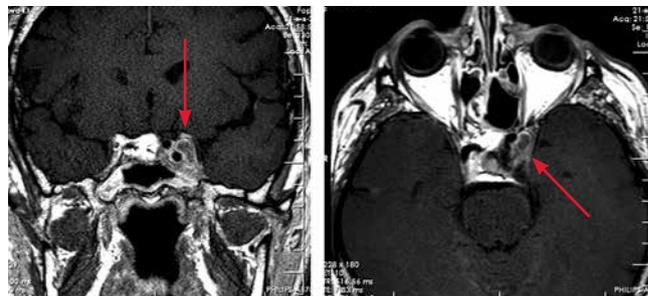


Рис. 7. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Б. через 2 года после лучевой терапии. Частичная кистозная трансформация опухоли (стрелки)

Fig. 7. Magnetic resonance images of female patient B. 2 years after radiation therapy. Partial cystic transformation of the tumor

Через 5 лет после СЛТ у пациентки вновь появилось двоение в глазах. При МРТ выявлен продолженный рост опухоли (рис. 8), уровень ПРЛ повысился до 50679 мЕд/л. Констатирован агрессивный характер роста опухоли.

Начата терапия ТМЗ 200 мг/м²–390 мг по схеме 5/23, на фоне которой после 3 курсов уровень ПРЛ снизился до 15044 мЕд/л. После отмены ТМЗ через 6 мес отмечены увеличение уровня ПРЛ до 14970 мЕд/л, ухудшение состояния в виде нарастания глазодвигательных нарушений, в связи с чем вновь начата терапия ТМЗ, на фоне которой уровень ПРЛ постепенно снизился до 550 мЕд/л (рис. 9). Стоит отметить, что в начале каждого курса лечения ТМЗ у пациентки наблюдались выраженные тошнота и рвота.

При МРТ после 6 курсов ТМЗ отмечено уменьшение размеров опухоли (рис. 10). Глазодвигательные функции оставались стабильными.

Клиническое наблюдение 3

Пациент К., 29 лет, поступил в НМИЦ нейрохирургии с жалобами на головные боли, снижение либидо и потенции, снижение зрения. При обследовании обнаружена гормонально неактивная эндосупраселлярная опухоль гипофиза. Выполнено трансназальное удаление опухоли. При гистологическом исследовании выявлена аденома гипофиза с митозами и полиморфизмом ядер, ИМ Ki-67 – 5–6 %. При контрольной МРТ через 2 мес после операции в обоих кавернозных синусах определялась остаточная ткань опухоли, накапливающая контрастное вещество, в связи с чем через 5 мес после операции проведена СЛТ с СОД 54 Гр (рис. 11).

В течение нескольких лет пациент ни где не наблюдался. Через 6 лет при поступлении в НМИЦ нейрохирургии отмечены нарушение памяти, сонливость, элементы дезориентации. При МРТ выявлена гигантская

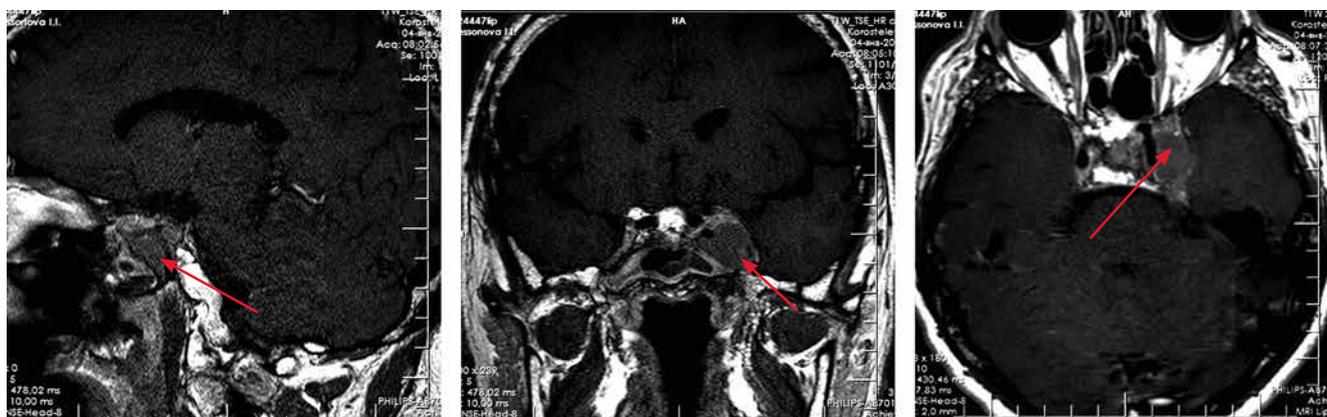


Рис. 8. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Б. через 5 лет после лучевой терапии. Визуализируется продолженный рост опухоли (стрелки)

Fig. 8. Magnetic resonance images of female patient B. 5 years after radiation therapy. Continued tumor growth (arrows) is visualized

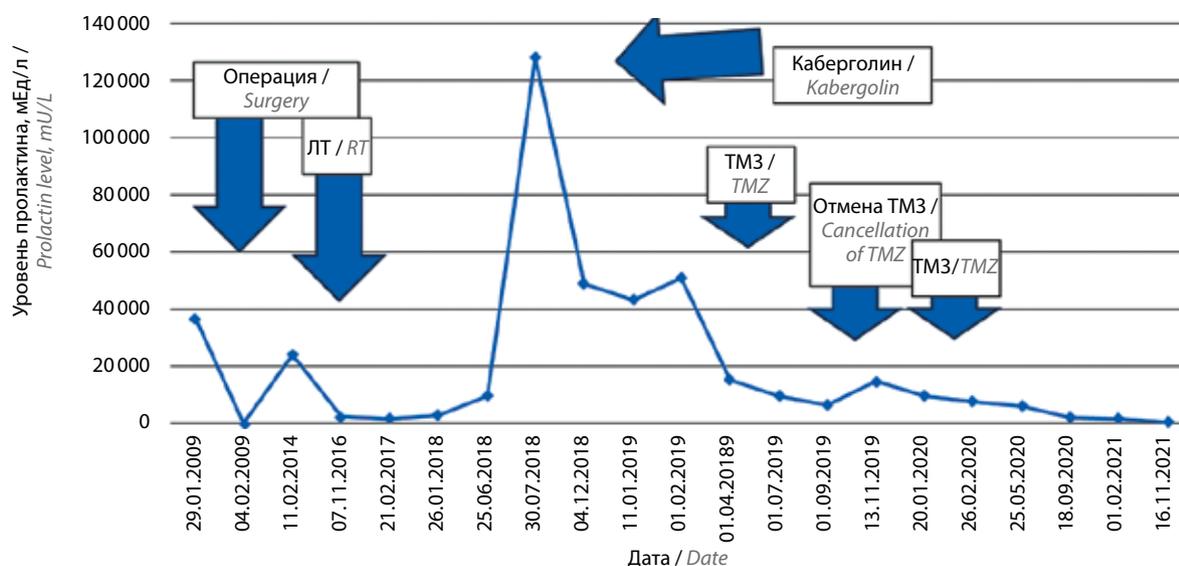


Рис. 9. Динамика уровня пролактина у пациентки Б. на фоне лечения

Fig. 9. Prolactin level dynamics in female patient B. during treatment



Рис. 10. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Б. через 1,5 года после начала химиотерапии. Уменьшение размеров опухоли (стрелки)
Fig. 10. Magnetic resonance images of female patient B. 1.5 years after the start of chemotherapy. Decreased tumor size (arrows)

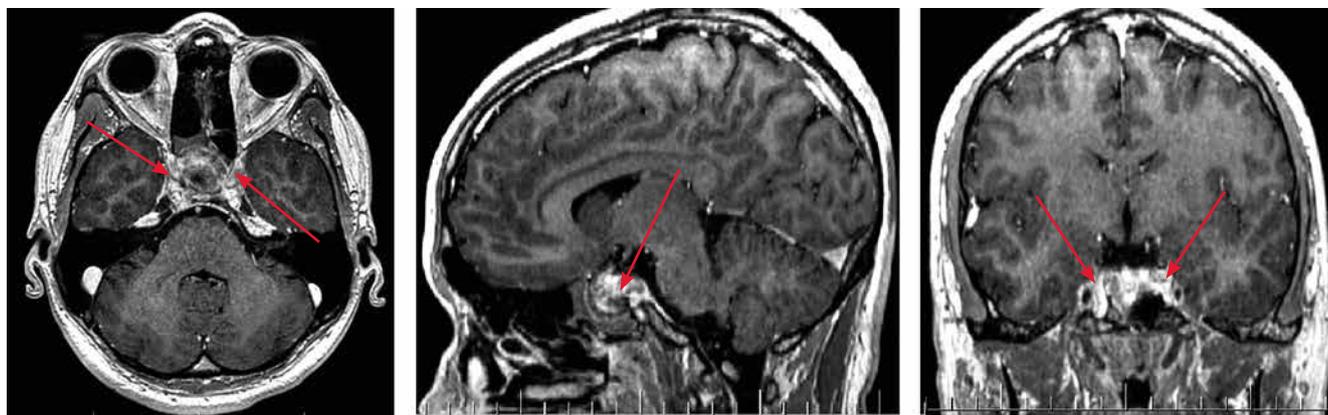


Рис. 11. Магнитно-резонансные томограммы пациента К. через 5 мес после операции, перед лучевой терапией. Стрелками указаны остатки опухоли
Fig. 11. Magnetic resonance images of male patient K. 5 months after surgery, prior to radiation therapy. Residual tumor is indicated by arrows

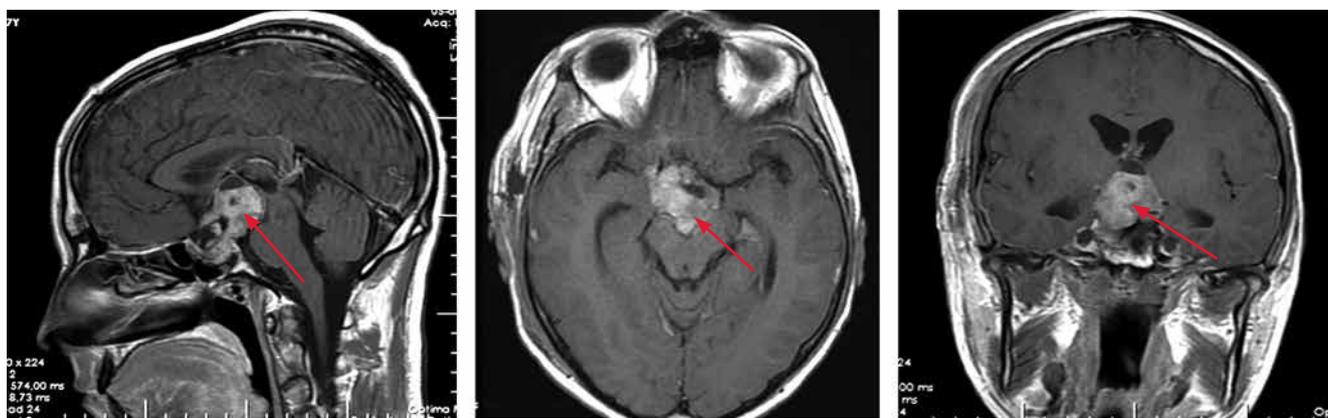


Рис. 12. Магнитно-резонансные томограммы пациента К. через 1 мес после повторной операции. Частичное удаление опухоли, регресс окклюзионной гидроцефалии. Стрелками указаны остатки опухоли
Fig. 12. Magnetic resonance images of male patient K. 1 month after repeat surgery. Partial resection of the tumor, regression of obstructive hydrocephalus. Residual tumor is indicated by arrows

эндосупраселлярная опухоль с развитием окклюзионной гидроцефалии (снимки недоступны). Выполнено частичное удаление опухоли транскраниальным доступом. По данным МРТ через 1 мес после операции обнаружены

остатки опухоли супралатеро(D-S)селлярной локализации, гидроцефалия (рис. 12). Проведена СЛТ с СОД 57 Гр.

При контрольной МРТ через 6 мес значимой динамики в размерах опухоли не зафиксировано (рис. 13).

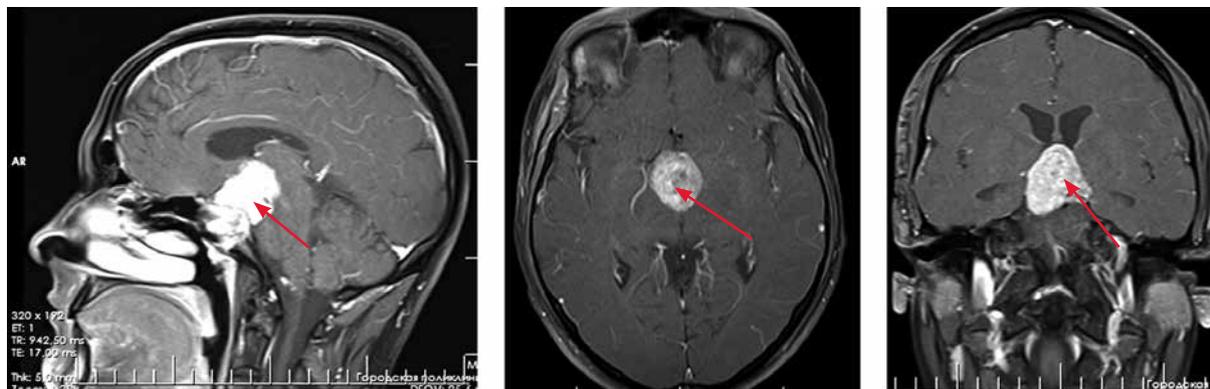


Рис. 13. Магнитно-резонансные томограммы пациента К. через 6 мес после 2-го курса лучевой. Стрелками указаны остатки опухоли
Fig. 13. Magnetic resonance images of male patient K. 6 months after the 2nd chemotherapy course. Residual tumor is indicated by arrows

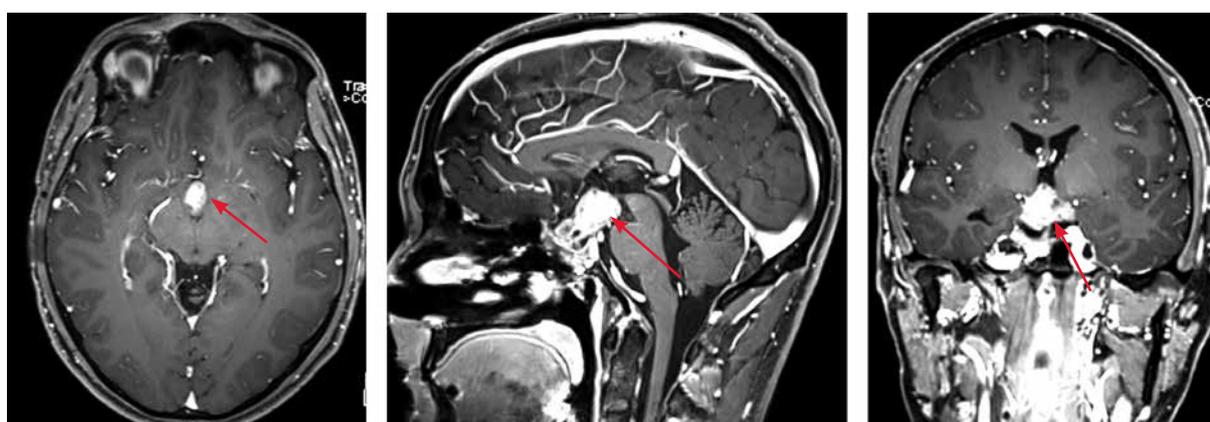


Рис. 14. Магнитно-резонансные томограммы пациента К. после 3 курсов терапии темозоломидом. Отмечается уменьшение опухоли (стрелки)
Fig. 14. Magnetic resonance images of male patient K. after 3 courses of temozolomide therapy. Tumor shrinkage (arrows) is observed

С учетом анамнеза, высокого показателя Ki-67, рецидивирующего характера заболевания и отсутствия положительной динамики в размерах опухоли после лучевого лечения констатирован агрессивный характер опухоли. Назначен ТМЗ 200 мг/м²–360 мг по схеме 5/23, на фоне чего после 3 курсов отмечено уменьшение размеров опухоли (рис. 14). Пациент продолжает терапию ТМЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Темозоломид представляет собой алкилирующее цитостатическое химиотерапевтическое средство 2-го поколения, относящееся к группе имидазотетразинов, которые были впервые синтезированы в 1987 г. [16]. ТМЗ метилирует O⁶-позицию гуанина в ДНК, что в итоге приводит к апоптозу клетки [17]. К настоящему времени в мировой литературе накоплено не так много работ, посвященных лечению агрессивных аденом гипофиза ТМЗ. Научное сообщество находится в начальной стадии изучения эффективности и целесообразности этой терапии, поскольку во многих случаях эффект ТМЗ носит временный характер при высокой частоте рецидивов и продолженного роста опухолей [3, 15].

В первых опубликованных отчетах об эффективности ТМЗ в лечении агрессивных аденом гипофиза сообщалось о положительном эффекте у 75 % пациентов, но более поздний (за последние 14 лет) анализ как больших, так и малых серий наблюдений показал среднюю эффективность терапии 45 %, что является более объективной оценкой [12–14]. Самая большая серия наблюдений пациентов с агрессивными аденомами гипофиза включает 125 человек [3]. Одно клиническое испытание монотерапии ТМЗ завершено в июле 2020 г., однако результаты еще не были опубликованы (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00601289>), также есть 2 клинических испытания по оценке эффективности лучевой терапии отдельно или в комбинации с ТМЗ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244708>) и эффективности комбинации капецитабина с ТМЗ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930771>).

Химиотерапию ТМЗ пациентам с аденомами гипофиза назначают только после того, как опухоль будет признана агрессивной, что стало возможным благодаря введению критериев агрессивности в руководстве Европейского общества эндокринологов 2018 г. Так, агрессивная аденома гипофиза не может быть диагностирована

непосредственно после 1-й операции в силу отсутствия специфических генетических или иммуногистохимических маркеров агрессивности. Диагноз устанавливается по скорости рецидивирования/продолженного роста опухоли и характеру ответа на стандартные методы лечения [2], что отодвигает назначение ТМЗ и, возможно, снижает вероятность благоприятного исхода заболевания. В нашей серии наблюдений с момента начала заболевания до подтверждения агрессивного характера роста опухоли (этот временной период совпадает с назначением ТМЗ) прошло в среднем 8 лет. При этом опухоли стали агрессивными, несмотря на изначально радикальное удаление, что также было показано G. Raverot и соавт., которые отметили независимость агрессивности от результата 1-й операции по удалению опухоли [18]. Возраст пациентов, представленных в нашей работе, составил 29, 45 и 61 год, что несколько не соответствует данным литературы, согласно которым агрессивные аденомы гипофиза чаще встречаются у молодых пациентов [19, 20].

По данным J.S. Kim и соавт., чаще рецидивируют и, соответственно, приобретают статус агрессивных аденомы гипофиза крупных размеров [20], что отмечено и в нашей серии наблюдений (у 2 из 3 пациентов первоначально опухоли были крупных размеров). В нашей серии у 2 из 3 пациентов опухоль была ПРЛ-секретирующей, что соответствует данным литературы, согласно которым агрессивными чаще становятся гормонально активные опухоли [3, 21].

Безусловными преимуществами ТМЗ перед другими химиотерапевтическими препаратами являются возможность орального приема и его способность проникать через гематоэнцефалический барьер [13], при этом абсорбция препарата из желудочно-кишечного тракта практически не зависит от приема пищи [9].

Схемы применения ТМЗ, представленные в разных публикациях, отличаются. В нашей работе мы использовали общепринятую терапевтическую дозировку: 150–200 мг/м² в сутки по схеме 5/28 [9]. Существуют также схемы 7/14 (150 мг/м²), 21/28 (85–100 мг/м²) [22] и 28/28 (50 мг/м²) [23]. Схемы 7/14 и 21/28 основаны на модели клеточной пролиферации Нортон–Саймона, согласно которой доза химиотерапии будет иметь фиксированную скорость уничтожения клеток, независимо от размера опухоли [24]. Уменьшение временного интервала между приемами препарата повышает эффективность терапии за счет снижения возможности клеточной регенерации между циклами [25]. Также применяется Stupp model (ТМЗ 75 мг/м² в день в течение месяца параллельно с лучевой терапией с последующим переходом на курс 5/28 – суммарно до 6 мес), эффективность которой составляет около 76 % [14, 26, 27], что подтверждается данными и других авторов, отмечающих благоприятный эффект комбинации ТМЗ и лучевой терапии [3, 13]. Однако с учетом в целом небольшого количества

наблюдений говорить о преимуществах той или иной схемы преждевременно.

Для прогнозирования ответа опухоли на лечение ТМЗ ведется поиск генетических маркеров. Одним из факторов, определяющих положительный эффект терапии ТМЗ, является низкая экспрессия в опухоли метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT). Так, полный ответ можно ожидать только в случае слабой экспрессии MGMT, в то время как при выраженной экспрессии MGMT даже частичный ответ встречается лишь в четверти случаев [3, 12, 28], что схоже с результатами при лечении злокачественных глиом [29]. Это связано с тем, что белок MGMT удаляет алкилированные участки ДНК и противодействует проапоптотическому эффекту ТМЗ [30].

В некоторых работах показано, что предиктором ответа опухоли на терапию ТМЗ является иммунопозитивность к белку, репарирующему ошибочно спаренные нуклеотиды (DNA mismatch repair protein, MSH6) [15, 31], однако в других работах эти данные опровергаются [12, 28]. В нашей работе ИМ Ki-67 >3 % и повышенное количество митозов выявлены у всех пациентов. ТМЗ оказался эффективен во всех 3 наблюдениях, тогда как в литературе отмечено отсутствие корреляции между наличием этих факторов и ответом на лечение [2, 12, 13, 15]. Интересно, что, по данным ряда авторов, гормонально активные аденомы гипофиза лучше отвечают на терапию ТМЗ [3, 32], в нашей серии наблюдений у обоих пациентов с пролактиномами достигнут ответ на терапию ТМЗ (как уменьшение опухоли, так и снижение уровня ПРЛ) уже после 1 курса химиотерапии.

Терапия ТМЗ требует тщательного наблюдения за состоянием пациента с акцентом на гематологические параметры и функцию печени [2]. Наиболее частыми осложнениями химиотерапии ТМЗ являются цитопения, слабость, тошнота и рвота [3]. В некоторых случаях цитопения приобретает выраженный характер, ввиду чего приходится прекращать терапию ТМЗ [13, 14, 33]. В нашей серии наблюдений ни у одного из пациентов не развились осложнения со стороны кроветворной системы, равно как ни у одного из пациентов на фоне химиотерапии ТМЗ не возникло гормональной недостаточности, что также было показано в работе M. Sherlock и соавт., которые отметили, что причиной последней, вероятно, является, лучевая терапия или хирургическое вмешательство [34]. У 1 пациента (клиническое наблюдение 2) отмечались тошнота и рвота на фоне приема препарата в начале каждого курса.

Сведений о продолжительности жизни пациентов с агрессивными аденомами гипофиза немного. Так, по данным D. Bengtsson и соавт., безрецидивная выживаемость выше у пациентов, у которых наблюдался ответ на лечение ТМЗ, – 44 мес по сравнению с 16 мес у пациентов с отсутствием ответа на лечение [12].

Средняя продолжительная жизни пациентов с АОГ с момента постановки диагноза аденомы гипофиза составляет около 11 лет – с наиболее высокими показателями среди тех, у кого отмечался продолженный рост на фоне терапии TMZ [3]. Пятилетняя выживаемость пациентов с АОГ на фоне применения TMZ, по данным литературы, составляет 57,4 % [35].

Лечение пациентов с АОГ – крайне сложная задача, требующая мультидисциплинарного подхода. TMZ вселил определенную надежду на благоприятный

исход у этой категории пациентов, однако протокол лечения, сроки начала терапии и ее длительность остаются неизученными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее важным этапом решения проблемы лечения агрессивных аденом гипофиза является их раннее распознавание, что станет возможным лишь в случае выявления специфических маркеров агрессивности, которые, к сожалению, в настоящее время еще не обнаружены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. 3rd edn. Lyon: IARC Press, 2004.
- Raverot G., Burman P., McCormack A. et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018;178(1):G1–24. DOI: 10.1530/EJE-17-0796
- McCormack A., Dekkers O.M., Petersenn S. et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol* 2018;178(3):265–76. DOI: 10.1530/EJE-17-0933
- Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015;173(5):655–64. DOI: 10.1530/EJE-15-0189
- Gruppetta M., Mercieca C., Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013;16(4):545–53. DOI: 10.1007/s11102-012-0454-0
- Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73(2):79–80. DOI: 10.1016/j.ando.2012.03.039
- Kovacs K., Horvath E., Syro L.V. et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings. *Hum Pathol* 2007;38(1):185–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.07.014
- Syro L.V., Uribe H., Penagos L.C. et al. Antitumour effects of temozolomide in a man with a large, invasive prolactin-producing pituitary neoplasm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(4):552–3. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02653.x
- Ortiz L., Syro L., Scheithauer B. et al. Temozolomide in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(Suppl 1):119–23. DOI: 10.6061/clinics/2012(Sup01)20
- Fadul C.E., Kominsky A.L., Meyer L.P. et al. Pituitary carcinomas respond to temozolomide. *Neuro Oncol* 2004;6:374.
- Zhu Y., Shahinian H., Hakimian B. et al. Temodar: novel treatment for pituitary carcinoma. *Abstr US Endocr Soc* 2004;138:43–5.
- Bengtsson D., Schroder H.D., Andersen M. et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1689–98. DOI: 10.1210/jc.2014-4350
- Losa M., Bogazzi F., Cannavo S. et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol* 2016;126(3):519–25. DOI: 10.1007/s11060-015-1991-y
- Lasolle H., Cortet C., Castinetti F. et al. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2017;176(6):769–77. DOI: 10.1530/EJE-16-0979
- Hirohata T., Asano K., Ogawa Y. et al. DNA Mismatch Repair Protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: the National Cooperative Study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1130–6. DOI: 10.1210/jc.2012-2924
- Stevens M.F., Hickman J.A., Langdon S.P. et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987;47(22):5846–52.
- Knizhnik A.V., Roos W.P., Nikolova T. et al. Survival and death strategies in glioma cells: autophagy, senescence and apoptosis triggered by a single type of temozolomide-induced DNA damage. *PLoS One* 2013;8(1):e55665. DOI: 10.1371/journal.pone.0055665
- Raverot G., Dantony E., Beauvy J. et al. Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: a prospective study using a five-tiered classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3368–74. DOI: 10.1210/jc.2017-00773
- Trouillas J., Roy P., Sturm N. et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013;126(1):123–35. DOI: 10.1007/s00401-013-1084-y
- Kim J.S., Lee Y.S., Jung M.J., Hong Y.K. The predictive value of pathologic features in pituitary adenoma and correlation with pituitary adenoma recurrence. *J Pathol Transl Med* 2016;50(6):419–25. DOI: 10.4132/jptm.2016.06.30
- Delgrange E., Daems T., Verhelst J. et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):747–52. DOI: 10.1530/EJE-09-0012
- Bush Z.M., Longtine J.A., Cunningham T. et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O⁶-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):E280–90. DOI: 10.1210/jc.2010-0441
- Moshkin O., Syro L., Scheithauer B. et al. Aggressive silent corticotroph adenoma progressing to pituitary carcinoma. The role of temozolomide therapy. *Hormones* 2011;10:162–7. DOI: 10.14310/horm.2002.1307
- Clarke J.L., Iwamoto F.M., Sul J. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3861–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7944
- Liu L., Gerson S.L. Targeted modulation of MGMT: clinical implications. *Clin Cancer Res* 2006;12(2):328–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2543
- Zhong C., Yin S., Zhou P., Jiang S. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. *Turk Neurosurg* 2014;24(6):963–6. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.9629-13.1

27. Kamiya-Matsuoka C., Cachia D., Waguespack S.G. et al. Radiotherapy with concurrent temozolomide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. *Pituitary* 2016;19(4):415–21. DOI: 10.1007/s11102-016-0721-6
28. Zacharia B.E., Gulati A.P., Bruce J.N. et al. High response rates and prolonged survival in patients with corticotroph pituitary tumors and refractory cushing disease from capecitabine and temozolomide (CAPTEM). *Neurosurgery* 2014;74(4):E447–55. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000251
29. Hegi M.E., Diserens A.-C., Gorlia T. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331
30. Almalki M.H., Aljoaib N.N., Alotaibi M.J. et al. Temozolomide therapy for resistant prolactin-secreting pituitary adenomas and carcinomas: a systematic review. *Hormones (Athens)* 2017;16(2):139–49. DOI: 10.14310/horm.2002.1729
31. Murakami M., Mizutani A., Asano S. et al. Mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery* 2011;68(6):E1761–7. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318217161a
32. Halevy C., Whitelaw B.C. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? *Pituitary* 2017;20(2):261–6. DOI: 10.1007/s11102-016-0745-y
33. Bruno O.D., Juárez-Allen L., Christiansen S.B. et al. Temozolomide therapy for aggressive pituitary tumors: results in a small series of patients from Argentina. *Int J Endocrinol* 2015;2015:587893. DOI: 10.1155/2015/587893
34. Sherlock M., Reulen R.C., Alonso A.A. et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4216–23. DOI: 10.1210/jc.2009-1097
35. Ji Y., Vogel R.I., Lou E. Temozolomide treatment of pituitary carcinomas and atypical adenomas: systematic review of case reports. *Neurooncol Pract* 2016;3(3):188–95. DOI: 10.1093/nop/npv059

Вклад авторов

П.Л. Калинин, Л.И. Астафьева, И.В. Чернов, Г.Л. Кобяков, Д.В. Фомичев, Ю.Ю. Трунин: сбор данных для анализа, наблюдение за пациентами, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

P.L. Kalinin, L.I. Astafyeva, I.V. Chernov, G.L. Kobayakov, D.V. Fomichev, Yu.Yu. Trunin: collecting data for analysis, monitoring patients, reviewing the literature on the topic of the article, article writing the text of the.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.Л. Калинин / P.L. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>
 Л.И. Астафьева / L.I. Astafyeva: <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>
 И.В. Чернов / I.V. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>
 Г.Л. Кобяков / G.L. Kobayakov: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>
 Д.В. Фомичев / D.V. Fomichev: <https://orcid.org/0000-0002-5323-1000>
 Ю.Ю. Трунин / Yu.Yu. Trunin: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study and to publications of their data.

Статья поступила: 05.05.2023. **Принята к публикации:** 05.06.2024. **Опубликована онлайн:** 27.12.2024.

Article submitted: 05.05.2023. **Accepted for publication:** 05.06.2024. **Published online:** 27.12.2024.

ПРИБРЕТЕННАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ КИАРИ 1-ГО ТИПА (ПСЕВДОМАЛЬФОРМАЦИЯ КИАРИ) И СИНДРОМ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПОТЕНЗИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ф.С. Говенько^{1,2}, Б.В. Мартынов¹, А.С. Грищенко¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²СПб ГБУЗ «Александровская больница»; Россия, 193312 Санкт-Петербург, пр. Солидарности, 4

Контакты: Федор Стефанович Говенько fyodor.govenko@yandex.ru

Одно из осложнений скрытой внутричерепной гипотензии – дистопия миндалин мозжечка, которая может привести к постановке ошибочного диагноза «мальформация Киари 1-го типа».

Цель работы – обратить внимание врачей на симптомы, течение и диагностику приобретенной мальформации (псевдомальформации) Киари при синдроме внутричерепной гипотензии.

Работа основана на анализе клиничко-неврологических данных и данных магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга женщины 28 лет, полученных при динамическом наблюдении на протяжении ряда лет. При остром начале заболевания с сильной постуральной головной боли, минимальных неврологических симптомах по данным магнитно-резонансной томографии выявлены нарастающая в динамике дистопия миндалин мозжечка с уровня плоскости большого затылочного отверстия до уровня на 15 мм ниже ее и стабильная гидромиелия в грудном отделе, что склоняло к постановке диагноза мальформации Киари 1-го типа. Однако уплощение моста, углощение твердой мозговой оболочки, тенденция к округлению сагиттального синуса, сужение субарахноидальных пространств, базальных цистерн, пролабирование дна III желудочка в предмостовую цистерну свидетельствовали о возможности внутричерепной гипотензии, обусловленной скрытой ликвореей, что нашло подтверждение при магнитно-резонансной томографии с внутривенным введением гадолинийсодержащего контрастного вещества в режиме сильно взвешенного T2-трехмерного изображения с инверсией и ослаблением жидкости – выявлена скрытая ликворея на шейном уровне. Установлен диагноз псевдомальформации Киари, который исключает хирургическое вмешательство – декомпрессию задней черепной ямки.

При диагностике мальформации Киари 1-го типа и выявлении дистопии миндалин мозжечка всегда следует исключать псевдомальформацию Киари, связанную с иной первичной патологией, в частности со скрытой цереброспинальной ликвореей, следствием которой является внутричерепная гипотензия, которая имеет специфические магнитно-резонансные признаки и требует иной лечебной тактики.

Ключевые слова: мальформация Киари 1-го типа, псевдомальформация Киари, внутричерепная гипотензия, дистопия миндалин, скрытая спонтанная ликворея, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Говенько Ф.С., Мартынов Б.В., Грищенко А.С. Приобретенная мальформация Киари 1-го типа (псевдомальформация Киари) и синдром внутричерепной гипотензии: клиническое наблюдение и обзор литературы. Нейрохирургия 2024;26(4):65–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-65-74>

Acquired Chiari malformation type I (pseudo-Chiari malformation) and intracranial hypotension: clinical observation and literature review

F.S. Goven'ko^{1,2}, B.V. Martynov¹, A.S. Grishchenkov¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Alexandrovskaya Hospital; 4 Solidarnosty Ave., St. Petersburg 193312, Russia

Contacts: Fedor Stefanovich Goven'ko fyodor.govenko@yandex.ru

One of the complications of latent intracranial hypotension is a dystopia of the tonsils of the cerebellum, which can lead to an erroneous diagnosis of “Chiari malformation type 1”.

The aim of the work is to pay attention to the symptoms, course and diagnosis of acquired (pseudomalformation) Chiari in intracranial hypotension syndrome.

The work is based on clinical and neurological data and magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord of a woman aged 28 years, obtained during dynamic observation over a number of years. At the acute onset of the disease with severe postural headache, minimal neurological symptoms, magnetic resonance imaging revealed a dynamic dystopia of the cerebellar tonsils from the plane of the large occipital foramen 15 mm below it and stable hydromyelia in the thoracic region, which inclined to the diagnosis of Chiari malformation type 1. However, flattening of the bridge, thickening of the dura mater, the tendency to rounding of the sagittal sinus, narrowing of subarachnoid spaces, basal cisterns, prolapse of the bottom of the 3rd ventricle into the prebridge cistern indicated the possibility of intracranial hypotension caused by latent liquorrhea, which was confirmed by magnetic resonance imaging with intravenous administration of gadolinium containing contrast agent in the mode of a strongly weighted T2-three-dimensional image with inversion and weakening of fluid – revealed hidden liquorrhea at the cervical level. A diagnosis of Chiari pseudomalformation has been established, which excludes surgical intervention – decompression of the posterior cranial pit.

When diagnosing Chiari malformation type 1 and detecting cerebellar tonsillar dystopia, it is always necessary to exclude Chiari pseudomalformation associated with other primary pathology, in particular, with latent cerebrospinal liquor, the consequence of which is intracranial hypotension, which has specific signs in magnetic resonance imaging, and requires a different therapeutic tactic.

Keywords: Chiari malformation type 1, pseudo-Chiari, intracranial hypotension, tonsillar dystopia, latent spontaneous cerebrospinal fluid, magnetic resonance tomography

For citation: Goven'ko F.S., Martynov B.V., Grishchenkov A.S. Acquired Chiari malformation type I (pseudo-Chiari malformation) and intracranial hypotension: clinical observation and literature review. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):65–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-65-74>

ВВЕДЕНИЕ

С внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) количество работ о мальформации Киари 1-го типа резко возросло и насчитывает более тысячи публикаций. Среди них есть и сообщения о случаях, которые относят к приобретенной мальформации, обозначаемой рядом авторов как псевдомальформация Киари, или псевдо-Киари [1–5]. Последняя не является истинной мальформацией Киари 1-го типа, так как обусловлена прижизненно приобретенными факторами, такими как вентрикуло- [6] и люмбоперитонеальное шунтирование [7], эпидуральные [8, 9] и люмбальные пункции [10], субдуральные гематомы [11], артериовенозные мальформации [12], опухоли головного мозга [13, 14], аденома гипофиза [15].

В зарубежной литературе представлены наблюдения псевдомальформации Киари 1-го типа, связанной со спонтанной (нетравматической) скрытой цереброспинальной ликвореей – синдромом внутричерепной гипотензии [16–20], а в отечественной литературе – лишь единичные наблюдения с описанием магнитно-резонансных (МР) признаков псевдомальформации Киари при синдроме внутричерепной гипотензии ятрогенного характера [8, 9], спонтанной ликворной гипотензии [21] и спинальной ликворо-венозной фистуле [22]. Редкость опубликованных в отечественной литературе наблюдений и выступающие на передний план отчетливые МР-признаки, характерные для мальформации Киари 1-го типа, могут затруднить диагностику и лечение при этой патологии [21, 23, 24]. Так,

в ряде случаев при синдроме псевдо-Киари была ошибочно диагностирована мальформация Киари 1-го типа и, соответственно, ошибочно и безуспешно выполнена декомпрессия задней черепной ямки, что потребовало уточнения диагноза и коррекции лечения [4, 24].

Цель нашей работы – обратить внимание специалистов на симптомы, течение и диагностику приобретенной мальформации (псевдомальформации) Киари при синдроме внутричерепной гипотензии, представить собственное клиническое наблюдение с описанием его особенностей для предупреждения возможных ошибок при диагностике мальформации Киари 1-го типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 30 лет, обратилась к нейрохирургу летом 2022 г. с жалобами на боли в левой затылочной области, которые беспокоили ее с июня 2020 г.

Из анамнеза: в связи с общей слабостью и головокружением по рекомендации терапевта в июне 2020 г. консультирована неврологом. После проведения пробы Дикса–Холлпайка у пациентки внезапно возникли сильная головная боль и тошнота, она не могла ходить, так как при вставании головная боль резко нарастала, развивалось «обморочное состояние», в положении лежа чувствовала себя лучше, головная боль уменьшалась. Пациентка также отметила, что появились затруднения движений – ощущение «напряженности, напружиненности» в шейно-грудном отделе позвоночника, боль в межлопаточной области. Постепенно, по прошествии многих

месяцев состояние улучшилось, головная боль сохранялась только в затылочной области слева и прекратилась спустя 2 года.

Из других жалоб пациентка сообщила об имевшихся в 2011 г. и регрессировавших беспричинных болях в левом подреберье, по поводу которых неоднократно (5 раз) в разные промежутки времени на протяжении 10 лет были выполнены МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга, по данным которых выявлено умеренное расширение центрального канала спинного мозга. Результат первой МРТ (аппарат с индукцией магнитного поля 0,2 Тл) от 01.11.2012: интрамедуллярная киста от краниальной пластинки тела Th₆ до краниальной пластинки Th₁₁ размерами 88,5 × 3,5 × 2,5 мм, внутренние стенки ее на всем протяжении ровные, без признаков повышения давления (края кисты заострены); в теле Th₉ — гемангиома размерами 14 × 12 × 8,3 мм. Результат последней МРТ (аппарат с индукцией магнитного поля 3 Тл) от 11.11.2022: выявлено расширение центрального канала спинного мозга на уровне сегмента Th₆—Th₉ — до 3 мм в аксиальной плоскости и на протяжении ~92 мм в сагиттальной плоскости, гемангиома в теле Th₉ размерами 18 × 19 мм (рис. 1).

При клиничко-неврологическом обследовании существенных отклонений в соматическом и неврологическом статусе не отмечено, обратили на себя внимание лишь масса тела пациентки — 47 кг при росте 170 см, а в неврологическом статусе — легкое нарушение пальценосовой и коленопяточной проб слева, неустойчивость при стоянии на левой ноге.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 04.08.2020 (аппарат с индукцией магнитного поля 1,5 Тл) показала расположение миндалин мозжечка на уровне плоскости большого затылочного отверстия (рис. 2, а), что некоторые авторы расценивают как

мальформацию Киари 0, особенно если при этом обнаруживают другие косвенные признаки: малые размеры задней черепной ямки и большой затылочной цистерны, гидро-, синдром, сирингомиелию [25]. Такое же положение миндалин мозжечка и гидромиелия были отмечены и ранее — при МРТ от 30.09.2019 (рис. 2, б).

При очередном МРТ-исследовании 31.10.2020, спустя 4 мес после начала эпизода головной боли, обнаружено каудальное смещение миндалин мозжечка ниже плоскости большого затылочного отверстия на 4 мм и уплощение моста, без компрессии ликворных пространств на уровне краниовертебрального перехода (рис. 3).

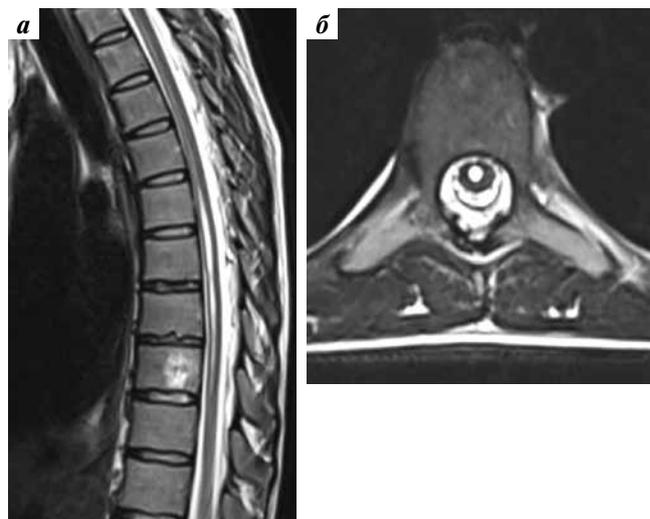


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы грудного отдела позвоночника от 11.11.2022: T2-взвешенные изображения в сагиттальной (а) и аксиальной (б) плоскостях. См. пояснения в тексте

Fig. 1. Magnetic resonance images of the thoracic spine from 11.11.2022: T2-weighted images in the sagittal (a) and axial (b) planes. See explanation in the text

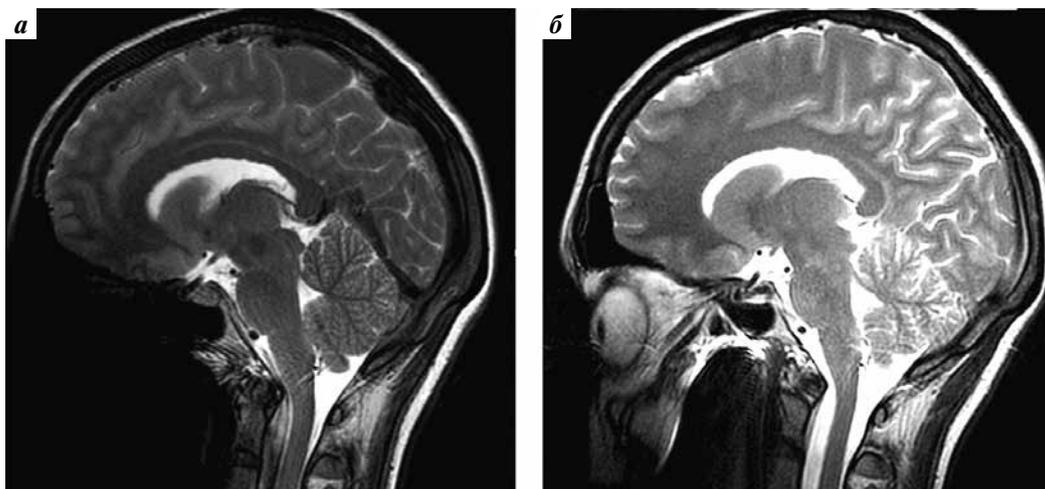


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга (T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости): а — от 04.08.2020 (присутствуют артефакты от брекет-системы); б — от 30.09.2019. См. пояснения в тексте

Fig. 2. Magnetic resonance images of the brain (T2-weighted images in the sagittal plane): а — from 04.08.2020 (artefacts of from the braces are present); б — from 30.09.2019. See explanation in the text

При следующем МРТ-исследовании, 26.03.2021, выявлено, что миндалины мозжечка располагаются еще ниже — величина их пролабирования составляет уже 10 мм, полюс (как и ранее) закруглен, появилась деформация ликворных пространств на уровне краниовертебрального перехода (рис. 4, а). Кроме того, обнаружены косвенные МР-признаки внутричерепной гипотензии: сужение субарахноидальных ликворных пространств, базальных цистерн, уплощение моста, невыраженное диффузное утолщение твердой мозговой оболочки (ТМО) до 1,5 мм, пролабирование дна III желудочка в предмостовую цистерну с тенденцией к округлению верхнего сагиттального синуса в аксиальной плоскости (рис. 4, б, в). Ширина III желудочка составила 7 мм (ранее 4 мм), что указывает на затруднение оттока ликвора из желудочковой системы. При оценке ликвородинамики выявлено нару-

шение тока ликвора по сильвиеву водопроводу, IV желудочку, базальным цистернам (рис. 4, г).

Клинические признаки при динамическом наблюдении (ведущий симптом — головная боль) к этому времени существенно уменьшились. Однако при МРТ-исследовании 07.05.2022 выявлено дальнейшее увеличение дистопии миндалин мозжечка до 15 мм уже с заострением их полюса, с сохранением компрессии ликворных пространств на уровне краниовертебрального перехода (рис. 5).

Очередные МРТ-исследования головного мозга, проведенные 08.07.2022 (на аппарате с индукцией магнитного поля 1,5 Тл) и 11.11.2022 (на аппарате с индукцией магнитного поля 3,0 Тл), при регрессе головной боли выявили дистопию миндалин мозжечка 13 и 15 мм соответственно (рис. 6) при сохраняющихся их заострении,

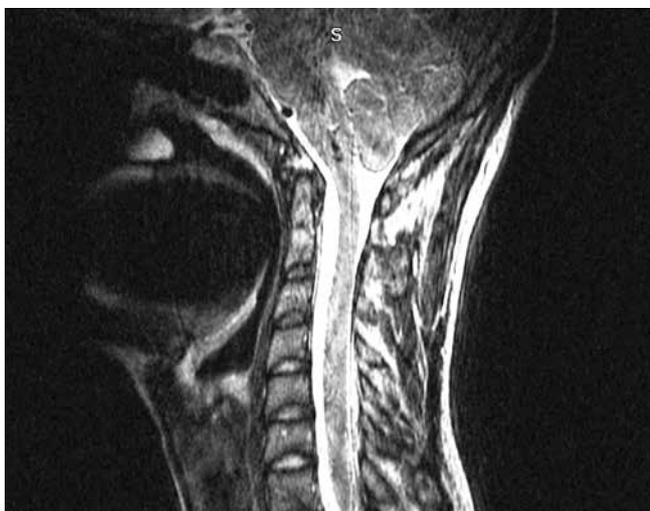


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма шейного отдела позвоночника от 30.10.2020: T2-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости. См. пояснения в тексте

Fig. 3. Magnetic resonance image of the cervical spine from 30.10.2020: T2-weighted image in the sagittal plane. See explanation in the text



Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма шейного отдела позвоночника от 07.05.2022: T2-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости. См. пояснения в тексте

Fig. 5. Magnetic resonance image of the cervical spine from 07.05.2022: T2-weighted image in the sagittal plane. See explanation in the text

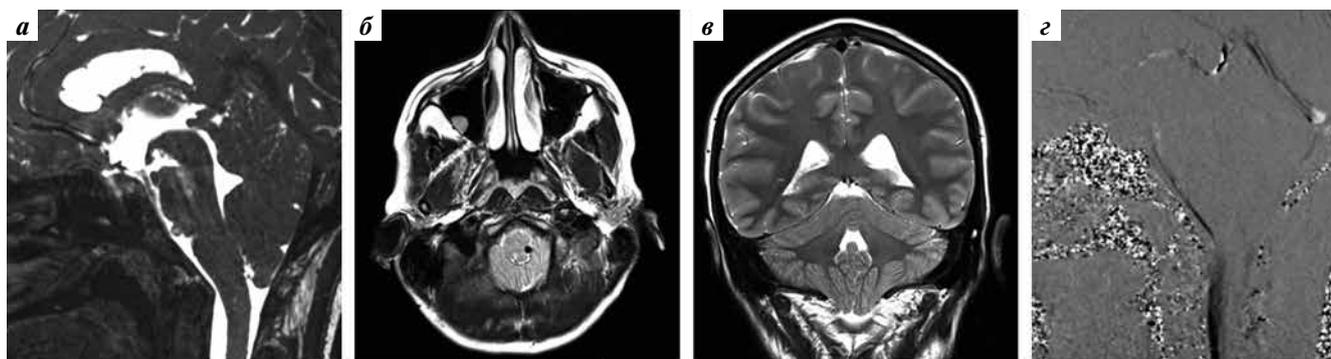


Рис. 4. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентки от 26.03.2021: а–в — T2-взвешенные изображения в сагиттальной (а), аксиальной (б) и коронарной (в) плоскостях; г — исследование ликвородинамики: МРТ, синхронизированная с электрокардиографией

Fig. 4. Data from magnetic resonance imaging (MRI) of the brain from 26.03.2021: а–в — T2-weighted images in the sagittal (а), axial (б), and coronal (в) planes; г — cerebrospinal fluid dynamics study: electrocardiography-synchronized MRI

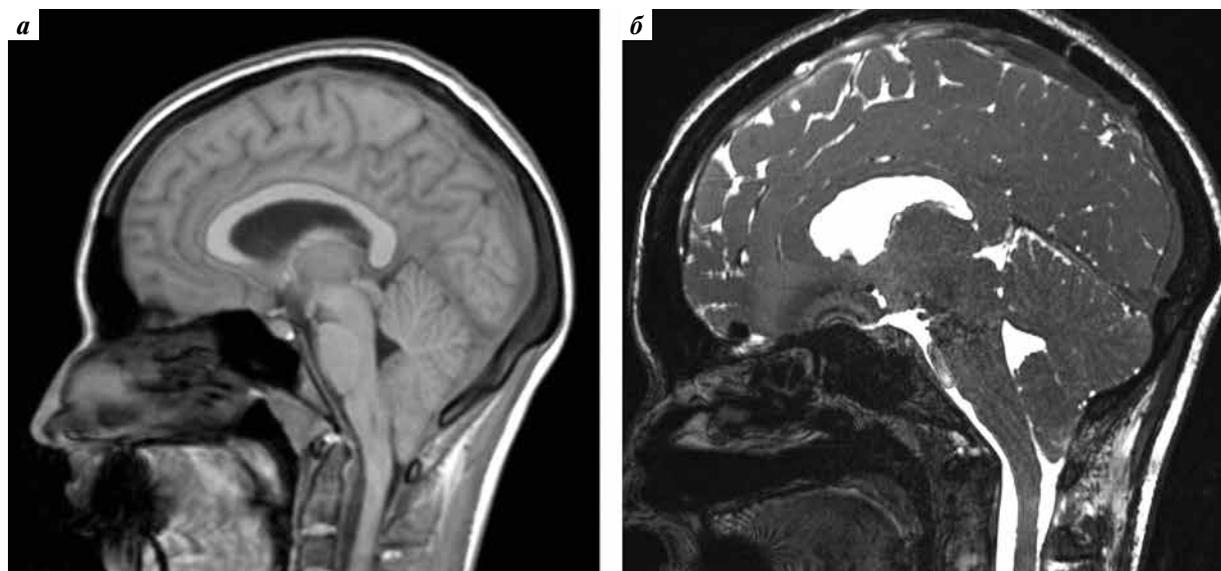


Рис. 6. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга от 07.07.2022 (а) и 11.11.2022 (б): T1-взвешенное (а) и T2-взвешенное (б) изображения в сагиттальной плоскости. См. пояснения в тексте

Fig. 6. Magnetic resonance images of the brain in the sagittal plane: а – from 07.07.2022. T1-weighted image; б – from 11.11.2022. T2-weighted image. See explanation in the text

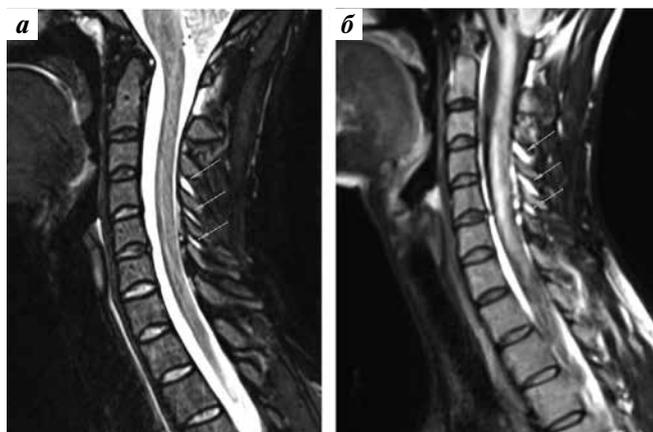


Рис. 7. Магнитно-резонансные томограммы шейного отдела позвоночника: T2-взвешенное (а) и T2-FLAIR-взвешенное (б) изображения в сагиттальной плоскости. Стрелками указаны уровни ликвореи. См. пояснения в тексте

Fig. 7. Magnetic resonance images of the cervical spine in the sagittal plane: а – T2-weighted image; б – T2-FLAIR-weighted image. Arrows point at the levels of cerebrospinal fluid leak. See explanation in the text

компрессии ликворных пространств и МР-признаках внутричерепной гипотензии, отмеченных выше.

В связи с выявлением МР-признаков внутричерепной гипотензии принято решение о выполнении МРТ с внутривенным введением гадолинийсодержащего контрастного вещества в режиме сильно взвешенного T2-трехмерного изображения с инверсией и ослаблением жидкости (T2-FLAIR) для определения источников ликвореи в позвоночном канале [26]. Признаки ликвореи были обнаружены на уровне шейного отдела позвоночника (рис. 7), при этом отмечен частичный регресс дистопии миндалин мозжечка – с 15 до 10 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Если суммировать приведенные данные, то можно заметить, что за время наблюдения у нашей пациентки выявлен ряд клинических и МР-признаков, которые требовали анализа:

- 1) акцентировавшая на себе внимание существенно нарастающая дистопия миндалин мозжечка – от расположения на уровне плоскости большого затылочного отверстия в 2019 г. до расположения на 15 мм ниже в 2022 г. с заострением их полюсов и нарушением тока ликвора на уровне сильвиева водопровода, задней черепной ямки;
- 2) гидромиелия, сохраняющаяся без значимой динамики все 10 лет;
- 3) внезапно начавшаяся длительная головная боль, легкие мозжечковые симптомы;
- 4) МР-признаки (помимо дистопии) в виде сужения субарахноидальных ликворных пространств, базальных цистерн, уплощения моста, невыраженного диффузного утолщения ТМО до 1,5 мм, пролабирования дна III желудочка в предмостовую цистерну, округления синусов ТМО;
- 5) МР-признаки спонтанной ликвореи в шейном отделе позвоночника при клинической компенсации состояния пациентки.

Дистопия миндалин мозжечка – один из основных МР-признаков мальформации Киари 1-го типа и псевдо-Киари [27]. Ее значительное нарастание в динамике, заостренность полюсов миндалин при наличии гидромиелии (не характерные особенности для псевдо-Киари [23], но типичные для истинной мальформации Киари 1-го типа), при сохраняющейся затылочной головной боли, мозжечковых, хотя и легко выраженных,

симптомах, нарушении тока ликвора давали основания для постановки диагноза мальформации Киари 1-го типа (принимая во внимание и возможность острого начала при этой патологии [28], и разный характер головной боли, и различную ее локализацию [14], тем более что и при мальформации Киари 1-го типа головные боли могут зависеть от положения тела [29]).

Однако совокупность других МР-признаков (помимо дистопии миндалин мозжечка), а именно уплощение моста, диффузное утолщение ТМО, пролабирование дна III желудочка в предмостовую цистерну и тенденция к округлению верхнего сагиттального синуса, преобладание постуральной головной боли, позволили заподозрить у пациентки псевдомальформацию Киари, обусловленную синдромом внутричерепной гипотензии, вызванной, в свою очередь, спонтанной цереброспинальной ликвореей, и обусловили необходимость выполнения МРТ позвоночника и спинного мозга в режиме T2-FLAIR для уточнения локализации ликвореи и окончательного диагноза.

Все вышеперечисленные МР-признаки характерны для синдрома внутричерепной гипотензии, следствием которого и является синдром псевдо-Киари [1–5, 20, 30]. Первый из них в виде утолщения ТМО был описан еще в 1991 г. [30], в последующие годы опубликованы данные и о других МР-признаках (приведенных выше), в том числе выявляемых при введении гадолиния, интенсивно накапливающегося в ТМО [16, 31].

А.Н. Федотов и соавт. со ссылкой на источники литературы помимо качественных приводят и количественные МР-признаки внутричерепной гипотензии: мамиллопонтитное расстояние $<5,5$ мм, понтомезенцефальный угол $\leq 50^\circ$, уменьшение угла, образованного венной Галена и прямым синусом, до диапазона $40,7 \pm 12,8^\circ$, межжобковый угол $<40,5^\circ$ [32]. Количественные показатели могут помочь дифференцировать мальформацию Киари 1-го типа и псевдо-Киари при внутричерепной гипотензии и избежать ошибок в лечении [33]. Нельзя не отметить, что все МР-признаки в совокупности встречаются не со 100-процентной вероятностью, но всегда выявляют несколько из них [32, 34, 35], как это имело место и в нашем наблюдении.

Гидромиелия в сочетании с дистопией миндалин мозжечка также отчасти затруднила постановку диагноза, заставив вначале ошибочно заподозрить мальформацию Киари 1-го типа, так как сирино-, гидромиелия нехарактерны для псевдомальформации Киари, обусловленной внутричерепной гипотензией [3], в то время как при истинной мальформации Киари 1-го типа сирино-, гидромиелия встречаются с частотой 65–80 % [14]. Кроме того, такие минимальные колебания ее размеров за столь длительный срок наблюдения можно признать несущественными, принимая во внимание то, что МРТ-исследования выполнены на различных аппаратах с разной величиной индукции магнитного поля. Соответственно, гидро-

миелия в данном наблюдении — скорее всего, самостоятельная аномалия, как и выявленная гемангиома, не имеющая клинических проявлений.

Следует отметить, что в представленном наблюдении значительно выросшая дистопия миндалин мозжечка создала в итоге препятствие оттоку ликвора из желудочковой системы и привела к расширению III желудочка (с 4 до 7 мм), что также не является типичным для мальформации псевдо-Киари, обусловленной внутричерепной гипотензией, — обычно дистопия миндалин при ней невелика (не превышает 5 мм) и полюс не заострен [27], а при внутричерепной гипотензии и псевдо-Киари, как следствиях спонтанной ликвореи и истечения ликвора из желудочков, они «спадаются», становятся узкими [21, 34], чего не бывает при мальформации Киари 1-го типа, при которой желудочки чаще нормальные или расширены [14, 23].

Синдром внутричерепной гипотензии, следствием которого является мальформация псевдо-Киари, клинически проявляется прежде всего постуральной головной болью, развивающейся остро, хотя встречаются варианты с отсутствием головной боли [20]. Характерно низкое ликворное давление — <60 мм вод. ст., но не исключено и нормальное давление [35], наблюдаются головокружение, тошнота, эпизодическая рвота, боль в шее и межлопаточной области, кохлеовестибулярные проявления, нарушение слуха, парезы со стороны черепных нервов [20, 34]. Синдром подтверждается при МРТ-исследовании [34–36].

В случае нашей пациентки начало и клиническое течение синдрома внутричерепной (ликворной) гипотензии характерно для одного из вариантов, при котором имеют место ортостатические головные боли, а при МРТ — диффузное утолщение ТМО [16–20]. Описаны варианты с отсутствием головной боли при низком ликворном давлении — ниже 60 мм вод. ст. [20], с утолщением ТМО и накоплением в ней контрастного вещества, а у некоторых пациентов ортостатические головные боли могут перерасти в затяжные хронические ежедневные, лишь более заметные в вертикальном положении [33], боли могут носить односторонний характер [20] или прекратиться вовсе, как это имело место в нашем наблюдении. Заболевание может длиться на протяжении месяцев и лет — известен случай, в котором симптомы сохранялись в течение 17 лет [24]. В нашем наблюдении пациентка прошла путь от типичного проявления синдрома внутричерепной гипотензии до клинической компенсации с прекращением головной боли, но с сохранением МР-признаков псевдомальформации Киари, которые, как отмечают в литературе, затрудняют диагностику синдрома внутричерепной гипотензии [1, 4].

Патогенез псевдомальформации Киари (псевдо-Киари) при синдроме внутричерепной гипотензии, обусловленном спонтанной цереброспинальной ликвореей, как и клиническая картина, связан с истечением

ликвора через дефект в оболочках [20, 36], окружающих в норме спинной и головной мозг, которые как бы «плавают» в ликворе, но из-за истечения последнего через спонтанно образовавшийся в оболочках дефект и снижения ликворного давления и объема ликвора в субарахноидальном пространстве головной мозг «проседает» книзу и миндаины мозжечка смещаются в большое затылочное отверстие [27, 36], а изменение сниженного внутричерепного давления, величина которого зависит от положения тела (лежа, сидя, стоя), приводит к смещению головного мозга, тракции участков ТМО и, как следствие, к постуральной головной боли и другим симптомам — головокружению, тошноте, рвоте, изменению слуха, парезам со стороны черепных нервов в связи с тракцией последних [16–20, 34].

Мозжечковые симптомы (в нашем наблюдении слабовыраженные), скорее всего, связаны со значительной дислокацией миндалин мозжечка и компрессией стволовых структур, а такие МР-признаки, как сужение субарахноидальных пространств, базальных цистерн, смещение мамиллярных тел, хиазмы, смещение и уплощение моста, — отражение «проседания» головного мозга [23]. Накопление же контрастного вещества в оболочках мозга, округление синусов, включая такие небольшие, как кавернозный, увеличение в размере гипофиза, выбухание его верхнего контура и его контрастирование обусловлены венозной гиперемией, развивающейся в связи со снижением внутричерепного давления [20]. Острое начало головной боли, ее интенсивность зависят, по-видимому, от темпа снижения ликворного давления, потери и объема сохранившегося ликвора.

В качестве причины дефекта ТМО называют генетическую слабость соединительной ткани [13, 16, 20, 23], которая наблюдается при разных ее заболеваниях, например при синдроме Марфана, при котором описаны внутричерепная гипотензия с признаками псевдо-Киари, включая сириномиелию [4, 37]. Источниками потери ликвора являются разрывы ТМО на передней, боковой поверхностях, в зоне дивертикулов ТМО и при образовании ликворно-венозного шунта [36, 38]. Однако высказана гипотеза, что дефекта как такового может и не быть, а просачивание ликвора происходит из-за разницы давления между субарахноидальным и эпидуральным пространствами позвоночного канала: из-за отрицательного давления в эпидуральном пространстве более высокого — в субарахноидальном ликвор просачивается эпидурально и прежде всего в зоне корешковых карманов, где ТМО истончается [39]. Истечение ликвора может происходить на любом уровне позвоночного канала, но чаще происходит на шейном и грудном [39, 40], встречаются и множественные источники [20]. Однако до конца механизм спонтанной ликвореи неясен [26].

В отличие от псевдо-Киари, этиопатогенез истинной мальформации Киари 1-го типа, по современным

представлениям большинства авторов, не связан с потерей ликвора, а обусловлен малыми размерами задней черепной ямки, переполненностью ее мозговыми структурами и, как результат, развитием дистопии миндалин [41, 42], хотя рассматриваются и другие причины и механизмы [43, 44]. И если для лечения истинной мальформации Киари 1-го типа может потребоваться хирургическое вмешательство, направленное на декомпрессию образований задней черепной ямки [14, 44], то приобретенная мальформация Киари 1-го типа, или псевдомальформация, требует, в первую очередь, лечения основного заболевания [1, 14, 24].

При псевдомальформации Киари, обусловленной скрытой цереброспинальной ликвореей с синдромом внутричерепной гипотензии, лечение направлено на восстановление объема ликвора, предотвращение его потери через дефекты в мозговых оболочках [45–47]. С этой целью рекомендуют постельный режим, инфузионную терапию, симптоматически — анальгетики, кофеин (обычно на протяжении нескольких дней и недель) [8, 20, 21, 32, 48]. В некоторых случаях спонтанно [8] или на фоне лечения наступает клиническое улучшение [21]. В случае нашей пациентки можно говорить о существенной клинической компенсации, проявившейся полным регрессом головной боли, с частичным регрессом дистопии миндалин.

Если улучшения не происходит, прибегают к эпидуральному введению аутологичной крови, фибрин-тромбинового клея [1, 6, 13, 34, 45–48]. Объем введения составляет 20–100 мл [46, 47], можно вводить дробно по 10 мл на разных уровнях [48]. Ликворея прекращается в ближайшие с момента процедуры дни. При неэффективности процедура может быть повторена, что повышает ее эффективность [48–50].

Считается, что следует уточнить место истечения ликвора с помощью компьютерной или МР-миелографии [1, 16, 24, 40], чтобы пломбирующее вещество подвести к дефекту ТМО [48], хотя можно начинать с введения 30 мл препарата эпидурально в поясничной области, и только если эффекта нет, выполняют рентгеновскую миелографию и затем прицельное введение аутокрови [45, 50]. Ряд авторов продемонстрировали, что МРТ с гадолинием в специальном режиме более точно выявляет локализацию дефектов с истечением ликвора, чем компьютерная или МР-миелография [26].

Тем не менее ранние и отсроченные рецидивы нередки [34, 13] и происходят в 15–33 % случаев [45, 50]. При неэффективности повторной эпидуральной пломбировки, уточнив локализацию фистулы, проводят хирургическое лечение — герметизацию дефекта ТМО [45, 51], при этом варианты доступа и герметизации зависят от локализации фистулы [51], а в случаях передней локализации разрывов ТМО во избежание травмы спинного мозга обязателен электрофизиологический контроль [51]. В нашем наблюдении в связи

с клинической компенсацией и частичным регрессом дистопии миндалин мозжечка, а также с учетом мнения пациентки от эпидурального введения аутокрови было решено воздержаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При диагностике мальформации Киари 1-го типа и выявлении дистопии миндалин мозжечка всегда следует исключать псевдомальформацию Киари, связанную с иной первичной патологией, в частности со скры-

той цереброспинальной ликвореей, следствием которой является внутричерепная гипотензия. Для последней характерно острое начало головной боли, которая часто носит ортостатический характер, а при МРТ выявляют совокупность характерных качественных и количественных показателей, и дистопия миндалин мозжечка — лишь один из них, выступающий на передний план. МРТ позвоночного канала в режиме T2-FLAIR менее инвазивна, чем миелография, при этом, как и последняя, позволяет уточнить локализацию ликвореи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haider A.S., Sulhan S., Watson I.T. et al. Spontaneous intracranial hypotension presenting as a “Pseudo-Chiari 1”. *Cureus* 2017;9(2):e1034. DOI: 10.7759/cureus.1034
- Samii C., Möbius E., Weber W. et al. Pseudo Chiari type I malformation secondary to cerebrospinal fluid leakage. *J Neuro* 1999;246(3):162–4. DOI: 10.1007/s004150050327
- Smith R.M., Garza I., Robertson C.E. Chronic CSF leak causing syringomyelia and pseudo-Arnold-Chiari malformation. *Neurology* 2015;85(22):1994. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002178
- Puget S., Kondageski C., Wray A. et al. Chiari-like tonsillar herniation associated with intracranial hypotension in Marfan syndrome. Case report. *J Neurosurg Pediatr* 2007;106(1 Suppl): 48–52. DOI: 10.3171/ped.2007.106.1.48
- Middlebrooks E.H., Okromelidze L., Vilanilam G.K. et al. Syrinx secondary to Chiari-like tonsillar herniation in spontaneous intracranial hypotension. *World Neurosurg* 2020;143:e268–e74. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.108
- Han Y., Chen M., Xu J. et al. Acquired Chiari type I malformation managed by expanding posterior fossa volume and literature review. *Childs Nerv Syst* 2020;36(2):235–40. DOI: 10.1007/s00381-019-04437-0
- Hoffman Y.J., Tucker W.S. Cephalocranial disproportion: a complication of the treatment of hydrocephalus in children. *Childs Brain* 1976; 2(3):167–76.
- Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Измайлова А.М. и др. Внутричерепная гипотензия. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2021;20(1):159–67. DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.24
Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Izmailova A.M. et al. Intracranial hypotension. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy* 2021;20(1):159–67. (In Russ.). DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.24
- Буренчев Д.В., Гусева О.И., Комолов И.С., Хотченков Г.В. Синдром внутричерепной гипотензии (описание случая и обзор литературы). *Радиология — практика* 2012;4:70–8. Burenchev D.V., Guseva O.I., Komolov I.S., Hetchikov G.V. Intracranial hypotension syndrome (case report and literature review). *Radiologiya — praktika = Radiology — Practice* 2012;4:70–8. (In Russ.).
- Sathi S., Stieg P.E. “Acquired” Chiari I malformation after multiple lumbar punctures: case report. *Neurosurgery* 1993;32(2):306–9; discussion 309.
- Morioka T., Shono T., Nishio S. et al. Acquired Chiari I malformation and syringomyelia associated with bilateral chronic subdural hematoma. Case report. *J Neurosurg* 1995;83(3):556–8. DOI: 10.3171/jns.1995.83.3.0556
- O’Shaughnessy B.A., Bendok B.R., Parkinson R.J. et al. Acquired Chiari malformation type I associated with a supratentorial arteriovenous malformation. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2006;104(1 Suppl):28–2. DOI: 10.3171/ped.2006.104.1.28
- Wang J., Alotaibi N.M., Samuel N. et al. Acquired Chiari malformation and syringomyelia secondary to space-occupying lesions: a systematic review. *World Neurosurg* 2017;98:800–8.e2. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.11.080
- Говенько Ф.С. Мальформация Киари 1-го типа у взрослых (избранные главы). СПб: Печатное агентство «Феникс», 2021. 312 с. Govenko F.S. Chiari malformation type 1 in adults (selected chapters). Saint Petersburg: Pechatnoe agentstvo “Fenix”, 2021. 312 p. (In Russ.).
- Ammerman J.M., Goel R., Polin R.S. Resolution of Chiari malformation after treatment of acromegaly. Case illustration. *J Neurosurg* 2006;104(6):980. DOI: 10.3171/jns.2006.104.6.980
- Mokri B., Piepgras D.G., Miller G.M. Syndrome of orthostatic headaches and diffuse pachymeningeal gadolinium enhancement. *Mayo Clin Proc* 1997;72(5):400–13. DOI: 10.4065/72.5.400
- Mokri B. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia — evolution of a concept. *Mayo Clin Proc* 1999;74(11):1113–23. DOI: 10.4065/74.11.1113
- Mokri B., Maher C.O., Sencakova D. Spontaneous CSF leaks: underlying disorder of connective tissue. *Neurology* 2002;58(5):814–6. DOI: 10.1212/WNL.58.5.814
- Schievink W.I. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks: a review. *Neurosurg Focus* 2000;9(1):e8. DOI: 10.3171/foc.2000.9.1.8
- Schievink W.I. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA* 2006;295(19):2286–6. DOI: 10.1001/jama.295.19.2286
- Пономарев В.В., Гаршова С.В. Спонтанная ликворная гипотензия: анализ литературы и собственное наблюдение. Лечебное дело 2015;4(44):62–5. Ponomarev V.V., Garshova S.V. Spontaneous liquor hypotension: literature analysis and own observatio. *Lechebnoe delo = Medical Practice* 2015;4(44):62–5 (In Russ.).
- Коновалов А.Н., Виноградов Е.В., Гребенев Ф.В. и др. Спинальная ликворо-венозная фистула как причина синдрома спонтанной внутричерепной гипотензии: случай из практики и обзор литературы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2022;86(3):41–9. DOI: 10.17116/neiro20228603141
Konovalov An.N., Vinogradov E.V., Grebenev F.V. et al. Spinal CSF-venous fistula: case report and literature review. *Zhurnal Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko’s Journal of Neurosurgery* 2022;86(3):41–9. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/neiro20228603141
- Bond K.M., Benson J.C., Cutsforth-Gregory J.K. et al. Spontaneous intracranial hypotension: atypical radiologic appearances, imaging mimickers, and clinical look-alikes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41(8):1339–47. DOI: 10.3174/ajnr.A6637

24. Chan T.L.H., Vuong K., Chugh T., Carroll I. Cerebellar tonsillar descent: a diagnostic dilemma between Chiari malformation type 1 and spinal cerebrospinal fluid leak. *Heliyon* 2021;7(4):e06795. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06795
25. Isik N., Elmaci I., Kaksi M. A new entity: Chiari Zero malformation and its surgical method. *Turk Neurosurg* 2011;21(2):264–8. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.2705-09.1
26. Osawa I., Kozawa E., Mitsufuji T. et al. Intravenous enhanced 3D FLAIR imaging to identify CSF leaks in spontaneous intracranial hypotension: comparison with MR myelography. *Eur J Radiol Open* 2021;8:100352. DOI: 10.1016/j.ejro.2021.100352
27. Atkinson J.L., Weinschenker B.G., Miller G.M. et al. Acquired Chiari I malformation secondary to spontaneous spinal cerebrospinal fluid leakage and chronic intracranial hypotension syndrome in seven cases. *J Neurosurg* 1998;88(2):237–42. DOI: 10.3171/jns.1998.88.2.0237
28. Евзиков Г.Ю., Иванова М.А., Парфенов В.А. и др. Острое развитие тетрапареза как редкое проявление аномалии Киари 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;116(12):104–8. DOI: 10.17116/jnevro2016116121104-108
Evzikov G.Yu., Ivanova M.A., Parfenov V.A. et al. The acute tetraparesis as a rare presentation of Chiari malformation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2016;116(12):104–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2016116121104-108
29. Mea E., Chiapparini L., Leone M. et al. Chronic daily headache in the adults: differential diagnosis between symptomatic Chiari I malformation and spontaneous intracranial hypotension. *Neurol Sci* 2011;32(Suppl 3):S291–4. DOI: 10.1007/s10072-011-0698-x
30. Mokri B., Krueger B.R., Miller G.M. et al. Meningeal gadolinium enhancement in low pressure headaches. *Ann Neurol* 1991;30:294–5.
31. Watanabe A., Horikoshi T., Uchida M. et al. Diagnostic value of spinal MR imaging in spontaneous intracranial hypotension syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(1):147–51. DOI: 10.3174/ajnr.A1277
32. Федотов А.Н., Сашин Д.В., Пронин А.И. и др. МРТ в диагностике синдрома внутричерепной гипотензии. *Клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2021;4(3):88–93. DOI:10.37174/2587-7593-2021-4-3-88-93
Fedotov A.N., Sashin D.V., Pronin A.I. et al. MRI diagnostics of intracranial hypotension syndrome on the example of clinical observation. *Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Journal of Oncology: diagnostic radiology and radiotherapy* 2021;4(3):88–3. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-88-93
33. Houk J.L., Amrhein T.J., Gray L. et al. Differentiation of Chiari malformation type 1 and spontaneous intracranial hypotension using objective measurements of midbrain sagging. *J Neurosurg* 2021;136(6):1796–803. DOI: 10.3171/2021.6.JNS211010
34. Mokri B. Spontaneous low pressure, low CSF volume headaches: spontaneous CSF leaks. *Headache* 2013;53(7):1034–53. DOI: 10.1111/head.12149
35. Kranz P.G., Tanpitukpongse T.P., Choudhury K.R. et al. Imaging signs in spontaneous intracranial hypotension: prevalence and relationship to CSF pressure. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(7):1374–8. DOI: 10.3174/ajnr.A4689
36. Dobrocky T., Nicholson P., Häni L. et al. Spontaneous intracranial hypotension: searching for the CSF leak. *Lancet Neurol* 2022;21(4):369–80. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00423-3
37. Owler B.K., Halmagyi G.M., Brennan J., Besser M. Syringomyelia with Chiari malformation; 3 unusual cases with implications for pathogenesis. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146(10):1137–3; discussion 1143. DOI: 10.1007/s00701-004-0323-3
38. Schievink W.I., Maya M.M., Jean-Pierre S. et al. A classification system of spontaneous spinal CSF leaks. *Neurology* 2016;87(7):673–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002986
39. Franzini A., Messina G., Nazzi V. et al. Spontaneous intracranial hypotension syndrome: a novel speculative physiopathological hypothesis and a novel patch method in a series of 28 consecutive patients. *J Neurosurg* 2010;112(2):300–6. DOI: 10.3171/2009.6.JNS09415
40. Shima K., Ishihara S., Tomura S. Pathophysiology and diagnosis of spontaneous intracranial hypotension. *Acta Neurochir Suppl* 2008;102:153–6. DOI: 10.1007/978-3-211-85578-2_31
41. Крупина Н.Е. Формирование мальформации Киари (литературный обзор). *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2016;1:91–5.
Krupina N.E. Formation of the Chiari malformation (literary review). *Vestnyk Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauky = Journal of Ural Medical Academic Science* 2016;1:91–5. (In Russ.).
42. Nishikawa M., Sakamota H., Hakuba A. et al. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* 1997;86(1):40–7. DOI: 10.3171/jns.1997.86.1.0040
43. Oldfield E.H. Pathogenesis of Chiari I – pathophysiology of syringomyelia: implications for therapy: a summary of 3 decades of clinical research. *Neurosurgery* 2017;64(CN_suppl_1):66–77. DOI: 10.1093/neuros/nyx377
44. Bogdanov E.I., Faizutdinova A.T., Heiss J.D. The small posterior cranial fossa syndrome and Chiari malformation type 0. *J Clin Med* 2022;11(18):5472. DOI: 10.3390/jcm11185472
45. Luetzen N., Dovi-Akue P., Fung C. et al. Spontaneous intracranial hypotension: diagnostic and therapeutic workup. *Neuroradiology* 2021;63(11):1765–2. DOI: 10.1007/s00234-021-02766-z
46. Martin R., Louy C., Babu V. et al. A two-level large-volume epidural blood patch protocol for spontaneous intracranial hypotension: retrospective analysis of risk and benefit. *Reg Anesth Pain Med* 2019;rapm-2018-100158. DOI: 10.1136/rapm-2018-100158
47. Сентябрева Д.А., Губина П.Ю., Харковец Н. К. и др. Опыт применения методики epidural blood patch у пациентов со спонтанной ликворной гипотензией на фоне формирования спинальных ликворных фистул. *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование» (Екатеринбург, 10–12 апреля 2019). В 3 томах. Екатеринбург: УГМУ, CD-ROM, 2019. Т. 2. С. 261–266. Доступно по: <http://elib.usma.ru/handle/usma/4113>
Sentyabreva D.A., Gubina P.Yu., Kharkovets N.K. et al. Experience of using the epidural blood patch technique in patients with spontaneous CSF hypotension against the background of spinal CSF fistula formation. *Topical issues of modern medical science and healthcare: collection of articles of the IV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, IV All-Russian Forum of Medical and Pharmaceutical Universities “For Quality Education” (Yekaterinburg, April 10–12, 2019). In 3 volumes. Yekaterinburg: UGMU, CD-ROM, 2019. V. 2. Pp. 261–266. (In Russ.). Available at: <http://elib.usma.ru/handle/usma/4113>**
48. D’Antona L., Jaime Merchan M.A., Vassiliou A. et al. Clinical presentation, investigation findings, and treatment outcomes of spontaneous intracranial hypotension syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2021;78(3):329–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4799
49. Perthen J.E., Dorman P.J., Morland D. et al. Treatment of spontaneous intracranial hypotension: experiences in a UK regional neurosciences Centre. *Clin Med (Lond)* 2021;21(3):e247–e51. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0791
50. Leung L.W.L., Chan Y.C.D., Chan T.M.D. Lumbar epidural blood patch: an effective treatment for intracranial hypotension. *Surg Neurol Int* 2022;13:517. DOI: 10.25259/SNI_795_2022
51. Beck J., Raabe A., Schievink W.I. et al. Posterior approach and spinal cord release for 360° repair of dural defects in spontaneous intracranial hypotension. *Neurosurgery* 2019;84(6):E345–E51. DOI: 10.1093/neuros/nyy312

Вклад авторов

Ф.С. Говенько: сбор и обработка материала, написание статьи, утверждение финального варианта статьи;
Б.В. Мартынов: сбор материала, редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;
А.С. Грищенко: обработка материала, редактирование статьи, выполнение магнитно-резонансной томографии для диагностики источника ликвореи, утверждение финального варианта статьи.

Authors' contributions

F.S. Goven'ko: collecting and processing material, article writing, approving the final version of the article;
B.V. Martynov: collecting material, editing the article, approving the final version of the article;
A.S. Grishchenkov: processing the material, editing the article, performing magnetic resonance imaging to diagnose the source of cerebrospinal fluid, approving the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.С. Говенько / F.S. Goven'ko: <https://orcid.org/0000-0002-3007-6909>
Б.В. Мартынов / B.V. Martynov: <https://orcid.org/0000-0002-8459-2466>
А.С. Грищенко / A.S. Grishchenkov: <https://orcid.org/0000-0003-0910-6904>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-75-80>

АДЕНОМА ГИПОФИЗА У ПАЦИЕНТА С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 2-ГО ТИПА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Н. Шкарубо, Ю.Ю. Трунин, И.В. Чернов, П.Л. Калинин

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Илья Валерьевич Чернов ichernov@nsi.ru

Сочетание аденом гипофиза по отдельности с менингиомами или вестибулярными шванномами – достаточно редкое событие: в литературе описаны лишь единичные случаи или небольшие серии наблюдений. В статье представлено редкое клиническое наблюдение пациентки, оперированной и получившей лучевую терапию по поводу гормонально неактивной аденомы гипофиза, у которой при катамнестическом обследовании выявлен нейрофиброматоз 2-го типа (интракраниальные менингиома и невринома (шваннома)). Сочетание гистологически различных интракраниальных опухолей (аденомы гипофиза, менингиомы и невриномы) является крайне редким и требует соответствующих подходов к лечению.

Ключевые слова: аденома гипофиза, невринома, шваннома, нейрофиброматоз 2-го типа, мутация, множественные первичные интракраниальные опухоли

Для цитирования: Шкарубо А.Н., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Калинин П.Л. Аденома гипофиза у пациента с нейрофиброматозом 2-го типа (клиническое наблюдение и обзор литературы). Нейрохирургия 2024;26(4):75–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-75-80>

Putiary adenoma in a patient with neurofibromatosis type 2 (clinical observation and literature review)

A.N. Shkarubo, Yu. Yu. Trunin, I.V. Chernov, P.L. Kalinin

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Ilya Valeryevich Chernov ichernov@nsi.ru

Combination of pituitary adenomas with meningiomas or vestibular schwannomas is a rare occurrence: in scientific literature, only individual cases or small case series are described.

The article presents a rare clinical observation of a female patient who underwent surgery and radiotherapy due to hormonally inactive pituitary adenoma and neurofibromatosis type 2 (intracranial meningioma and neurinoma (schwannoma)) found during a follow-up exam.

A combination of histologically different intracranial tumors (pituitary adenoma, meningioma, and neurinoma) is extremely rare and requires corresponding approaches to treatment.

Keywords: pituitary adenoma, neurinoma, schwannoma, neurofibromatosis type 2, mutation, multiple primary intracranial tumors

For citation: Shkarubo A.N., Trunin Yu. Yu., Chernov I.V., Kalinin P.L. Putiary adenoma in a patient with neurofibromatosis type 2 (clinical observation and literature review). Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2024;26(4):75–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-75-80>

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 2-го типа – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, вызванное мутацией в гене *NF2* [1]. Заболевание характеризуется наличием множественных доброкачественных опухолей центральной нервной системы, включая шванномы (в том числе двусторонние вестибулярные шванномы), менингиомы, эпендимомы и глиомы [2]. Заболеваемость нейрофиброматозом 2-го типа составляет 1 случай на 33–40 тыс. человек, а распространенность – 2 случая на 100 тыс. [3, 4].

Аденомы гипофиза составляют 15 % всех интракраниальных опухолей, занимая 3-е место после менингиом и глиом [5]. Распространенность аденом гипофиза варьирует от 1:1064 до 1:1470 [6, 7]. При этом при аутопсии или в качестве случайных находок опухоль обнаруживают у 14,4–22,5 % человек [8, 9].

Сочетание аденом гипофиза по отдельности с менингиомами или вестибулярными шванномами является достаточно редким событием и представлено в литературе описаниями единичных случаев или небольших серий наблюдений [10–14]. Кроме того, есть сообщения о случаях сочетания нейрофиброматоза 1-го типа с аденомами гипофиза [15, 16]. Описанных случаев сочетания аденомы гипофиза и нейрофиброматоза 2-го типа – менее 5 [17].

Мы представляем редкое клиническое наблюдение пациентки, оперированной и получившей лучевую терапию по поводу гормонально неактивной аденомы гипофиза, у которой при катamnестическом обследовании выявлен нейрофиброматоз 2-го типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С. в 2004 г. в возрасте 38 лет оперирована трансназальным доступом (под микроскопом с эндоскопической ассистенцией) в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко по поводу большой (31 × 17 мм) гормонально неактивной эндосупраселлярной опухоли гипофиза (рис. 1), проявлявшейся начальным хиазмальным синдромом (гипопсия в височных половинах полей зрения, острота зрения $OU = 1,0$) и эндокринными нарушениями в виде вторичного гипогонадизма, умеренной гиперпролактинемии.

После операции отмечалось некоторое усугубление битемпоральных дефектов полей зрения. Результат гистологического исследования – аденома гипофиза с большим количеством сосудов и единичными митозами. При контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 1 год после операции (рис. 2) признаков других интракраниальных новообразований не обнаружено, выявлены признаки «вторично пустого» турецкого седла.

В 2014 г. отмечено снижение зрения на оба глаза ($VIS OS = 0,03$, $VIS OD = 0,9$) и усугубление имевшихся до 1-й операции (и сохранившихся после нее) гормональных нарушений (гипокортицизм, гипотиреоз). При МРТ обнаружен рецидив опухоли, а также асимптомная вестибулярная шваннома небольших размеров. Частичное удаление опухоли гипофиза (ввиду рубцовых изменений) было выполнено эндоскопическим трансназальным трансфеноидальным доступом, вестибулярная шваннома из-за малых размеров оставлена под наблюдением.

Послеоперационный период протекал без осложнений, зрительные функции оставались без динамики.

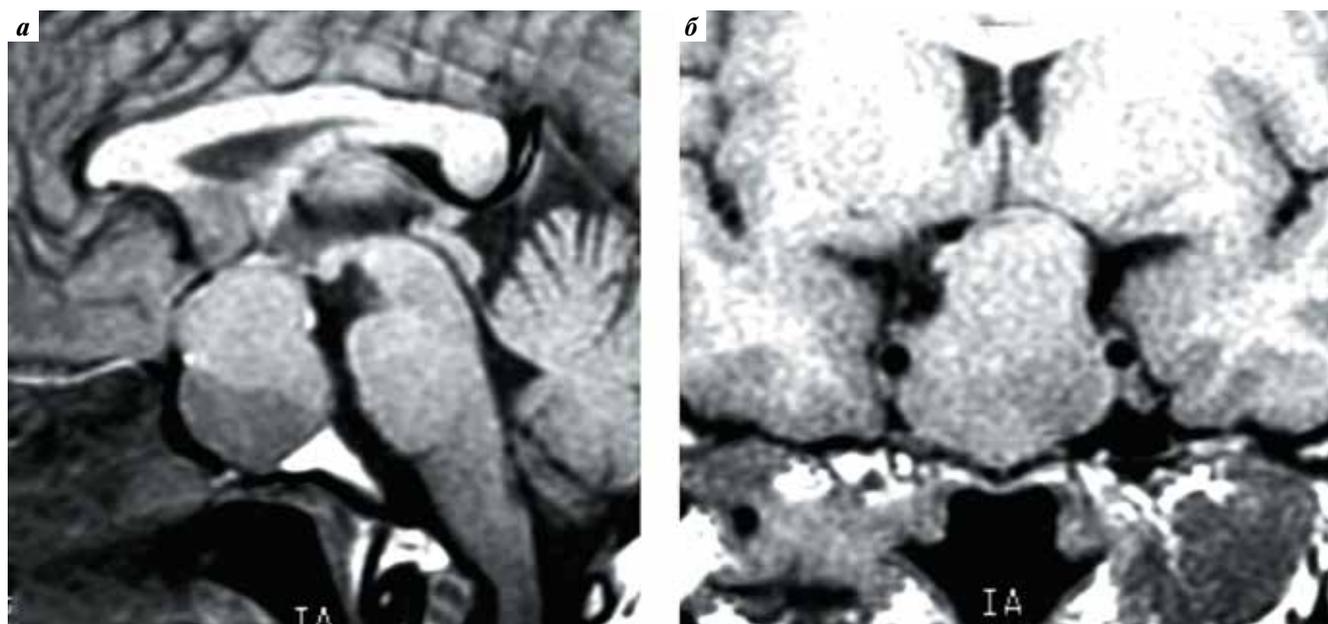


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы пациентки С. в T1-режиме до операции: сагиттальный (а) и коронарный (б) срезы. Визуализируется эндосупраселлярная аденома гипофиза

Fig. 1. T1-weighted magnetic resonance images of female patient S. prior to surgery: sagittal (a) and coronal (б) sections. Endo-suprasellar pituitary adenoma is visualized

Результат гистологического исследования: аденома гипофиза с полиморфизмом ядер. Через полгода после операции отмечены восстановление зрительных функций правого глаза до нормы, некоторая положительная динамика остроты зрения левого глаза.

С учетом гистологического характера аденомы гипофиза (наличие полиморфизма ядер) принято решение о проведении лучевой терапии.

При подготовке к лучевой терапии по данным топометрической МРТ от 25.01.2016 (через 1,5 года после 2-й операции) выявлены 3 опухоли: остатки аденомы гипофиза, вестибулярная шваннома (5×4 мм) слева и менингиома (11×5 мм) задней черепной ямки (асимптомные). Таким образом, у пациентки имело место сочетание нейрофиброматоза 2-го типа и аденомы гипофиза.

На основании данных топометрических исследований (МРТ и компьютерной томографии) осуществлено объемное планирование радиотерапевтического лечения в системе Multiplan (рис. 3). На линейном ускорителе Cyberknife проведен курс стереотаксической радиотерапии в режиме гиподифракционирования: на область аденомы гипофиза — 5 фракций по 5,5 Гр, на область вестибулярной шванномы слева — 3 фракции по 6 Гр, на область менингиомы — радиохирургия с суммарной очаговой дозой 16 Гр. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно. В клинической картине заболевания нарастания симптоматики не отмечено.

При контрольном обследовании по данным МРТ от 08.09.2018 (рис. 4) отмечено уменьшение объема менингиомы задней черепной ямки и вестибулярной

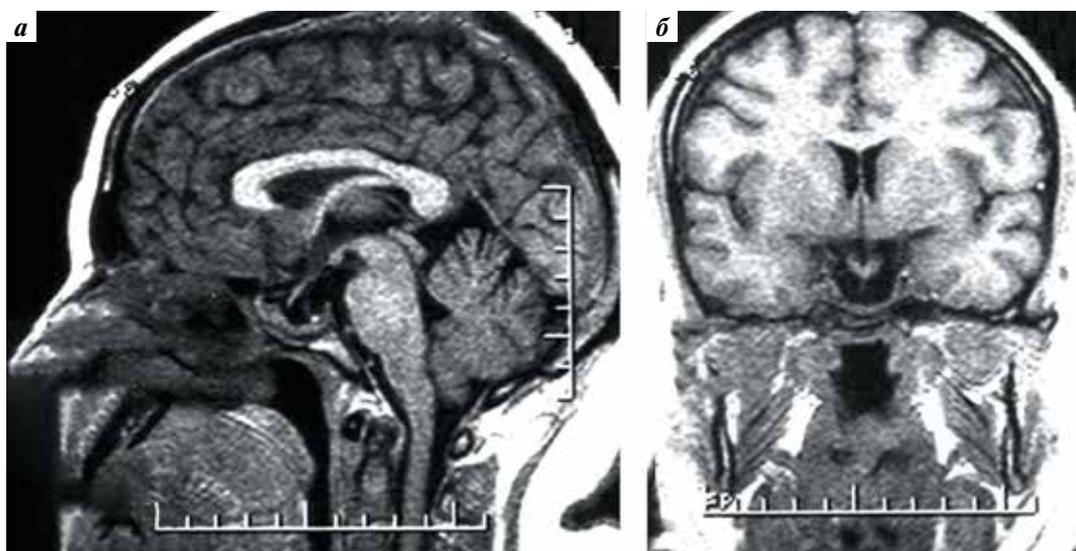


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы пациентки С. в T1-режиме через 1 год после операции: сагиттальный (а) и коронарный (б) срезы. Признаки «вторично пустого» турецкого седла. Признаков продолженного роста опухоли нет

Fig. 2. T1-weighted magnetic resonance images of female patient S. 1 year after surgery: sagittal (a) and coronal (b) sections. Signs of “secondarily empty” sella turcica. No signs of continued tumor growth

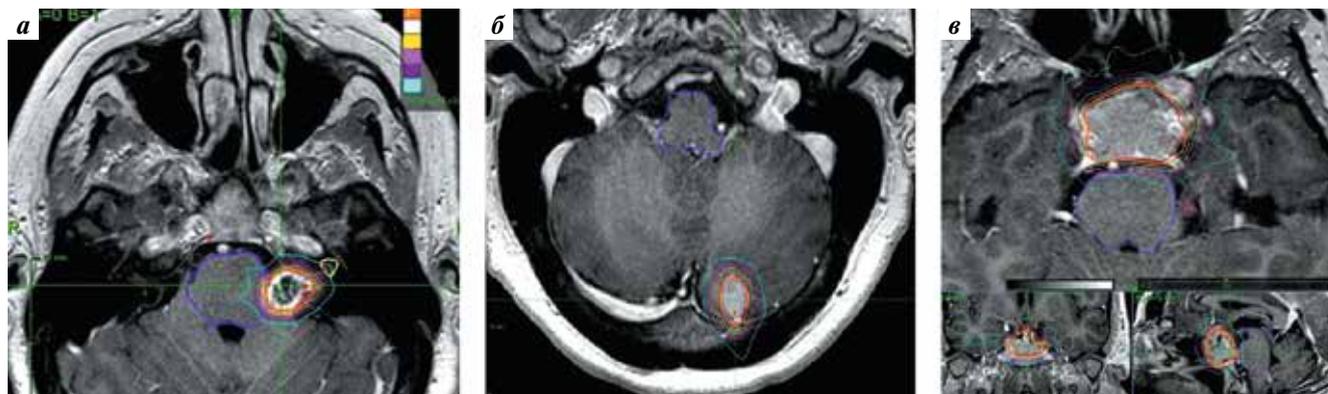


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы пациентки С. при подготовке к лучевой терапии. Визуализируются 3 опухоли: невринома (шваннома) левого мостомозжечкового угла (а), менингиома задней черепной ямки (б), аденома гипофиза (в)

Fig. 3. Magnetic resonance images of female patient S. during preparation for radiotherapy. Three tumors are visualized: neurinoma (schwannoma) of the left cerebellopontine angle (a), meningioma of the posterior cranial fossa (b), pituitary adenoma (c)

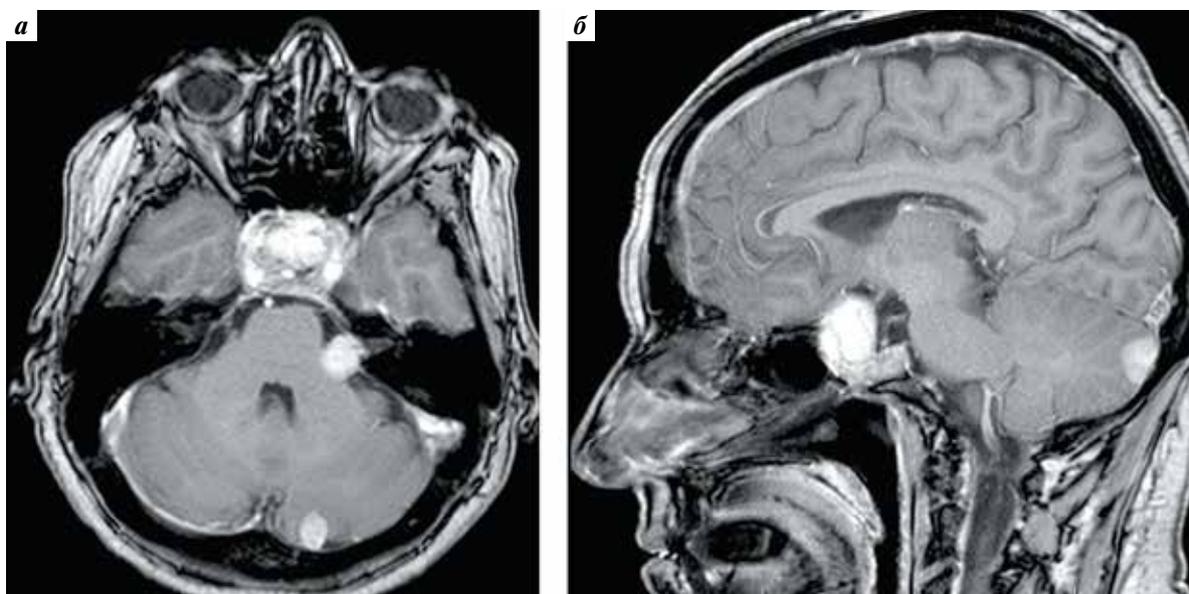


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы пациентки С. через 1,5 года после облучения: аксиальный (а) и сагиттальный (б) срезы. Признаков увеличения опухолей нет

Fig. 4. Magnetic resonance images of female patient S. 1.5 years after radiotherapy: axial (a) and sagittal (b) sections. No signs of tumor growth

шванномы слева, обнаружено появление кисты в аденоме гипофиза. Клинически – без ухудшения, зрительные функции – без динамики. В дальнейшем пациентка на консультации не являлась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами представлен клинический случай одновременного наличия у пациентки аденомы гипофиза и нейрофиброматоза 2-го типа.

Сочетание множественных первичных опухолей головного мозга с различными гистологическими характеристиками встречается достаточно редко [18]. В описанном случае, вероятно, имеют место одновременные мутации в различных хромосомах. Так, при нейрофиброматозе 2-го типа происходит мутация в гене *NF2*, который локализуется в длинном плече хромосомы 22 (22q12) и кодирует синтез белка мерлина, являющегося супрессором опухолевого роста [19, 20]. В отличие от нейрофиброматоза 2-го типа, для аденомы гипофиза нехарактерно наличие какой-либо определенной мутации (для 100 % пациентов). Примерно в 60 % случаев аденомы гипофиза не выявляют никаких генетических поломок. Мутации зародышевой линии встречаются примерно в 5 % случаев, а соматические – примерно в 40 %. Менее чем в 1 % случаев встречаются мозаичные мутации [21, 22].

Наиболее распространенными в случае мутаций зародышевой линии являются семейные изолированные аденомы гипофиза (при которых другие органы не вовлекаются в процесс), затем следуют аденомы

гипофиза в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (MEN1, MEN4) [4].

При семейной изолированной аденоме гипофиза встречаются такие генетические поломки, как мутации в гене *AIP* (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) (локализуется в длинном плече хромосомы 11) [23] и дупликация гена *GPR101* (находится в X-хромосоме), которая приводит к X-сцепленной акромегалии [24]. Еще одной частой генетической поломкой является мутация в гене *GNAS*, который кодирует α -субъединицу G-белка (мутация характерна для соматотропином) [25, 26].

Сочетание нейрофиброматоза 2-го типа с аденомой гипофиза встречается крайне редко [17], что, возможно, обусловлено низкой вероятностью одновременного существования мутаций в разных хромосомах. Так, если распространенность нейрофиброматоза 2-го типа составляет 2 случая на 100 тыс. человек, а аденомы гипофиза – примерно 90 случаев на 100 тыс. [3, 4], то распространенность одновременно 2 этих заболеваний составляет не более 0,00018 случая на 100 тыс. человек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наличии 3 гистологически различных опухолей у 1 пациента становится актуальным вопрос о проведении лучевой терапии с целью одновременного облучения всех патологических очагов. Благодаря современным достижениям в области лучевой терапии такое лечение стало возможным, что продемонстрировано в нашем клиническом наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Evans D.G.R. Neurofibromatosis type 2. *Handb Clin Neurol* 2015;132:87–96. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00005-6
- Ardern-Holmes S., Fisher G., North K. Neurofibromatosis type 2. *J Child Neurol* 2017;32(1):9–22. DOI: 10.1177/0883073816666736
- Evans D.G., Huson S.M., Donnai D. et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992;29(12):841–6. DOI: 10.1136/jmg.29.12.841
- Козлов А.В. Нейрофиброматоз 2 (НФ2). В кн.: Хирургия опухолей основания черепа. Под ред. А.Н. Коновалова. М.: НИИ нейрохирургии, 2004. С. 169–170. Kozlov A.V. Neurofibromatosis 2 (NF2). In: *Surgery of tumors of the base of the skull*. Ed. by A.N. Konovalov. Moscow: НИИ нейрохирургии, 2004. Pp. 169–170. (In Russ.).
- Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2014;117(3):379–94. DOI: 10.1007/s11060-013-1354-5
- Daly A.F., Rixhon M., Adam C. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4769–75. DOI: 10.1210/jc.2006-1668
- Fernandez A., Karavitiaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(3):377–82. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613–9. DOI: 10.1002/cncr.20412
- Freda P.U., Beckers A.M., Katznelson L. et al. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):894–904. DOI: 10.1210/jc.2010-1048
- Karsy M., Sonnen J., Couldwell W.T. Coincident pituitary adenoma and sellar meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;157(2):231–3. DOI: 10.1007/s00701-014-2268-5
- Couldwell W.T., Cannon-Albright L.A. Co-prevalence of other tumors in patients harboring pituitary tumors. *J Neurosurg* 2014;121(6):1474–7. DOI: 10.3171/2014.8.jns132139
- Chen J., Niu Y., Ma L. et al. Pituitary adenoma and vestibular schwannoma: case report and review of the literature. *J Postgrad Med* 2010;56(4):281. DOI: 10.4103/0022-3859.70940
- Amit A., Achawal S., Dorward N. Pituitary macro adenoma and vestibular schwannoma: a case report of dual intracranial pathologies. *Br J Neurosurg* 2008;22(5):695–6. DOI: 10.1080/02688690801987366
- Vaamonde Lago P., Castro Vilas C., Soto Varela A. et al. [Asymptomatic acoustic neurinoma associated with hypophyseal macroadenoma (In Spanish)]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001;52(8):705–8. DOI: 10.1016/s0001-6519(01)78269-6
- Nakajima M., Nakasu Y., Nakasu S. et al. [Pituitary adenoma associated with neurofibromatosis: case report (In Japanese)]. *Nihon Geka Hokan* 1990;59(3):278–82.
- Kurozumi K., Tabuchi A., Ono Y. et al. [Pituitary adenoma associated with neurofibromatosis type 1: case report (In Japanese)]. *No Shinkei Geka* 2002;30(7):741–5.
- Carlson M.L., Patel N.S., Glasgow A.E. et al. Vestibular schwannoma and pituitary adenoma in the same patient: coincidence or novel clinical association? *J Neurooncol* 2016;128(1):101–8. DOI: 10.1007/s11060-016-2082-4
- Almadori G., Bussu F., Cadoni G. et al. Multistep laryngeal carcinogenesis helps our understanding of the field cancerisation phenomenon: a review. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2383–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.04.023
- Rouleau G.A., Wertelecki W., Haines J.L. et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987;329(6136):246–8. DOI: 10.1038/329246a0
- Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M. et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 1993;363(6429):515–21. DOI: 10.1038/363515a0
- Caimari F., Korbonits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clin Cancer Res* 2016;22(20):5030–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0452
- Marques P., Korbonits M. Genetic aspects of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(2):335–74. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.01.004
- Vierimaa O., Georgitsi M., Lehtonen R. et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the *AIP* gene. *Science* 2006;312(5777):1228–30. DOI: 10.1126/science.1126100
- Trivellin G., Daly A.F., Faucz F.R. et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and *GPR101* mutation. *N Engl J Med* 2014;371(25):2363–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1408028
- Spada A., Vallar L. G-protein oncogenes in acromegaly. *Horm Res* 1992;38(1–2):90–3. DOI: 10.1159/000182498
- Levy A., Lightman S. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. *Front Neuroendocrinol* 2003;24(2):94–127. DOI: 10.1016/S0091-3022(03)00012-8

Вклад авторов

А.Н. Шкарубо: хирургическое лечение пациентки, сбор данных по клиническому случаю, редактирование текста статьи;

Ю.Ю. Трунин: сбор данных по клиническому случаю, редактирование текста статьи;

И.В. Чернов: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

П.Л. Калинин: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.N. Shkarubo: surgical treatment of the patient, collection data on a clinical case, editing of the article;

Yu.Yu. Trunin: collection data on a clinical case, editing of the article;

I.V. Chernov: review of the literature on the topic of the article, article writing;

P.L. Kalinin: editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Шкарубо / A.N. Shkarubo: <https://orcid.org/0000-0003-3445-3115>

Ю.Ю. Трунин / Yu.Yu. Trunin: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>

И.В. Чернов / I.V. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>

П.Л. Калинин / P.L. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave informed consents to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-81-87>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАХРОННЫХ МНОЖЕСТВЕННЫХ ИНТРАОРБИТАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ У ПАЦИЕНТА С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

А.А. Глушаева, Д.С. Кислицин, Т.С. Шаяхметов, М.Г. Кильчуков, Р.С. Киселев, А.В. Горбатовых
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России;
Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Контакты: Александра Андреевна Глушаева alexandra-glushaeva@mail.ru

Интраорбитальные артериовенозные фистулы – редкие артериовенозные шунты внутри орбиты, которые не соединяются с кавернозным синусом.

В статье описан клинический случай формирования множественных метакронных интраорбитальных артериовенозных шунтов у пациента с унивентрикулярным пороком сердца и вторичным эритроцитозом. Лечение первого шунта выполнялось трансартериальным путем и имело положительный клинический эффект в течение 2 мес. Рецидив симптомов был обусловлен формированием нового шунта на той же дренирующей вене, однако в удаленном от прежнего локуса месте. Повторная эмболизация дала положительный эффект на аналогичный срок. Следующий рецидив имел более злокачественное течение – вплоть до вывиха глазного яблока. Выполненная декомпрессия медиальной стенки правой орбиты дала стабильный положительный клинический эффект, который наблюдается до настоящего момента.

На основании крайне ограниченных данных литературы о подобных случаях и полученного собственного опыта мы сделали вывод о необходимости индивидуального и мультидисциплинарного подхода к лечению таких пациентов с тщательным послеоперационным наблюдением.

Ключевые слова: эмболизация, глазничная вена, интраорбитальный, трансартериальный, декомпрессия орбиты, множественные артериовенозные фистулы

Для цитирования: Глушаева А.А., Кислицин Д.С., Шаяхметов Т.С. и др. Клинический случай метакронных множественных интраорбитальных артериовенозных фистул у пациента с врожденным пороком сердца. *Нейрохирургия* 2024;26(4):81–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-81-87>

Clinical case of multiple metachronous intraorbital arteriovenous fistulas in a patient with congenital heart disease

A.A. Glushaeva, D.S. Kislitsin, T.S. Shayakhmetov, M.G. Kilchukov, R.S. Kiselyov, A.V. Gorbatykh

E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

Contacts: Alexandra Andreevna Glushaeva alexandra-glushaeva@mail.ru

Intraorbital arteriovenous fistulas are rare arteriovenous shunts inside the orbit without connection with the cavernous sinus. This article describes a clinical case of multiple metachronous intraorbital arteriovenous shunts in a patient with univentricular heart disease and secondary erythrocytosis. Transarterial embolization of the first shunt had a positive clinical effect for 2 months. The recurrence of symptoms was caused by the formation of a new shunt on the same draining vein, but in a place remote from the previous locus. Repeated embolization gave a positive effect for the same period. The next relapse had a more malignant course, up to dislocation of the eyeball. The right orbit decompression has given a stable positive clinical effect up to the present moment.

Based on extremely limited literature data of such cases and our own experience, we concluded that an individual and multidisciplinary approach to such patients with careful postoperative follow-up is necessary.

Keywords: embolization, ophthalmic vein, intraorbital, transarterial, orbit decompression, multiple arteriovenous fistulas

For citation: Glushaeva A.A., Kislitsin D.S., Shayakhmetov T.S. et al. Clinical case of multiple metachronous intraorbital arteriovenous fistulas in a patient with congenital heart disease. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):81–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-81-87>

ВВЕДЕНИЕ

Интраорбитальные артериовенозные фистулы (ИОАВФ) – очень редкие артериовенозные шунты исключительно внутри орбиты, которые не соединяются с кавернозным синусом и обычно снабжаются ветвями глазной артерии, дистальными ветвями внутренней верхнечелюстной артерии или средней оболочечной артерии и впадают в расширенные верхнюю или нижнюю глазные вены либо их притоки. Этиологической основой ИОАВФ может быть травматическое повреждение, однако большинство из них являются спонтанными. Такие шунты повышают внутриорбитальное давление в венах, приводят к образованию варикозного расширения вен и вызывают покраснение глаз, экзофтальм, снижение остроты зрения и кровоизлияния в глаз. С точки зрения лечения наибольший интерес в последнее время представляет трансвенозная эмболизация [1–7].

В статье описан клинический случай формирования множественных метакронных ИОАВФ, осложнившихся вывихом ипсилатерального глазного яблока, лечение которых осуществлялось с использованием комбинированного хирургического подхода.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 40 лет, поступил в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина с жалобами на выстояние правого глазного яблока, чувство давления в правой глазнице, снижение остроты зрения на правый глаз, двоение в глазах при взгляде вправо (рис. 1). Из анамнеза: с детства пациент наблюдается у кардиолога по поводу врожденного порока сердца (единственный двуприточный левый желудочек сердца, корригированная транспозиция магистральных артерий, бульбовентрикулярное отверстие, высокая легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность III стадии, вторичный эритроцитоз). С 2016 г. пациент стал отмечать выступание правого



Рис. 1. Внешний вид глаза пациента на момент госпитализации (май 2021 г.)
Fig. 1. Patient's appearance at the time of admission (May 2021)

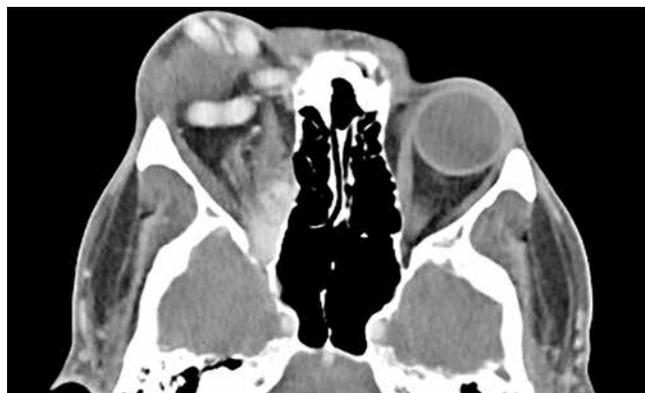


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография: справа признаки артериовенозной мальформации крылонебной ямки и нижней глазничной щели. Правосторонний экзофтальм и деформация верхнего века

Fig. 2. Computed tomography angiography: on the right there are signs of arteriovenous malformation of the pterygoid fossa and the lower orbital fissure. Right-sided exophthalmos and upper eyelid deformity

глазного яблока. В 2018 г. впервые диагностирована артериовенозная фистула (АВФ) правой орбиты (рис. 2). Консилиумом врачей дважды принято решение о консервативной тактике лечения ввиду тяжелого сопутствующего порока развития, а также крайне высокого риска потери зрения на правый глаз.

В апреле 2021 г. состояние пациента ухудшилось, появились локальная болезненность при движении правого глазного яблока, двоение в глазах, снижение остроты зрения на правый глаз до 0,6, по поводу чего он был госпитализирован в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина. По данным селективной ангиографии визуализирован артериовенозный шунт в проекции вершины (арех) правой орбиты с афферентами из инфраорбитальной ветви верхнечелюстной артерии, клиновидной ветви средней оболочечной артерии, возвратной оболочечной ветви глазной артерии справа и дренажем через извитую и гипертрофированную правую верхнюю глазничную вену ретроградно в лицевую вену (рис. 3). С учетом прогрессирующего дефицита со стороны зрения принято решение об оперативном лечении.

29.04.2021 выполнена эмболизация АВФ вершины правой орбиты с использованием баллон-ассистенции. Доступ осуществлен через правую бедренную артерию при помощи гайд-катетера Epvou, селективный доступ – при помощи баллонного катетера Scepter в афференты из верхнечелюстной и средней оболочечной артерий поэтапно, суммарно введено 2 мл неадгезивной композиции PHIL 25 % (рис. 4). Фистула эмболизирована субтотально, остался незначительный артериовенозный сброс из глазной артерии со стагнацией контрастного

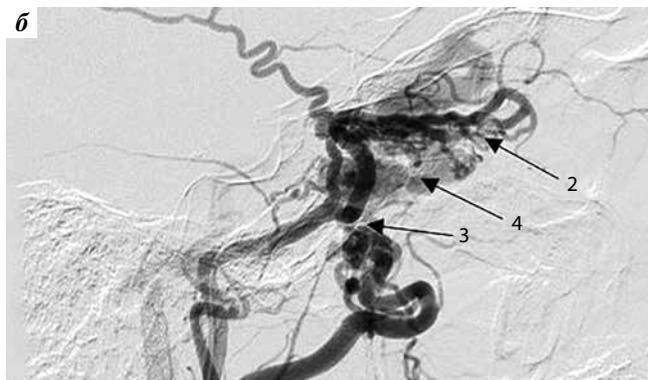
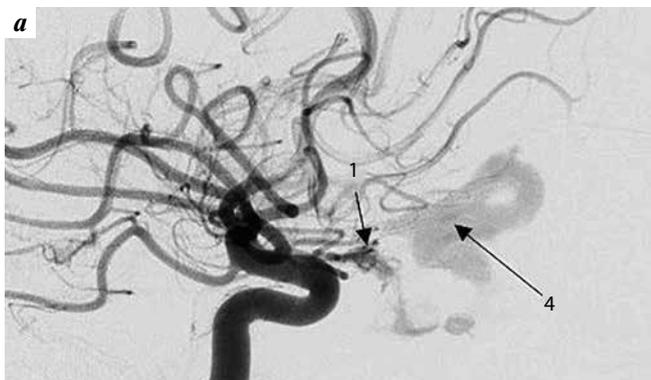


Рис. 3. Церебральная ангиография: а – бассейн правой внутренней сонной артерии (боковая проекция); б – бассейн правой наружной сонной артерии (боковая проекция). 1 – афферент из глазной артерии; 2 – афферент из средней оболочечной артерии; 3 – афферент из внутренней верхнечелюстной артерии; 4 – эфферентная супраорбитальная вена

Fig. 3. Digital subtraction angiography: а – the right internal carotid artery circulation (lateral view); б – the right external carotid artery circulation (lateral view). 1 – the ophthalmic artery feeder; 2 – the middle meningeal artery feeder; 3 – the internal maxillary artery feeder; 4 – drain supraorbital vein

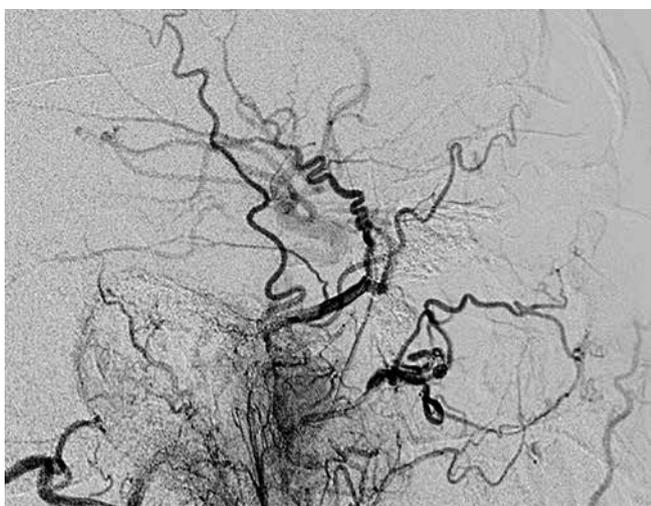


Рис. 4. Контрольная интраоперационная ангиограмма после эмболизации. Бассейн наружной сонной артерии справа, боковая проекция

Fig. 4. Intraoperative digital subtraction angiography after embolization. The right external carotid artery circulation, lateral view



Рис. 5. Внешний вид глаза пациента через 2 мес после оперативного лечения

Fig. 5. Patient's appearance 2 months after surgical treatment

вещества, от его селективной эмболизации было решено отказаться ввиду высокого риска развития правостороннего амавроза.

Послеоперационный период протекал с положительной динамикой в виде частичного восстановления зрения

и движения правого глазного яблока, частичного регресса экзофтальма (рис. 5). Однако через 2 мес пациент стал отмечать покраснение и отечность конъюнктивы правого глаза. По данным контрольной ангиографии в сентябре 2021 г. выявлен рецидив АВФ на прежней дренирующей вене, но соустье сформировалось в другой ее части (в проекции передневерхних отделов медиальной стенки орбиты), приток – из клиновидной ветви правой средней оболочечной артерии (рис. 6), артериовенозного сброса из глазной артерии не выявлено.

01.10.2021 выполнена трансартериальная эмболизация АВФ медиальной стенки орбиты справа адгезивной композицией Glubran. Внутрисосудистый доступ осуществлен аналогично 1-му этапу. Послеоперационный период протекал с частичным восстановлением в виде регресса отечности и гиперемии.

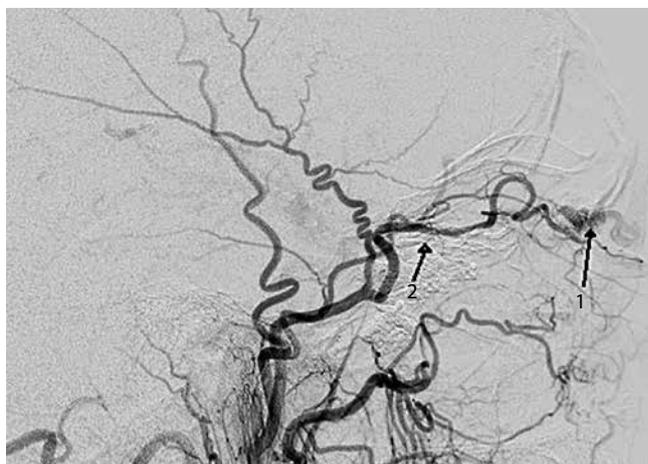


Рис. 6. Контрольная церебральная ангиография. Бассейн правой наружной сонной артерии, боковая проекция: артериовенозная фистула медиальной стенки правой орбиты. 1 – место текущего соустья; 2 – locus эмболизированного соустья

Fig. 6. Follow-up digital subtraction angiography. The right external carotid artery circulation, lateral view: intraorbital arteriovenous fistula of the medial wall. 1 – the location of the current shunt; 2 – the locus of the embolized shunt



Рис. 7. Внешний вид глаза пациента на момент повторной госпитализации (январь 2022 г.)

Fig. 7. Patient's appearance at the time of re-admission (January 2022)

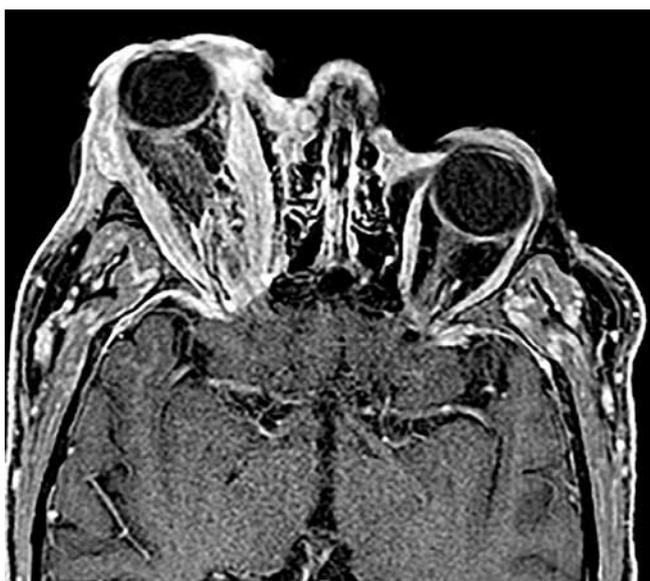


Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма: на фоне экзофтальма справа определяется остаточный кровоток в артериовенозной мальформации через ветвь правой средней оболочечной артерии

Fig. 8. Magnetic resonance imaging: exophthalmos on the right, residual arteriovenous malformation's blood flow through the branches of the right middle meningeal artery

В декабре 2021 г. произошел очередной рецидив отечно-воспалительных симптомов в области правой орбиты. По месту жительства пациенту наложены блефарорафические швы, дальнейшее прогрессирование процесса привело к их несостоятельности (рис. 7).

При повторной госпитализации в январе 2022 г. по данным контрольной церебральной ангиографии выявлена незначительная реканализация АВФ с формированием мелкого свища в области медиальной стенки правой орбиты, по данным магнитно-резонансной томографии — признаки отека глазных мышц и конъюнктивы, клетчатки верхнего и нижнего века (рис. 8).

Пациент проконсультирован офтальмологом. Установлен диагноз: вывих глазного яблока справа, снижение остроты зрения до 0,2. Рекомендовано проведение декомпрессии правой орбиты.



Рис. 9. Интраоперационный эндоскопический снимок в конце операции. Стрелкой указан фрагмент ретробульбарной клетчатки, пролабирующий в сформированный костный дефект

Fig. 9. Final intraoperative endoscopic image. Fragment of retrobulbar fiber prolapsing into the bone defect (arrow)



Рис. 10. Контрольная ангиограмма от 29.07.2022. Бассейн правой наружной сонной артерии, боковая проекция

Fig. 10. Follow up digital subtraction angiography from April 29, 2022. The right external carotid artery circulation, lateral view

07.02.2022 в условиях НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина выполнены трансназальная эндоскопическая декомпрессия правой орбиты, частичная резекция эмболизированной АВФ. В ходе операции удалены часть бумажной пластинки решетчатой кости и фрагмент конгломерата ИОАВФ до стабильного пролабирования ретробульбарной клетчатки в просвет основной пазухи (рис. 9).

Послеоперационный период протекал с положительной динамикой в виде частичного регресса экзофтальма и хемоза. 28.02.2022 по месту жительства пациенту наложены блефарорафические швы. По данным контрольных осмотров офтальмолога: нивелирование явлений



Рис. 11. Внешний вид глаза пациента через 9 мес после операции (ноябрь 2022 г.)

Fig. 11. Patient's appearance 9 months after surgery (November 2022)

местного воспаления, в том числе хемоза, частичная редукция экзофтальма, восстановление остроты зрения до 0,6.

По данным контрольной ангиографии от 29.07.2022 признаков раннего артериовенозного сброса, заполнения патологической сосудистой сети в области правой орбиты не выявлено (рис. 10). Верифицирована полная облитерация соустья после оперативного лечения. Пациент продолжает амбулаторное наблюдение в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина. На данном этапе мы не отмечаем у пациента клинических признаков рецидива на протяжении 15 мес (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Случаи формирования ИОАВФ достаточно редки, тем не менее, согласно изученным нами данным литературы, стратегия лечения при данной патологии определена, и имеются работы, подтверждающие эффективность применения эндоваскулярных методов, в частности трансвенозной эмболизации.

В наиболее поздней обзорной статье, опубликованной в 2017 г., специалисты Пекинского нейрохирургического центра X. Lv и соавт. сообщают всего о 26 найденных случаях подобного заболевания. У 4 (15,4 %) пациентов ИОАВФ возникли вследствие повреждения орбиты и у 22 (84,6 %) пациентов были спонтанными, у 2 (9,1 %) из них произошел разрыв аневризмы глазной артерии. По итогам проведенного анализа обнаружено, что у 13 пациентов, перенесших трансвенозную эмболизацию в период с 2000 по 2013 г., включая доступ к бедренной вене, хирургический доступ к верхней глазничной вене и прямую пункцию верхней или нижней глазничных вен, частота излечения составила 70 % без каких-либо побочных эффектов. Напротив, в группах раннего консервативного, хирургического лечения и трансартериальной эмболизации частота излечения составила 35 % при 30-процентном ухудшении зрения [8].

В случае нашего пациента трансвенозная эмболизация представлялась малодоступной в связи с ярко выраженной извитостью и гипертрофией дренирующей вены, что крайне затрудняет внутрисосудистый доступ к самому соустью. Эмболизация лишь дрени-

рующей вены ввиду такого обилия притоков и выраженного артериовенозного сброса, по нашим соображениям, могла привести к нерадикальному лечению из-за наличия альтернативных путей венозного дренажа. Кроме того, с учетом предполагаемого большого объема эмболизирующего агента в случае трансвенозного лечения сохранялся высокий риск дальнейшего прогрессирования зрительных и глазодвигательных нарушений на фоне нарастания масс-эффекта. В связи с наличием относительно безопасного для зрительных путей трансартериального доступа была определена стратегия с приоритетным использованием данной техники.

Первый этап эндоваскулярного лечения мы считали успешным, так как интраоперационно наблюдали распространение эмболизирующего агента по путям притока, в проекцию самого соустья, а также дренирующей вены. Несмотря на остаточный артериовенозный сброс из глазной артерии, длительная стагнация контрастного вещества при контрольной ангиографии свидетельствовала о значительном снижении артериовенозного сброса. Кроме того, в динамике мы отметили у пациента положительный клинический эффект.

Когда у пациента впервые возник клинический рецидив и по результатам селективной ангиографии было выявлено новое соустье на прежней дренирующей вене, рабочей версией было образование патологического шунта по механизму формирования дуральной артериовенозной фистулы (ДАВФ) или множественных метахронных ДАВФ. Хотя патогенез их достоверно неизвестен, считают, что после того как возникли венозная гипертензия и венозный тромбоз, может начаться перестройка артериальных каналов и развитие ДАВФ посредством неоангиогенеза. Этот процесс связан с усилением регуляции индуцируемого гипоксией фактора 1α ; фактора роста эндотелия сосудов; фактора α , происходящего из клеток стромы, и матриксной металлопротеиназы 9 [9–11]. Возможно, послеоперационная антикоагулянтная терапия способствовала профилактике рецидива фистулы. Согласно другой теории возможно нарушение гемодинамики, в частности по 2 следующим механизмам: 1) венозный дренаж, возникающий вследствие существующей ДАВФ, может вызвать турбулентный поток или застой в отдаленном венозном русле, что приводит к тромбозу синуса и развитию дополнительных ДАВФ; 2) венозная гипертензия может иметь следствием развитие ДАВФ, а повышение синусового давления, обусловленное начальной ДАВФ, может привести к образованию множества новых ДАВФ в других местах [12–14]. Однозначно экстраполировать эти данные на наш клинический случай нельзя из-за различного строения стенки дурального синуса и интраорбитальной вены, но, возможно, некоторые аспекты данных теорий имеют место и в случае с множественными метахронными ИОАВФ.

Отсроченное ухудшение, наступившее у нашего пациента после 2-й эмболизации, мы связывали с венозным тромбозом всей дренирующей системы правой орбиты. Возможно, на фоне длительной венозной гипертензии присоединился септический процесс и это привело к прогрессированию заболевания и вывиху глазного яблока вследствие ретробульбарного отека. Обнаруженная при селективной ангиографии мелкососудистая АВФ, по нашему мнению, не могла быть причиной такой клинической картины. При этом сложно выявить причинно-следственную связь повторного формирования фистулы и вывиха глазного яблока. Во время проведения трансназальной декомпрессии функционирующая фистула не была затронута. После проведения декомпрессии фистула спонтанно тромбировалась. С учетом стабильного клинического эффекта после выполнения декомпрессии орбиты также можно предположить, что выраженность процесса на момент 1-го этапа лечения (многочисленные гипертрофированные извитые афференты и варикозно расширенный извитой эфферент, занимающий определенный объем глазницы) требовала одномоментной декомпрессии орбиты сразу после выполнения эмболизации. Однако на данный момент эта теория не находит подтверждения в опубликованных работах.

При анализе данных литературы на предмет возможного наличия заболевания соединительной ткани в исследовании М. Рерин и соавт. найдены сведения о пациентах с синдромами Элерса–Данлоса IV типа и Марфана, у которых имелись интракраниальные

сосудистые поражения [15, 16]. Оба эти синдрома не укладывались в клинический морфотип нашего пациента. Однако нельзя исключить, что у него имеет место вариант недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани, который мог бы частично обусловить такое течение заболевания.

Исходя из полученного нами опыта, мы рекомендуем осуществлять более тщательное послеоперационное наблюдение за такими пациентами с проведением контрольных осмотров у офтальмолога не реже 1 раза в месяц, выполнением контрольной селективной ангиографии не позднее 2 мес после лечения и рассмотрением вопросов о профилактической антикоагулянтной и противовоспалительной терапии в послеоперационном периоде. Однако наши рекомендации имеют лишь эмпирическую основу и не имеют доказательной базы, соответственно, при лечении таких пациентов требуется индивидуальный и мультидисциплинарный подход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен клинический случай формирования не описанного ранее варианта множественных метахронных ИОАВФ с миграцией соустья по ходу дренирующей вены у пациента с тяжелой универтикулярной патологией сердца. Только благодаря многоэтапной комбинированной эндоваскулярной и трансназальной эндоскопической хирургии мы смогли добиться полной окклюзии соустья без потери пациентом зрения и с хорошим клиническим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kim A.W., Kosmorsky G.S. Arteriovenous communication in the orbit. *J Neuroophthalmol* 2000;20(1):17–9. DOI: 10.1097/00041327-200020010-00006
- Kirsch M., Henkes H. A ruptured intraorbital ophthalmic artery aneurysm, associated with a dural arteriovenous fistula: combined transarterial and transvenous endovascular treatment. *Minim Invasive Neurosurg* 2011;54(3):128–31. DOI: 10.1055/s-0031-1277230
- Williamson R.W., Ducruet A.F., Crowley R.W. et al. Transvenous coil embolization of an intraorbital arteriovenous fistula: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 2013;72(1):E130–4; discussion E134. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31827242cb
- Hamada J., Morioka M., Kai Y. et al. Spontaneous arteriovenous fistula of the orbit: case report. *Surg Neurol* 2006;65(1):55–7; discussion 57. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.03.043
- Lin C.J., Blanc R., Clarençon F. et al. Transvenous embolization of an intraorbital arteriovenous fistula using Onyx. *J Clin Neurosci* 2010;17(6):783–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.09.035
- Caragine L.P. Jr., Halbach V.V., Dowd C.F. et al. Intraorbital arteriovenous fistulae of the ophthalmic veins treated by transvenous endovascular occlusion: technical case report. *Neurosurgery* 2006;58(1 Suppl):ONS–E170; discussion ONS–E170. DOI: 10.1227/01.NEU.0000193526.48167.F7
- Naqvi J., Laitt R., Leatherbarrow B. et al. A case of a spontaneous intraorbital arteriovenous fistula: clinicoradiological findings and treatment by transvenous embolisation *via* the superior ophthalmic vein. *Orbit* 2013;32(2):124–6. DOI: 10.3109/01676830.2013.764444
- Lv X., Li W., Liu A. et al. Endovascular treatment evolution for pure intraorbital arteriovenous fistula: three case reports and literature review. *Neuroradiol J* 2017;30(2):151–9. DOI: 10.1177/1971400917692163
- Gao P., Zhu Y., Ling F. et al. Nonischemic cerebral venous hypertension promotes a pro-angiogenic stage through HIF-1 downstream genes and leukocyte-derived MMP-9. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29(8):1482–90. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.67
- Hacein-Bey L., Konstas A.A., Pile-Spellman J. Natural history, current concepts, classification, factors impacting endovascular therapy, and pathophysiology of cerebral and spinal dural arteriovenous fistulas. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;121:64–75. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.01.018
- Terada T., Tsuura M., Komai N. et al. The role of angiogenic factor bFGF in the development of dural AVFs. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138(7):877–83. DOI: 10.1007/BF01411267
- Barnwell S.L., Halbach V.V., Dowd C.F. et al. Multiple dural arteriovenous fistulas of the cranium and spine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(3):441–5.

13. Ha S.Y., Kwon Y.S., Kim B.M. et al. Clinical and angiographic characteristics of multiple dural arteriovenous shunts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(9):1691–5. DOI: 10.3174/ajnr.A3054
14. Van Dijk J.M., TerBrugge K.G., Willinsky R.A., Wallace M.C. Multiplicity of dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg* 2002;96(1):76–8. DOI: 10.3171/jns.2002.96.1.0076
15. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A., Byers P.H. Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342(10):673–80. DOI: 10.1056/NEJM200003093421001
16. Desal H.A., Toulgoat F., Raoul S. et al. Ehlers–Danlos syndrome type IV and recurrent carotid-cavernous fistula: review of the literature, endovascular approach, technique and difficulties. *Neuroradiology* 2005;47(4):300–4. DOI: 10.1007/s00234-005-1378-4

Вклад авторов

А.А. Глушаева: сбор данных для анализа, анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, хирургическое лечение пациента, наблюдение за пациентом, написание текста статьи;
Д.С. Кислицин: хирургическое лечение пациента, наблюдение за пациентом, научное консультирование;
Т.С. Шаяхметов: хирургическое лечение пациента, наблюдение за пациентом;
М.Г. Кильчуков: хирургическое лечение пациента, научное консультирование;
Р.С. Киселев, А.В. Горбатовых: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

A.A. Glushaeva: data collection for analysis, analysis of the data obtained, literature review on the topic of the article, surgical treatment of a patient, patient monitoring, article writing;
D.S. Kislitsin: surgical treatment of a patient, patient monitoring, scientific consulting;
T.S. Shayakhmetov: surgical treatment of a patient, patient monitoring;
M.G. Kilchukov: surgical treatment of a patient, scientific consulting;
R.S. Kiselyov, A.V. Gorbatykh: scientific editing, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Глушаева / A.A. Glushaeva: <https://orcid.org/0009-0000-1145-3732>
Д.С. Кислицин / D.S. Kislitsin: <https://orcid.org/0000-0002-7721-7449>
М.Г. Кильчуков / M.G. Kilchukov: <https://orcid.org/0000-0002-2395-7177>
Р.С. Киселев / R.S. Kiselyov: <https://orcid.org/0000-0001-5110-8378>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave informed consent to the publication of his data.

РАДИАЦИОННОИНДУЦИРОВАННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАВЕРНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е. Н. Гиря¹, О. Л. Евдокимова¹, А. А. Кочакова¹, А. С. Токарев^{1,2}, В. Е. Сеницын³

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, Москва 129010, Большая Сухаревская пл., 3;

²Департамент здравоохранения г. Москвы; Россия, Москва 127006, Оружейный пер., 43;

³Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»; Россия, Москва 119192, Ломоносовский пр-кт., 27, корп. 10

Контакты: Елена Николаевна Гиря mishka_77@list.ru

Цель работы – описание случая радиационноиндуцированного осложнения, развившегося после проведения радиохирургического стереотаксического лечения кавернозной мальформации головного мозга.

Пациентка 34 лет обратилась в Центр радиохирургии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского с жалобами на частые головные боли и общую слабость. При выполнении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена глубинная кавернозная мальформация левого полушария. С целью снижения риска повторного разрыва кавернозной мальформации пациентке рекомендовано выполнение стереотаксической радиохирургической операции на аппарате Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion.

Возможности лечения церебральных кавернозных мальформаций значительно расширились с применением стереотаксической радиохирургии, которая является альтернативным методом в случаях глубинного расположения патологических очагов в функционально значимых зонах головного мозга, когда хирургическое удаление сопряжено с высоким риском усугубления неврологической симптоматики. Однако осложнения после проведенного радиохирургического стереотаксического лечения являются актуальной проблемой и последующее динамическое наблюдение с клинической оценкой состояния пациента и нейровизуализацией требуют внимания и мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: кавернозная мальформация, радиохирургическое стереотаксическое лечение, осложнение, лучевой некроз

Для цитирования: Гиря Е. Н., Евдокимова О. Л., Кочакова А. А. и др. Радиационноиндуцированное осложнение стереотаксического радиохирургического лечения кавернозной мальформации головного мозга. *Нейрохирургия* 2024;26(4):88–93.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-88-93>

Radiation-induced complication of stereotactic radiosurgical treatment of cavernous malformation of the brain

E. N. Giry¹, O. L. Evdokimova¹, A. A. Kochakova¹, A. S. Tokarev^{1,2}, V. E. Sinitsyn³

¹N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

²Moscow Healthcare Department; 43 Oruzheyniy Ln., Moscow 127006, Russia;

³Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Bld. 10, 27 Lomonosovsky Ave., Moscow 119192, Russia

Contacts: Elena Nikolaevna Giry mishka_77@list.ru

The aim of the work – to present a case of radiation-induced complication after radiosurgical stereotaxic treatment of cavernous malformation of the brain.

A patient, 34-year-old, applied to the Radiosurgery Center of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine with complaints of frequent headaches, general weakness. The magnetic resonance imaging of the brain revealed a deep cavernous malformation in the left hemisphere of the brain. In order to reduce the risk of re-rupture of the cavernous malformation, it is recommended to perform a stereotaxic radiosurgical operation using the Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion apparatus.

The possibilities of treating cerebral cavernous malformations have significantly expanded with the use of stereotaxic radiosurgery. Radiosurgery is an alternative treatment for symptomatic cavernous malformations in cases of deep-seated lesions in functionally significant areas of the brain, the surgical removal of which is associated with a high risk of worsening neurological symptoms. However, complications after radiosurgical stereotaxic treatment are an urgent problem, and subsequent follow-up with a clinical assessment of the patient's condition and neuroimaging requires attention and a multidisciplinary approach.

Keywords: cavernous malformation, radiosurgical stereotaxic treatment, complication, radiation necrosis

For citation: Giryа E.N., Evdokimova O.L., Kochakova A.A. et al. Radiation-induced complication of stereotaxic radiosurgical treatment of cavernous malformation of the brain. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):88–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-88-93>

ВВЕДЕНИЕ

Церебральные кавернозные мальформации (КМ) — редко встречающаяся патология с распространенностью в популяции до 0,5 %. Зачастую КМ бессимптомны и становятся случайной диагностической находкой. Увеличение выявляемости КМ связано с широким использованием в клинической практике магнитно-резонансной томографии (МРТ), что привело к изменению в тактике ведения пациентов с данной патологией [1]. Клинические проявления КМ прежде всего связаны с кровоизлияниями в структуру образования и/или прилежащую паренхиму головного мозга, особенно при расположении в функционально значимых зонах мозга. По данным разных источников литературы, вероятность кровоизлияния составляет 0,25–16,5 % в год. При этом риск повторного кровоизлияния при КМ супратенториальной локализации в среднем возрастает до 55–88 % в год, при КМ стволовой локализации — до 33,9 % [2].

Выбор метода лечения пациентов с церебральными КМ зависит в первую очередь от локализации и клинических проявлений патологии. Важное значение имеют также размер КМ, возраст и соматический статус пациента, наличие сопутствующих заболеваний [3]. Согласно действующим клиническим рекомендациям КМ, характеризующиеся бессимптомным течением или проявившиеся однократным кровоизлиянием с полным регрессом неврологического дефицита, даже при локализации в глубинных отделах или функционально значимых зонах головного мозга не являются абсолютными показаниями к открытой операции [3]. Показания к хирургической резекции КМ — рецидивирующие кровоизлияния и связанные с ними осложнения, прогрессирующее ухудшение неврологического статуса и наличие эпизиндрома [3–5].

У пациентов с клинически значимой КМ открытая операция является методом выбора, особенно с учетом последних достижений в области микрохи-

рургических методов и подходов с использованием нейронавигации [6].

За последние годы роль стереотаксической радиохирургии в лечении пациентов с КМ возросла, данный метод представляется альтернативным вариантом лечения при отсутствии прогрессирующего неврологического дефицита и наличии высокого хирургического риска [7]. Однако и этот метод может быть связан с осложнениями, которые могут развиваться как в раннем, так и в отсроченном периоде. В первую очередь следует отметить опасность развития радиационного поражения прилежащих отделов головного мозга [7–9]. Независимо от срока формирования лучевые повреждения могут протекать бессимптомно или с развитием клинической симптоматики, включая головную боль, головокружение, парестезию, диплопию, дизартрию и слабость в конечностях [10].

Поскольку радионекроз является сложным состоянием для пациента, снижение факторов риска его развития становится актуальной задачей при выборе клинической тактики.

Цель настоящей работы — описание случая радиационноиндуцированного осложнения (радионекроза), развившегося после проведения радиохирургического стереотаксического лечения кавернозной мальформации головного мозга.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С., 34 лет, обратилась в Центр радиохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского за консультацией нейрохирурга с КМ левого полушария головного мозга. Поводом к выполнению МРТ послужило возникновение новой интенсивной головной боли, которая сохранялась в течение 7–10 дней. На момент обращения пациентка жалоб не предъявляла. На предоставленной магнитно-резонансной томограмме определена КМ в области базальных ядер левого полушария с признаками кровоизлияний в структуру образования различной степени давности (тип II по классификации Zabramski).

По результатам консультации с целью снижения риска повторного разрыва КМ было принято решение о проведении радиохирургической операции.

В день проведения радиохирургического лечения после предварительной установки стереотаксической рамы выполнена МРТ головного мозга для стереотаксического наведения на аппарате GE Medical Systems 3T. Протокол МРТ включал T1-взвешенные изображения с мультипланарной реконструкцией и T2-взвешенные изображения в зоне интереса с толщиной среза 1,2 мм (рис. 1).

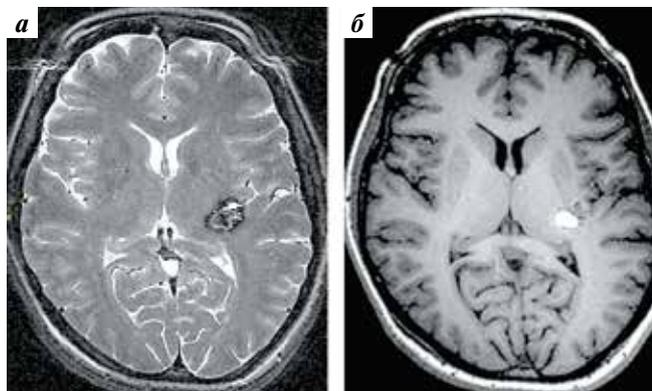


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга для стереотаксического наведения: T2-взвешенное (а) и T1-взвешенное (б) изображения в аксиальной проекции. Кавернозная мальформация в структуре базальных ядер левого полушария головного мозга

Fig. 1. Magnetic resonance images of the brain for stereotactic guidance: T2-weighted (a) and T1-weighted (b) images in the axial projection. Cavernous malformation in the basal ganglia structures of the left cerebral hemisphere

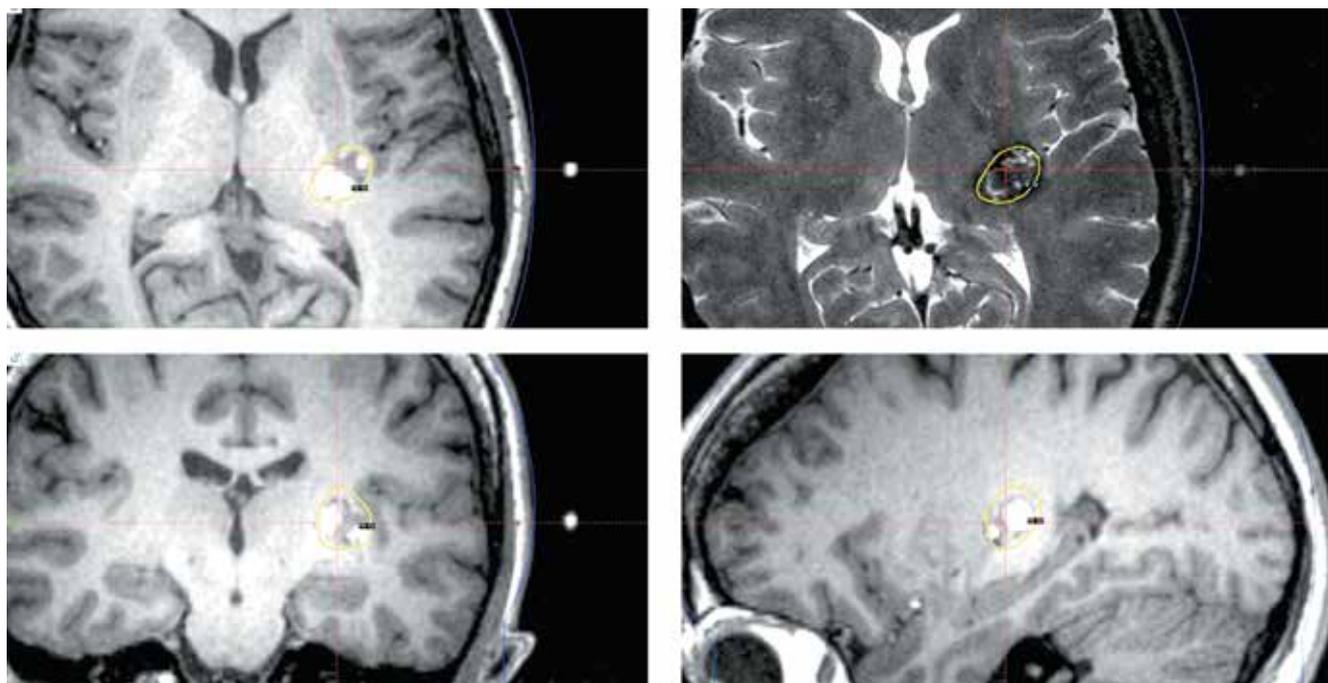


Рис. 2. Магнитно-резонансные изображения на станции планирования стереотаксического радиохирургического лечения

Fig. 2. Magnetic resonance images in the stereotactic radiosurgical treatment planning station

На полученных сканограммах в структуре базальных ядер левого полушария визуализировалось объемное образование с характерной ячеистой структурой, размерами 19,0 (R–L) × 14,0 (S–I) × 14,5 (A–P) мм, с признаками кровоизлияний различной степени давности (тип II по классификации Zabramski). На T2-взвешенных изображениях отчетливо определялся гипointенсивный ободок, характеризующий отложения гемосидерина по периферии КМ. Перифокальная ткань головного мозга — без явлений отека.

Выполнено дистанционное стереотаксически ориентированное облучение выявленной КМ на аппарате Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion с краевой предписанной дозой 18 Гр (рис. 2), предписанной изодозной линией 50 %. В качестве целевого края КМ определили область, характеризующуюся сниженным сигналом на T2-взвешенных изображениях в виде гемосидеринового ободка.

Пациентка перенесла лечение удовлетворительно, без изменений в соматическом и неврологическом статусах. Через 6 мес после проведенного радиохирургического лечения на приеме у врача-нейрохирурга отмечена отрицательная динамика в неврологическом статусе в виде элементов моторной афазии.

При МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием обнаружены увеличение линейных размеров КМ за счет новых участков кровоизлияния в структуру образования, накопление контрастного препарата по периферии, появление выраженного перифокального отека с дислокацией срединных структур вправо (рис. 3). С учетом клинической и радиологической картин данные изменения были расценены как признаки радионекроза.

Ввиду слабовыраженной клинической симптоматики пациентке рекомендованы консервативное лечение (применение противоотечных препаратов: дексаметазон в дозе 20 мг/сут — 2 нед, затем 12 мг/сут — 2 нед; курс гипербарической оксигенации — не менее 10 сеансов) и МРТ головного мозга через 1 мес.

При контрольной МРТ головного мозга через 1 мес отмечены уменьшение перифокального отека, слабовыраженное уменьшение размеров образования. Неврологический статус — без отрицательной динамики. Однако через 2 нед у пациентки возник эпизод потери сознания. При компьютерной томографии головного мозга на фоне облученной КМ выявлен участок выраженного перифокального отека.

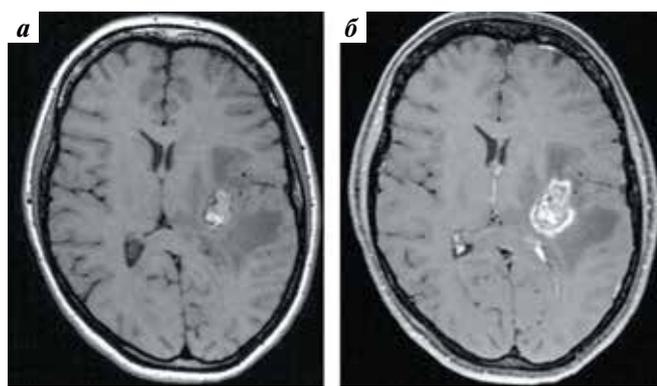


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки через 6 мес после проведенного радиохирургического лечения: T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции до введения контрастного препарата (а) и после введения (б). Кавернозная мальформация левой подкорковой области с признаками радионекроза

Fig. 3. Magnetic resonance images of the brain 6 months after radiosurgical treatment: T1-weighted images in the axial projection prior to contrast agent injection (a) and after contrast agent injection (b). Cavernous malformation of the left subcortical area with signs of radiation necrosis

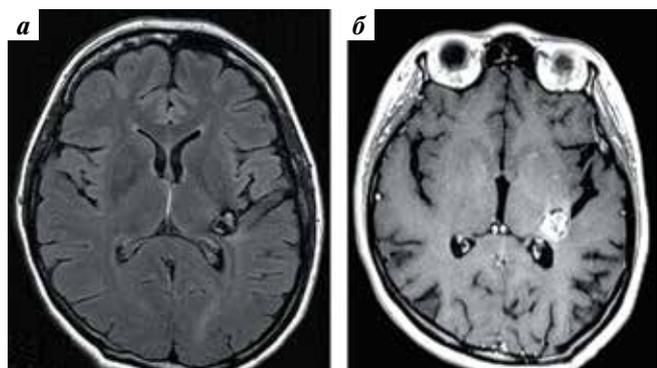


Рис. 4. Контрольные магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки через 5 мес после появления признаков радионекроза: режим T2-FLAIR без контрастного усиления (а) и T1 с контрастным усилением (б). Положительная динамика признаков лучевой токсичности

Fig. 4. Control magnetic resonance images of the brain in the axial projection 5 months after appearance of the signs of radiation necrosis: T2-FLAIR without contrast enhancement (a) and contrast-enhanced T1-weighted (b) images. Positive dynamics in the signs of radiation toxicity

На консультации врача-невролога Центра радиохирургии в неврологическом статусе определены патологические кистевые рефлексы справа. Координаторные пробы пациентка выполняла с атаксией справа, была снижена температурная чувствительность в дистальных отделах правых конечностей. Пациентке рекомендовано продолжить консервативную терапию (дексаметазон 12 мг/сут с постепенным уменьшением дозировки до полной отмены в течение 4 нед).

При контрольных МРТ-исследованиях, проведенных через 2 и 4 мес, отмечена положительная динамика в виде уменьшения перифокального отека, слабовыраженного уменьшения линейных размеров КМ, постлучевых изменений в перифокальном веществе головного мозга (рис. 4). В неврологическом статусе: патологические кистевые рефлексы положительны с 2 сторон. Координаторные пробы пациентка выполняла с легкой атаксией с 2 сторон. Наблюдалась гипестезия кожи спины с нижнегрудного уровня справа, правой ягодичной области, по передней поверхности правого бедра, передлатеральной поверхности правой голени, задневнутренней поверхности правого предплечья и плеча.

Пациентке рекомендованы наблюдение у врача-невролога по месту жительства, продолжение симптоматической терапии (витамины группы В, ангиопротекторы, ноотропные препараты), стимуляционная электронейромиография верхних и нижних конечностей, контрольная МРТ головного мозга через 6 мес.

Полный регресс перифокального отека и постлучевых изменений по данным МРТ зафиксирован через 10 мес после диагностики радиологических признаков лучевой токсичности.

Пациентка оставалась под наблюдением невролога 3,5 года с ежегодным МРТ-мониторингом. За это время наблюдался постепенный регресс неврологического дефицита с остаточными явлениями в виде стойкого онемения кожи правой стопы.

При контрольных МРТ головного мозга в период наблюдения также отмечена положительная динамика в виде уменьшения линейных размеров КМ, размеров и количества «каверн» с гиперинтенсивным содержанием, что указывает на переход КМ в тип III по классификации Zabramski (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом того, что в последние годы появляется все больше сообщений о широком применении лучевых методов лечения КМ, можно предположить, что чаще будут встречаться и осложнения, связанные с данным методом лечения.

В основе патофизиологии радионекроза лежат изменения сосудистых стенок кавернозной полости, а также повреждение клеток глии в облученных областях головного мозга, однако истинная причина развития данного осложнения является мультифакторной [11].

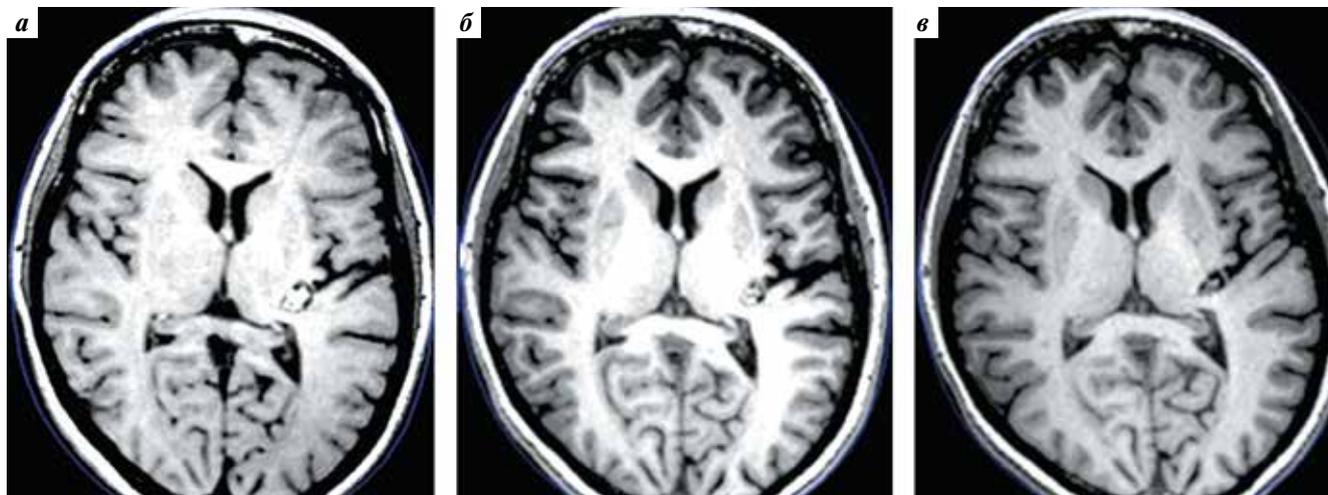


Рис. 5. Контрольные магнитно-резонансные томограммы головного мозга через 24 (а), 32 (б) и 42 (в) мес после проведенного радиохирургического лечения кавернозной мальформации базальных ядер левого полушария головного мозга

Fig. 5. Control magnetic resonance images of the brain 24 (a), 32 (b) and 42 (v) months after radiosurgical treatment of cavernous malformation of the basal ganglia of the left cerebral hemisphere

Прямую причинно-следственную связь формирования радиационного некроза с радиохирургическим воздействием установить трудно, однако выявлено множество факторов риска его развития. К ним относят объем облучаемого образования, назначенную дозу, размер фракции, объем интактной ткани облученного мозга [12, 13]. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний (атеросклероз, сахарный диабет) увеличивает риск развития постлучевых осложнений [14].

В настоящее время общепризнанной в диагностике типа КМ по магнитно-резонансным характеристикам является классификация J. M. Zabramski, согласно которой к I типу относят КМ с острым/подострым кровоизлиянием, ко II типу – КМ с кровоизлияниями различной степени давности, к III и IV типам – с кровоизлияниями в стадии регресса. Клинически значимыми считают КМ I и II типов. Следует отметить, что тип КМ имеет важное значение на момент проведения радиохирургического лечения. При наличии острого или подострого кровоизлияния (тип I по классификации Zabramski) в структуру КМ и окружающую паренхиму головного мозга проводить радиохирургическое лечение нецелесообразно, поскольку собственные границы КМ могут отчетливо не определяться, соответственно, риск появления постлучевых осложнений повышается за счет возможного облучения интактной ткани мозга. В связи с этим определяющее значение при МРТ головного мозга имеет T2-взвешенная последовательность, с помощью которой можно достоверно визуализировать гипоинтенсивный ободок, соответствующий отложениям гемосидерина (продукта распада гемоглобина). По данным литературы, при радиохирургическом лечении крайней мишенью для облучения должен быть внутренний край гемосидеринового ободка, что может существенно

снизить риск постлучевых осложнений и минимизировать воздействие на окружающие ткани мозга [15].

Основные осложнения стереотаксической радиохирουργии – развитие отека и радионекроза, которые могут протекать как бессимптомно, так и с клиническими проявлениями, при этом риск развития клинических постлучевых осложнений, по данным разных авторов, составляет 2,5–16 % [2].

Как отмечалось ранее, стереотаксическая радиохирουργия – альтернативный метод лечения КМ у пациентов с высоким хирургическим риском, но без прогрессирующего или стойкого неврологического дефицита, поэтому крайне важно сохранить стабильный соматический статус пациента и после лечения. Своевременное выявление лучевых осложнений позволит максимально снизить риск развития клинически проявляющихся лучевых некрозов. В связи с этим клиническое наблюдение и динамический МРТ-мониторинг после стереотаксической радиохирουργии представляются актуальной рекомендацией.

При своевременной диагностике радионекроза назначение комплексной консервативной терапии позволяет существенно снизить риск возникновения клинических проявлений.

Стоит отметить, что, несмотря на возникшие осложнения в послеоперационном периоде, представленный нами клинический случай демонстрирует эффективность стереотаксического радиохирургического лечения в виде уменьшения размеров кавернозной мальформации, изменения сигнальных характеристик и отсутствия повторных кровоизлияний в структуру образования в течение длительного периода наблюдения, что позволяет расценивать данные изменения как результат облитерации патологических сосудов в структуре КМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае обнаружения КМ выбор метода лечения требует мультидисциплинарного подхода и осуществляется индивидуально с учетом клинических проявлений и локализации патологического образования.

Обязательными условиями профилактики осложнений, связанных с применением радиохирургического лечения, являются выбор не только оптимальной

радиохирургической техники, но и сроков лучевого лечения, а также правильное определение дозы и границ образования.

Для своевременной диагностики осложнений необходимо регулярное динамическое наблюдение в объеме неврологического осмотра и нейровизуализации с рекомендуемым интервалами 3, 6, 12, 24 мес после лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shen C.C., Sun M., Yang M.Y. et al. Outcome of intracerebral cavernoma treated by Gamma Knife radiosurgery based on a double-blind assessment of treatment indication. *Radiat Oncol* 2021;16(1):164. DOI: 10.1186/s13014-021-01885-4
- Нейрорадиохирургия на гамма-ноже. Под ред. А.В. Голанова, В.В. Костюченко. М.: ИП Т.А. Алексеева, 2018. 958 с. *Neuroradiosurgery on a gamma knife*. Ed. by A.V. Golanov, V.V. Kostyuchenko. Moscow: IP T.A. Alekseeva, 2018. 958 p. (In Russ.).
- Лечение больных с кавернозными мальформациями центральной нервной системы. Клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России. М., 2014. Доступно по: <https://www.ruans.org/Text/Guidelines/cavernoma.pdf>
- Treatment of patients with cavernous malformations of the central nervous system. Clinical recommendations of the Association of Neurosurgeons of Russia. Moscow, 2014. (In Russ.). Available at: <https://www.ruans.org/Text/Guidelines/cavernoma.pdf>
- Del Curling O. Jr., Kelly D.L. Jr, Elster A.D., Craven T.E. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991;75(5):702–8. DOI: 10.3171/jns.1991.75.5.0702
- Robinson J.R., Awad I.A., Little J.R. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991;75(5):709–14. DOI: 10.3171/jns.1991.75.5.0709
- Attar A., Ugur H.C., Savas A. et al. Surgical treatment of intracranial cavernous angiomas. *J Clin Neurosci* 2001;8(3):235–9. DOI: 10.1054/jocn.2000.0787
- Lee C.C., Wang W.H., Yang H.C. et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebral cavernous malformation. *Sci Rep* 2019;9(1):19743. DOI: 10.1038/s41598-019-56119-1
- Liu K.D., Chung W.Y., Wu H.M. et al. Gamma knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):81–6. DOI: 10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0081
- Valk P.E., Dillon W.P. Radiation injury of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(1):45–62.
- Liao C., Visocchi M., Zhang W. et al. Management of cerebral radiation necrosis: a retrospective study of 12 patients. *Acta Neurochir Suppl* 2017;124:195–201. DOI: 10.1007/978-3-319-39546-3_30
- Nimjee S.M., Powers C.J., Bulsara K.R. Review of the literature on *de novo* formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Neurosurg Focus* 2006;21(1):e4. DOI: 10.3171/foc.2006.21.1.5
- Aboukais R., Estrade L., Devos P. et al. Gamma Knife radiosurgery of brainstem cavernous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016;94(6):397–403. DOI: 10.1159/000452844
- Rahmathulla G., Marko N.F., Weil R.J. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci* 2013;20(4):485–502. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.09.011
- Vellayappan B., Tan C.L., Yong C. et al. Diagnosis and management of radiation necrosis in patients with brain metastases. *Front Oncol* 2018;8:395. DOI: 10.3389/fonc.2018.00395
- Kim M.S., Pyo S.Y., Jeong Y.G. et al. Gamma knife surgery for intracranial cavernous hemangioma. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):102–6. DOI: 10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0102

Вклад авторов

Е.Н. Гиря: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
О.Л. Евдокимова, А.С. Токарев, В.Е. Сеницын: экспертная оценка и обработка материала;
А.А. Кочакова: обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.N. Girya: collection and processing of material, article writing;
O.L. Evdokimova, A.S. Tokarev, V.E. Sinityn: expert evaluation and processing of the material;
A.A. Kochakova: collection and processing of material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Гиря / E.N. Girya: <https://orcid.org/0000-0001-5875-1489>
О.Л. Евдокимова / O.L. Evdokimova: <https://orcid.org/0000-0001-8099-9544>
А.А. Кочакова / A.A. Kochakova: <https://orcid.org/0000-0002-7560-9246>
А.С. Токарев / A.S. Tokarev: <https://www.orcid.org/0000-0002-8415-5602>
В.Е. Сеницын / V.E. Sinityn: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без внешнего финансирования.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consents to the publication of her data.

Статья поступила: 05.05.2023. Принята к публикации: 16.07.2024. Опубликовано онлайн: 27.12.2024.

Article submitted: 05.05.2023. Accepted for publication: 16.07.2024. Published online: 27.12.2024.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЛИЦЕВОГО НЕРВА В ХИРУРГИИ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ШВАННОМ: ОПЫТ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ

В. В. Ковалев, М. С. Семенов, И. В. Цымбал, Е. В. Бриль, Л. Т. Лепсверидзе, К. О. Исаев

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Контакты: Владислав Викторович Ковалев sh4792@mail.ru

Введение. Большие вестибулярные шванномы в процессе роста способны не только изменять анатомию и структуру лицевого нерва, но и вовлекать его в состав собственной капсулы на значительном протяжении. Несмотря на развитие современных нейрохирургических методик и достижения в области микроскопии, часто в ходе выделения лицевого нерва не удается избежать нарушения его целостности, что сопряжено с развитием пареза лицевой мускулатуры в послеоперационном периоде. Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в хирургии вестибулярных шванном призвано решить следующие задачи: идентификация невралных структур, своевременное обнаружение признаков их поражения и предотвращение ятрогенного неврологического дефицита.

Цель работы – проанализировать результаты микрохирургического удаления вестибулярных шванном с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Материалы и методы. Проанализирована серия клинических наблюдений пациентов, перенесших микрохирургическое удаление спорадических вестибулярных шванном с использованием субокципитального ретросигмовидного трансмеатального доступа под контролем мультимодального интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Неврологическую оценку функции лицевого нерва проводили в раннем послеоперационном периоде и через 3 мес после хирургического лечения с применением шкалы Хауса–Бракманна.

Результаты. Собраны послеоперационные результаты хирургического лечения 11 пациентов. Согласно неврологической оценке в раннем послеоперационном периоде, в 5 случаях результат расценен как успешный, в 3 случаях – как удовлетворительный, в 3 случаях – как плохой (степень V по шкале Хауса–Бракманна). У всех пациентов применение методики прямой монополярной стимуляции позволило с высокой точностью идентифицировать расположение и траекторию лицевого нерва. В 2 случаях опухоль была удалена субтотально ввиду появления нейрофизиологических предикторов дисфункции лицевого нерва.

Заключение. Применение мультимодального нейрофизиологического мониторинга при удалении больших вестибулярных шванном способно сделать оперативное лечение более контролируемым и тем самым косвенно повлиять на функциональные исходы.

Ключевые слова: вестибулярная шваннома, лицевой нерв, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, прямая электростимуляция, спонтанная электромиография покоя, моторные вызванные потенциалы

Для цитирования: Ковалев В. В., Семенов М. С., Цымбал И. В. и др. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг лицевого нерва в хирургии вестибулярных шванном: опыт ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Нейрохирургия 2024;26(4):94–101.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-94-101>

Intraoperative neurophysiological monitoring of facial nerve in vestibular schwannoma surgery: experience of the Burnasian Federal Medical Biophysical Center

V.V. Kovalev, M.S. Semenov, I.V. Tsybal, E.V. Bril', L.T. Lepsveridze, K.O. Isaev

A.I. Burnasian Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

Contacts: Vladislav Viktorovich Kovalev sh4792@mail.ru

Background. Large vestibular schwannomas can not only change the anatomy and structure of the facial nerve in the process of growth, but also encapsulate it over a considerable length. Despite the development of modern neurosurgical techniques and achievements in the field of microscopy, it is often impossible to avoid damage to its integrity during the separation of the facial nerve, which is associated with the development of paresis of the facial muscles in the postoperative period. The use of intraoperative neurophysiological monitoring in surgery for vestibular schwannomas pursues the following tasks: identification of neural structures, timely detection of signs of their damage, and prevention of iatrogenic neurological deficit.

Aim. To analyze the results of microsurgical removal of vestibular schwannomas using intraoperative neurophysiological monitoring.

Materials and methods. A series of clinical cases of patients who underwent microsurgical removal of sporadic vestibular schwannomas using suboccipital retrosigmoid transmeatal access under the control of multimodal intraoperative neurophysiological monitoring is presented. Neurological assessment of the facial nerve function was carried out in the early postoperative period and 3 months after surgical treatment using the House–Brackmann scale.

Results. Postoperative results of surgical treatment were collected in 11 patients. According to the results of the neurological assessment in the early postoperative period, the result was regarded as successful in 5 cases, satisfactory in 3 cases, and poor in 3 cases (grade V on the House–Brackmann scale). The use of direct monopolar stimulation technique made it possible to identify the location and course of the facial nerve with high accuracy in all patients. In 2 cases, the tumor was resected subtotally due to the appearance of neurophysiological predictors of facial nerve dysfunction.

Conclusion. The use of multimodal neurophysiological monitoring when removing large vestibular schwannomas can make surgical treatment more controllable and thus indirectly affect functional outcomes.

Keywords: vestibular schwannoma, facial nerve, intraoperative neurophysiological monitoring, direct electrical stimulation, free-run electromyography, motor evoked potentials

For citation: Kovalev V.V., Semenov M.S., Tsybal I.V. et al. Intraoperative neurophysiological monitoring of facial nerve in vestibular schwannoma surgery: experience of the Burnasian Federal Medical Biophysical Center. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):94–101. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-94-101>

ВВЕДЕНИЕ

Большие вестибулярные шванномы в процессе роста способны не только изменять анатомию и структуру лицевого нерва, но и вовлекать его в состав собственной капсулы на значительном протяжении. Несмотря на развитие современных нейрохирургических методик и достижения в области микроскопии, часто в ходе выделения лицевого нерва не удается избежать нарушения его целостности.

Одним из распространенных осложнений микрохирургического удаления вестибулярных шванном является парез мимической мускулатуры. Большие по размеру опухоли (IV стадия по классификации Koos) ассоциированы с более высоким риском послеоперационной дисфункции лицевого нерва, а по данным R.J. Wiet и соавт. этот риск выше в 6 раз [1, 2]. Особое клиническое значение имеет усугубление пареза до IV степени по классификации Хауса–Бракманна, характеризующееся невозможностью полного смыкания века [3], что в совокупности с нарушением вегетативной иннервации слезной железы способно привести к изъязвлению роговицы и слепоте [4]. В работе M. Samii и соавт. показано, что повреждение ствола лицевого нерва в ходе операции встречается крайне редко, однако его видимая анатомическая целостность не всегда гарантирует отсутствие функциональных нарушений в послеоперационном периоде [5]. Данное

явление, вероятнее всего, связано с кумулятивным микроструктурным повреждением за счет длительного физического воздействия в ходе оперативного вмешательства (механическая тракция, вибрация, тепловое и направленное ультразвуковое воздействие).

Основные задачи интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОНМ) в хирургии вестибулярных шванном — лоцирование основного ствола лицевого нерва или его частей, контроль их функции в ходе операции, своевременное обнаружение признаков их поражения и предотвращение ятрогенного неврологического дефицита.

Цель работы — проанализировать результаты микрохирургического удаления вестибулярных шванном с применением ИОНМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работу были включены пациенты, перенесшие микрохирургическое удаление спорадических вестибулярных шванном с использованием субокципитального ретросигмовидного трансмеатального доступа под контролем ИОНМ в период с 2021 по 2022 г. в ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна.

Оценка функционального статуса. Оценку неврологического статуса проводили при поступлении в стационар, в раннем послеоперационном периоде, а также спустя 3 мес после лечения. Для оценки функции лицевого

нерва использовали шкалу Хауса–Бракманна (House–Brackmann Scale). Успешным считали результат 1–2 балла, удовлетворительным – 3 балла, к плохим исходам относили оценку 4–6 баллов. Сразу после экзтубации всем пациентам проводили скрининговое тестирование функции глотания с «трехглотковой пробой» в качестве маркера дисфункции нервов каудальной группы.

Нейровизуализация. Для оценки размеров опухоли использовали магнитно-резонансную томографию в режимах T1- и T2-взвешенных изображений, а также в режиме T1 после введения внутривенного контрастного препарата. Максимальный диаметр измеряли на аксиальных срезах на уровне мостомозжечкового угла. Также выполняли мультиспиральную компьютерную томографию для получения информации о взаимоотношении невралных структур и внутреннего слухового прохода, расположении его задней стенки по отношению к лабиринту, а также для оценки расположения луковицы яремной вены по высоте.

Нейрофизиология. Для проведения ИОНМ использовали модульную систему NIM-Eclipse NS (Medtronic, Ирландия). Запись моторных ответов осуществляли с мышц лица и туловища на стороне образования при помощи парных игольчатых электродов. Регистрацию электромиографии (ЭМГ) вели со следующих групп мышц: круговая мышца глаза (*m. orbicularis oculi* – VII n. *facialis*), круговая мышца рта (*m. orbicularis*



Рис. 1. Расположение электродов для регистрации спонтанной и стимуляционной электромиографии (ЭМГ): 1 – круговая мышца глаза (VII n. *facialis*); 2 – круговая мышца рта (VII n. *facialis*); 3 – жевательная мышца V n. *trigeminis*; 4 – трапецевидная мышца (XI n. *accessories*); 5 – небно-язычная мышца (IX n. *glossopharyngeus*); 6 – референтный электрод для стимуляционной ЭМГ

Fig. 1. Location of electrodes for recording free-running and triggered electromyography (EMG): 1 – *m. orbicularis oculi* (VII n. *facialis*); 2 – *m. orbicularis oris* (VII n. *facialis*); *m. masseter* (V n. *trigeminis*); 4 – *m. trapezius* (XI n. *accessories*); 5 – *m. palatoglossus* (IX n. *glossopharyngeus*); 6 – reference electrode for triggered EMG

oris – VII n. *facialis*), жевательная мышца (*m. masseter* – V n. *trigeminis*), верхний пучок трапецевидной мышцы (*m. trapezius* – XI n. *accessorius*), небно-язычная мышца (*m. palatoglossus* – IX n. *glossopharyngeus*) (рис. 1). Электроды для стимуляции моторной коры устанавливались в проекции прецентральной извилины в точках C3, C4/Cz (в соответствии с международной системой размещения электродов «10–20 %»). С целью первичной локализации лицевого нерва применяли преимущественно монополярную стимуляцию с частотой 3 Гц и шириной прямоугольного импульса 50–100 мкс. Для увеличения чувствительности метода обнаружения на начальных этапах устанавливали более высокую силу тока (0,5–0,7 мА), которую в последующем постепенно уменьшали до 0,1 мА. В тех случаях, когда регистрировались ответы с мышц, иннервируемых разными группами нервов (например, жевательной и мимической мускулатуры), также использовали биполярную стимуляцию со сходными параметрами, чтобы увеличить специфичность получаемых ответов (рис. 2). Весь ход операции сопровождался оценкой спонтанной активности. В случае регистрации повторяющихся нейротонических разрядов любые манипуляции прекращали, после чего хирургическую тактику корректировали.

Микрохирургия. Пациент располагался на операционном столе в положении “park bench”. Линейный кожный разрез проводили на 2,5 см медиальнее сосцевидного отростка. Трефинационное отверстие накладывали в области перехода поперечного синуса в сигмовидный. Средний размер костного лоскута составлял 2,5 × 3,5 см. Твердую мозговую оболочку вскрывали дугообразно, основанием к сосцевидному отростку. Края оболочки подшивали к окружающим тканям. Используя ретракцию мозжечка, проводили вскрытие мостомозжечковой цистерны, благодаря чему достигались достаточная релаксация мозжечка и обзор структур мостомозжечкового угла. Постоянную ретракцию шпатель не использовали. Визуализировав ткань опухоли, осуществляли регистрацию «базовой линии» для кортикобुльбарных моторных вызванных потенциалов (КБ-МВП), амплитуда которой в последующем выступала в качестве контроля (рис. 3). Затем проводили первичное лоцирование лицевого нерва методом прямой стимуляции, предполагая, что его проекции соответствует область максимального ответа с минимальной силой тока.

Инициацию удаления осуществляли путем микродиссекции ткани образования от каудальной группы черепно-мозговых нервов. При максимальном размере опухоли >3 см на следующем этапе первично проводили ее «дебалкинг», и после этого осуществляли доступ к интрамеатальной части опухоли путем сверления задней стенки внутреннего слухового прохода высокочастотным бором с алмазным наконечником (объем трепанации рассчитывали по размеру интраканаликулярной части

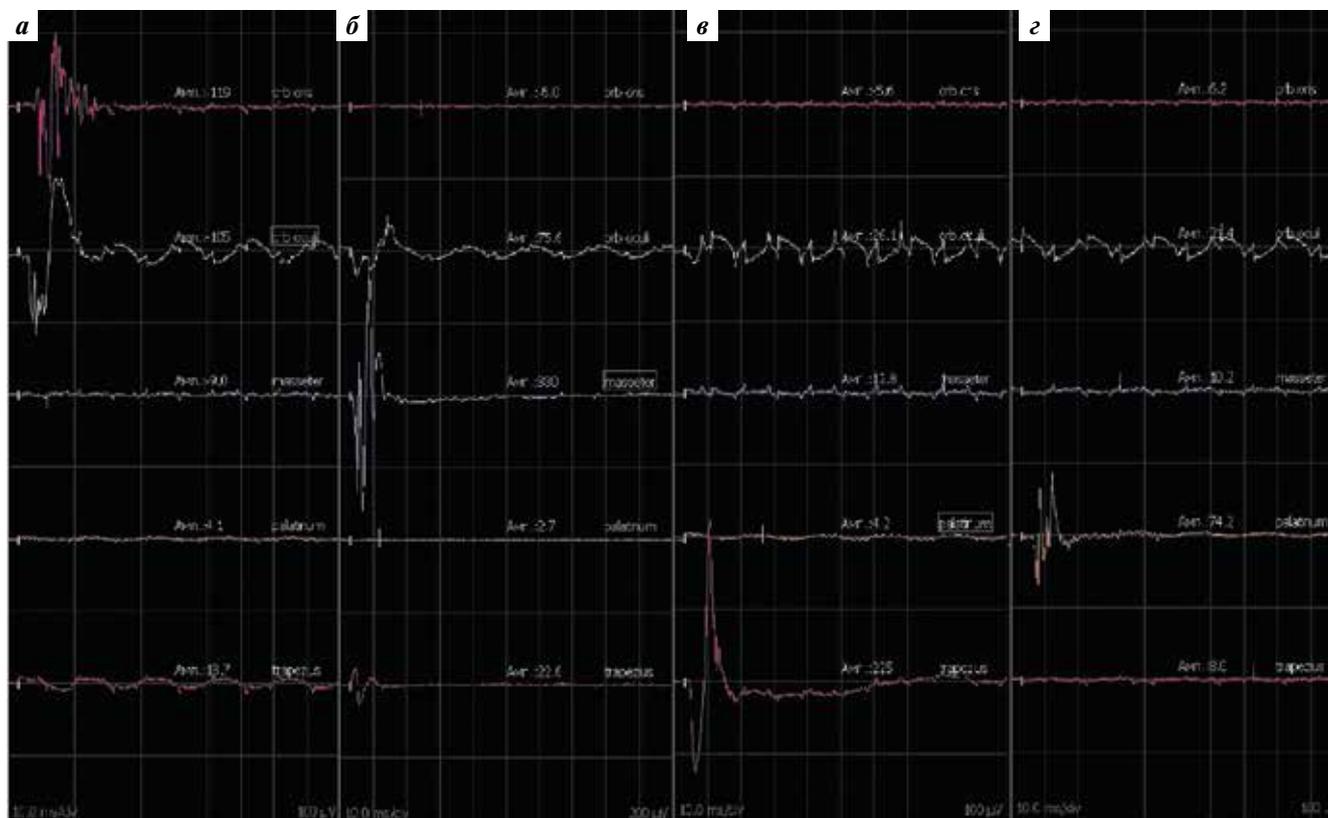


Рис. 2. Регистрация моторных ответов на осциллографе: а – круговая мышца рта и глаза (*VII n. facialis*); б – жевательная мышца (*V n. trigeminis*); в – трапецевидная мышца (*XI n. accessorius*); г – небно-язычная мышца (*IX n. glossopharyngeus*)

Fig. 2. Registration of compound muscle action potentials on an oscilloscope: а – *m. orbicularis oris et oculi (VII n. facialis)*; б – *m. masseter (V n. trigeminis)*; в – *m. trapezius (XI n. accessorius)*; г – *m. palatoglossus (IX n. glossopharyngeus)*

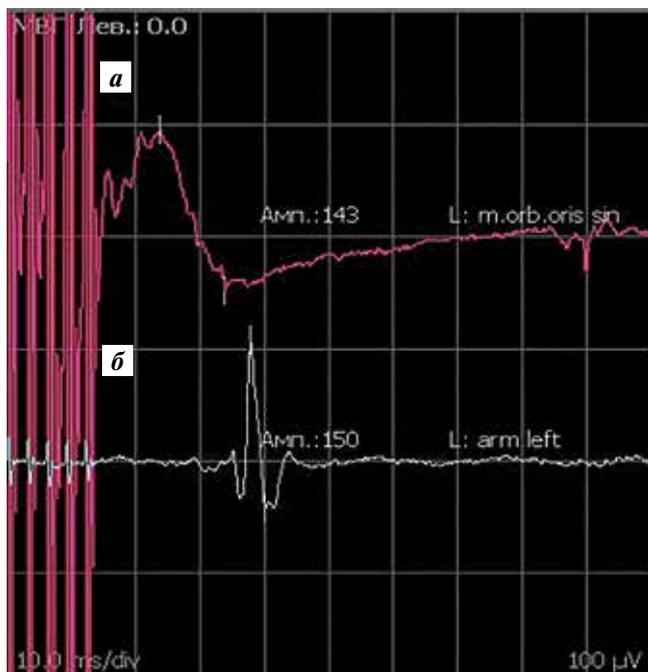


Рис. 3. Регистрация моторных вызванных потенциалов (МВП): а – кортикобульбарный МВП; б – кортикоспинальный МВП

Fig. 3. Registration of motor evoked potentials (MEP): а – corticobulbar; б – corticospinal

опухоли). Определяли место начала роста образования, после чего проводили его отделение от лицевого и кохлеарного нервов и поэтапное удаление в сторону ствола головного мозга. Удаление осуществляли с использованием микроинструментов и ультразвукового деструктора-аспиратора. Диссекцию опухоли в непосредственной близости от лицевого нерва выполняли с использованием пуговчатого монополярного зонда для возможности непрерывного нейрофизиологического мониторинга. При опухоли размером <3 см удаление начинали сразу с интракратальной части, в тех случаях, когда это было технически возможно.

На заключительном этапе, когда опухоль была удалена и нерв полностью визуализирован в поле операционного доступа, для прогнозирования неврологического дефицита проводили стимуляцию его проксимальной порции в области выхода из ствола головного мозга и дистальной порции – в проекции отверстия внутреннего слухового прохода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2021 по 2022 г. в отделении нейрохирургии ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна прооперированы 11 пациентов с диагнозом вестибулярной шванномы: 4 мужчин и 7 женщин. Средний возраст

пациентов составил 58 лет (минимальный — 31 год, максимальный — 65 лет).

В 73 % случаев опухоль была расположена справа. Средний диаметр образования — 32 мм, средняя протяженность интраканаликулярной части — 11 мм. Два пациента ранее перенесли микрохирургическое лечение и обратились по поводу рецидива (спустя 3 и 9 лет соответственно), причем 1 из них также прошел курс дистанционной лучевой терапии на аппарате «Кибернож» после субтотального удаления образования.

Все пациенты были прооперированы через субокципитальный ретросигмовидный трансмеатальный доступ. В 2 случаях опухоль была удалена субтотально ввиду технической невозможности безопасного отделения капсулы опухоли от лицевого нерва.

По результатам неврологической оценки к моменту выписки из стационара у 5 пациентов результат считали успешным (I—II степень по шкале Хауса—Бракманна), однако у 1 из них спустя 2 нед после выписки отмечено нарастание прозопаеза до III степени, который сохранялся к 3-му месяцу после хирургического лечения. У 3 пациентов к моменту выписки наблюдался прозопаез IV степени, однако у 2 из них, напротив, отмечалось постепенное восстановление функции мимической мускулатуры до III степени. У оставшихся 3 пациентов результат был расценен как неудовлетворительный по причине выраженного нарушения функции лицевой мускулатуры, что было интерпретировано как степень V по шкале Хауса—Бракманна.

По результатам скрининговой оценки функции глотания с «трехглотковой пробой» ни у одного из пациентов не было обнаружено убедительных признаков дисфагии, тем не менее у 2 пациентов наблюдалась легкая дизартрия, регрессировавшая в период госпитализации.

У всех пациентов применение методики прямой монополярной стимуляции позволило с высокой точностью идентифицировать расположение лицевого нерва даже в тех случаях, когда его структура и анатомия были значительно изменены.

По данным ИОНМ у 6 пациентов в ходе оперативного вмешательства отмечалось увеличение порога стимуляции (от 0,1 до 0,5 мА), причем в 2 случаях это послужило поводом к ограничению объема резекции (оставлена капсула опухоли).

ОБСУЖДЕНИЕ

ИОНМ. Первое упоминание о применении ИОНМ в хирургии вестибулярных шванном относится к 1979 г. [6]. Наиболее старой методикой является спонтанная ЭМГ покоя с оценкой прямой электростимуляции [6, 7]. В течение последних 15 лет она была дополнена техникой оценки КБ-МВП [8].

Проведение ИОНМ в любом объеме требует соответствующей предоперационной подготовки,

связанной с планированием анестезиологического пособия. Так, например, использование миорелаксантов длительного действия ввиду их естественных фармакологических эффектов нежелательно [7]. Предпочтительно применение миорелаксантов с ультракоротким действием. Кроме того, предполагается, что ингаляционные анестетики оказывают дозозависимый негативный эффект на КБ-МВП. При невозможности отказаться от последних их доза не должна превышать 0,4 Мас [9].

В идеальной ситуации ИОНМ позволяет решить 3 основные задачи:

- 1) идентификация лицевого нерва и траектории его прохождения в поле операционного доступа;
- 2) интраоперационная оценка функции лицевого нерва;
- 3) выявление потенциально опасных хирургических маневров, способных привести к дисфункции лицевого нерва.

Прямая электростимуляция. Протоколы проведения интраоперационной ЭМГ крайне вариабельны ввиду отсутствия четкой стандартизации данного метода. В литературе представлено множество модификаций методики прямой электростимуляции (прямая моно- и биполярная стимуляция, с постоянной величиной напряжения или постоянной силой тока, с частотой 1–30 Гц, длительностью прямоугольного импульса 50–200 мкс), однако нет данных о значительном превосходстве какой-либо одной из них над всеми другими [6, 7, 10].

Одним из важных параметров, которым часто пренебрегают при описании методики в литературе, является длительность стимула. Она способна оказывать значительное влияние на порог возбудимости и может варьировать от 25 до 1000 мкс. Часто на начальных этапах диссекции опухоли не удается получить ответ на стимул величиной 0,1 мА, однако в ряде случаев увеличение длительности прямоугольного импульса уже до 100 мкс позволяет получить ответ на стимуляцию даже с минимальной силой тока [11].

Для оценки функции лицевого нерва наибольшее значение имеет динамика амплитуды моторного ответа и минимального порога стимуляции. Ухудшение амплитудных характеристик и увеличение порога стимуляции следует рассматривать в качестве предиктора негативного исхода. Другой важный параметр — отношение амплитуд ответа, полученного на стимуляцию дистальной и проксимальной порций лицевого нерва (процент «выпадения» = дистальный ответ/проксимальный ответ × 100). В работе W.R. Schmitt и соавт. на основании наблюдения за 267 пациентами, перенесшими микрохирургическое лечение вестибулярных шванном, показано, что минимальный порог стимуляции являлся менее чувствительным предиктором послеоперационной дисфункции в сравнении с оценкой процента «выпадения» [11]. Несмотря на преимущества оценки указанного выше параметра, его прикладное

значение все же не так велико, поскольку в большинстве случаев доступ одновременно как к дистальной, так и к проксимальной порции лицевого нерва является лишь на заключительных этапах оперативного лечения, когда основная часть опухоли уже удалена.

Спонтанная ЭМГ покоя. В 1986 г. R.L. Prass и H. Luders опубликовали первое описание применения спонтанной ЭМГ покоя для контроля функции лицевого нерва в хирургии вестибулярных шванном [12]. Они описали и классифицировали нейротонические разряды, зарегистрированные во время операции, выделив неповторяющиеся (burst) и повторяющиеся (train) паттерны. Появление последних, по их мнению, наблюдалось в момент латерально-медиальной тракции и ассоциировалось с повреждением невралных структур [13].

Использование осциллографов позволило более детально изучить характеристики спонтанных нейротонических разрядов. Так, был выделен A-train-паттерн, являющийся наиболее патогномичным для невралного повреждения. Он представляет собой серию одинаковых по геометрии монофазных (≥ 4) или трехфазных разрядов низкой амплитуды (от 100 до 200 мкВ) с высокой межпиковой частотой. Продолжительность серии обычно сравнительно короткая и может варьировать от миллисекунд до нескольких секунд. Дополнительной характеристикой данного паттерна является его внезапное начало и прекращение [14].

Регистрация КБ-МВП. КБ-МВП регистрируются в ответ на электрическую стимуляцию первичной двигательной коры и отражают состояние пирамидной системы. Преимуществом данной методики является ее способность оценивать функцию лицевого нерва, прежде чем он будет визуализирован в поле операционного доступа. По причине полисинаптической кортиконуклеарного тракта для стимуляции моторной коры используют не одиночные стимулы, а серии из нескольких импульсов длительностью 200–500 мкс (обычно серия из 5 импульсов (train of five)) высокой частоты (333, 500, 1000 Гц) [8, 15, 16].

Несмотря на широкое применение, методика регистрации КБ-МВП также не является четко стандартизированной и не лишена недостатков. С одной стороны, снижение амплитуды ответов в ходе оперативного вмешательства указывает на ухудшение проведения вдоль кортиконуклеарного тракта, с другой стороны, это не может быть основанием для однозначных выводов об интраоперационном повреждении лицевого нерва, поскольку на амплитуду ответа способны оказывать влияние различные факторы, такие как степень релаксации пациента, а развитие пневмоцефалии способно и вовсе изолировать кору для стимуляции, сделав регистрацию КБ-МВП невозможной.

Ряд авторов также указывают на еще один менее очевидный недостаток методики, связанный с длительностью артефакта стимула. Принимая во внимание сравнительно короткую латентность при регистра-

ции потенциалов с мимической мускулатуры (около 12 мс), часто наблюдается наложение первого пика регистрируемого ответа и последнего импульса серии из 5 стимулов частотой 333 Гц ($1000/333 = 3,003$ мс; $3 \text{ мс} \times 4$ (импульса) + $0,5 \text{ мс} = 12,5 \text{ мс}$ – длительность артефакта стимула) [17]. Кроме того, близкое расположение стимулирующих и регистрирующих электродов также создает ряд технических трудностей за счет «шунтирования» электрического тока и активации периферической части лицевого нерва. В настоящее время для дифференциации центрального и периферического ответов все чаще используют методику, когда после серии из 5 импульсов через 40–90 мс подается дополнительный одиночный импульс [16].

Собственный опыт. Отделение нейрохирургии ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в его настоящем составе было сформировано только в 2018 г., в силу чего на момент первых попыток внедрения в практику ИОНМ отсутствовал как достаточный опыт, так и четкое понимание сильных и слабых сторон различных нейрофизиологических модальностей. На первых этапах освоения методики проведение ИОНМ в основном сводилось к прямой стимуляции с целью первичной идентификации лицевого нерва и траектории его прохождения. Несмотря на распространенное мнение о преимуществах биполярных зондов с более фокусированным электрическим полем, в своей работе мы чаще отдавали предпочтение монополярной методике, так как обычно не наблюдали явного превосходства первой над последней. Кроме того, структура монополярного пуговчатого зонда отлично подходила для деликатной диссекции опухоли, таким образом, дополнительно позволяя проводить непрерывное мониторингирование в ходе отделения опухоли от невралных структур. По мере накопления опыта и знакомства с литературой мы стали больше обращать внимание на спонтанную ЭМГ покоя, поскольку одно из главных свойств прямой стимуляции, а именно ее дискретность во времени, обычно не позволяло своевременно информировать хирурга о тракции, а следовательно, предупреждать избыточную хирургическую агрессию. На сегодняшний день мы также активно используем методику КБ-МВП. В ряде случаев регистрация КБ-МВП может помочь избежать ложноположительного прогностического значения (false positive predictive value), однако чаще регистрация КБ-МВП сопряжена с техническими трудностями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании накопленного опыта мы полагаем, что применение мультимодального ИОНМ при удалении больших вестибулярных шванном (≥ 30 мм, T3a по классификации Samii, grade 4 по классификации Koos) позволило сделать оперативное лечение более контролируемым и тем самым косвенно повлияло на функциональные исходы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anderson D.E., Leonetti J., Wind J.J. et al. Resection of large vestibular schwannomas: facial nerve preservation in the context of surgical approach and patient-assessed outcome. *J Neurosurg* 2005;102(4):643–9. DOI: 10.3171/jns.2005.102.4.0643
- Wiet R.J., Mamikoglu B., Odom L., Hoistad D.L. Long-term results of the first 500 cases of acoustic neuroma surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(6):645–51. DOI: 10.1177/019459980112400609
- House J.W., Brackmann D.E. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93(2):146–7. DOI: 10.1177/019459988509300202
- Rahman I., Sadiq S.A. Ophthalmic management of facial nerve palsy: a review. *Surv Ophthalmol* 2007;52(2):121–44. DOI: 10.1016/j.survophthal.2006.12.009
- Samii M., Gerganov V.M., Samii A. Functional outcome after complete surgical removal of giant vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2010;112(4):860–7. DOI: 10.3171/2009.7.JNS0989
- Delgado T.E., Bucheit W.A., Rosenholtz H.R., Chrissian S. Intraoperative monitoring of facial muscle evoked responses obtained by intracranial stimulation of the facial nerve. *Neurosurgery* 1979;4(5):418–21. DOI: 10.1227/00006123-197905000-00007
- Moller A.R., Jannetta P.J. Preservation of facial function during removal of acoustic neuromas. Use of monopolar constant-voltage stimulation and EMG. *J Neurosurg* 1984;61(4):757–60. DOI: 10.3171/jns.1984.61.4.0757
- Akagami R., Dong C.C.J., Westerberg B.D. Localized transcranial electrical motor evoked potentials for monitoring cranial nerves in cranial base surgery. *Neurosurgery* 2005;57(1 Suppl):78–85. DOI: 10.1227/01.neu.0000163486.93702.95
- Morota N., Deletis V., Constantini S. et al. The role of motor evoked potentials during surgery for intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurgery* 1997;41(6):1327–36. DOI: 10.1097/00006123-199712000-00017
- Kartush J.M., Niparko J.K., Bledsoe S.C. et al. Intraoperative facial nerve monitoring: a comparison of stimulating electrodes. *Laryngoscope* 1985;95(12):1536–40. DOI: 10.1288/00005537-198512000-00015.
- Schmitt W.R., Daube J.R., Carlson M.L. et al. Use of supramaximal stimulation to predict facial nerve outcomes following vestibular schwannoma microsurgery: results from a decade of experience. *J Neurosurg* 2013;118(1):206–12. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12915.
- Prass R.L., Luders H. Acoustic (loudspeaker) facial electromyographic monitoring: Part I. Evoked electromyographic activity during acoustic neuroma resection. *Neurosurgery* 1986;19(3):392–400. DOI: 10.1097/00006123-198609000-00010
- Prass R.L., Kinney S.E., Hardy Jr. R.W. et al. Acoustic (loudspeaker) facial EMG monitoring: II. Use of evoked EMG activity during acoustic neuroma resection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97(6):541–51. DOI: 10.1177/019459988709700605
- Prell J., Rächinger J., Scheller C. et al. A Real-time monitoring system for the facial nerve. *Neurosurgery* 2010;66(6):1064–73. DOI: 10.1227/01.neu.0000369605.79765.3e
- Matthies C., Raslan F., Schweitzer T. et al. Facial motor evoked potentials in cerebellopontine angle surgery: technique, pitfalls and predictive value. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(10):872–9. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.06.011
- Лаптева К.Н., Суфианов Р.А., Огурцова А.А. и др. Кортико-бульбарные моторные вызванные потенциалы в хирургии объемных образований ствола головного мозга и четвертого желудочка (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова* 2022;14(4):117–21. DOI: 10.56618/20712693_2022_14_4_117
- Лаптева К.Н., Суфианов Р.А., Огурцова А.А. et al. Corticobulbar motor evoked potentials in brainstem and 4th ventricle surgery (a case report and literature review). *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. prof. A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal n. a. Professor A.L. Polenov* 2022;14(4):117–21. DOI: 10.56618/20712693_2022_14_4_117
- Prell J., Strauss C., Plontke S.K. et al. [Intraoperative monitoring of the facial nerve Vestibular schwannoma surgery (In German)]. *HNO* 2017;65(5):404–12. DOI: 10.1007/s00106-017-0340-1

Вклад авторов

В.В. Ковалев: разработка концепции и дизайна исследования, монтаж и проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 М.С. Семенов: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургического этапа лечения пациентов, редактирование, утверждение итогового варианта статьи;
 И.В. Цымбал: выполнение хирургического этапа лечения, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 Е.В. Бриль: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, утверждение итогового варианта статьи;
 Л.Т. Лепсверидзе: выполнение хирургического этапа лечения пациентов, редактирование текста статьи;
 К.О. Исаев: обеспечение анестезиологического пособия, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

V.V. Kovalev: development of the concept and design of the study, installation and conduct of intraoperative neurophysiological monitoring, collection and processing of materials, analysis of the data obtained, article writing;
 M.S. Semenov: development of the concept and design of the study, performing the surgical stage of treatment, editing of the article, approval of the final version of the article;
 I.V. Tsybal: performing the surgical stage of treatment, collecting and processing materials, analysis of the data obtained, article writing;
 E.V. Bril': development of the concept and design of the study, editing of the article, approval of the final version of the article;
 L.T. Lepsveridze: performing the surgical stage of treatment, editing of the article;
 K.O. Isaev: providing anesthesiological aids, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Ковалев / V.V. Kovalev: <https://orcid.org/0009-0007-0458-2596>

М.С. Семенов / M.S. Semenov: <https://orcid.org/0000-0001-9810-9300>

И.В. Цымбал / I.V. Tsymbal: <https://orcid.org/0009-0004-4876-1551>

Е.В. Бриль / E.V. Bril': <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Л.Т. Лепсверидзе / L.T. Lepsveridze: <https://orcid.org/0000-0003-2692-6277>

К.О. Исаев / K.O. Isaev: <https://orcid.org/0000-0002-6265-2608>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Финансирование работы (в частности закупка расходного материала: монополярные и биполярные стимуляторы, парные игольчатые электроды, вкручивающиеся электроды, заземление) осуществлялось за счет средств, выделенных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи на отделение нейрохирургии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Funding. Funding (in particular, the purchase of consumables: monopolar and bipolar stimulants, paired needle electrodes, screw-in electrodes, grounding) at the expense of funds allocated for the provision of high-tech medical care to the Department of Neurosurgery of the A.I. Burnasian Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the A.I. Burnasian Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency. All patients gave written informed consent to participate in the study and to publications of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-102-109>

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ НЕЙРОМОНИТОРИНГ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ

В.А. Лукьянчиков^{1,2}, С.М. Чупаленков³¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;²ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;³ФГБУЗ «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115409 Москва, ул. Москворечье, 16**Контакты:** Сергей Михайлович Чупаленков Chupalenkovsm@gmail.com

Пациенты со стенозом сонных артерий входят в группу высокого риска развития ишемического инсульта. Каротидная эндартерэктомия – метод выбора хирургической профилактики ишемического инсульта у пациентов с симптомным и бессимптомным стенозом каротидных артерий. Такие этапы каротидной эндартерэктомии, как выделение, пережатие артерий и установка временного интраваскулярного шунта, могут сопровождаться ишемическими осложнениями вследствие эмболии и недостаточного коллатерального кровообращения. Мультиmodalный интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, включающий церебральную оксиметрию, регистрацию соматосенсорных и моторных вызванных потенциалов, электроэнцефалографию и транскраниальную доплерографию, позволяет проводить прямой и косвенный мониторинг церебральной перфузии на протяжении всей операции и может быть использован для прогнозирования исходов хирургического лечения. Мультиmodalный подход к проведению интраоперационного нейрофизиологического мониторинга является наиболее чувствительным и специфичным для прогнозирования и минимизации послеоперационного неврологического дефицита.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, церебральная оксиметрия, электроэнцефалография, соматосенсорные вызванные потенциалы, моторные вызванные потенциалы, транскраниальная доплерография, ишемический инсульт, нейрофизиология, нейромониторинг

Для цитирования: Лукьянчиков В.А., Чупаленков С.М. Мультиmodalный нейромониторинг при каротидной эндартерэктомии. Нейрохирургия 2024;26(4):102–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-102-109>

Multimodal monitoring in carotid endarterectomy

V.A. Lukyanchikov^{1,2}, S.M. Chupalenkov³¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia;²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;³Clinical Hospital No. 85, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 16 Moskvorechye St., Moscow 115409, Russia**Contacts:** Sergey Mikhailovich Chupalenkov Chupalenkovsm@gmail.com

Patients with carotid artery stenosis have high risk of ischemic stroke. Carotid endarterectomy is the method of choice for ischemic stroke prevention in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. Such stages of carotid endarterectomy as selection, artery clamping, and placement of a temporary intraluminal shunt can be accompanied by ischemic complications due to embolism and insufficient collateral blood flow. Multimodal intraoperative neurophysiological monitoring consisting of cerebral oximetry, somatosensory and motor evoked potentials monitoring, electroencephalography, and transcranial Doppler ultrasound allows to perform direct and indirect monitoring of cerebral perfusion during the whole surgery and can be used for prediction of surgical outcomes. Multimodal approach to intraoperative neurophysiological monitoring is the most sensitive and specific approach for predicting and minimizing postoperative neurologic deficit.

Keywords: carotid endarterectomy, cerebral oximetry, electroencephalography, somatosensory evoked potentials, motor evoked potentials, transcranial Doppler ultrasound, ischemic stroke, neurophysiology, neuromonitoring

For citation: Lukyanchikov V.A., Chupalenkov S.M. Multimodal monitoring in carotid endarterectomy. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):102–9. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-102-109>

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт остается одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире. В России ежегодно фиксируют около 500 тыс. инсультов, более 80 % из которых обусловлены нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу [1, 2]. Показатели заболеваемости в настоящее время демонстрируют тенденцию к росту, поскольку распространенность инсульта и смертность от него увеличились на 19,3 и 5,3 % соответственно [3]. Современные статистические исследования показывают рост заболеваемости в возрастных группах старше 50 лет, особенно у пожилых женщин старше 75 лет, у которых вероятность инсульта более чем на 50 % выше, чем у мужчин той же возрастной группы. Однако инсульт может поражать и людей молодого возраста [3]. Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ), предложенная в 50-х годах прошлого столетия, является операцией выбора для хирургической профилактики ишемического инсульта у пациентов с симптомным и бессимптомным стенозом внутренних сонных артерий (ВСА). Тем не менее эта операция также имеет определенные риски интраоперационных и послеоперационных осложнений. По данным некоторых исследований, послеоперационный инсульт, инфаркт миокарда или летальный исход в 30-дневный период после КЭЭ могут возникнуть у 3,0–3,4 % пациентов [4–6]. Послеоперационный ишемический инсульт может быть связан с эмболией из атеросклеротической бляшки на этапе выделения артерий, снятия зажимов и пуска кровотока, а также с длительным пережатием ВСА [6].

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОНМ) включает регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), моторных вызванных потенциалов (МВП), церебральную оксиметрию, электроэнцефалографию (ЭЭГ), транскраниальную доплерографию (ТКДГ), которые могут использоваться как независимо, так и в сочетании друг с другом для надлежащего мониторинга церебральной перфузии и неврологической функции на всех этапах КЭЭ [7]. Также ИОНМ полезен для определения необходимости временного селективного шунтирования [7].

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

Согласно современным рекомендациям по лечению пациентов со стенозом ВСА выполнение КЭЭ необходимо пациентам с симптомным течением заболевания, перенесшим одну или несколько транзиторных ишемических атак или ишемический инсульт и имеющим выраженную степень стеноза ВСА (>70 % при методе измерения, использованном в исследова-

нии ECST (European Carotid Surgery Trial), >50 % при методе измерения, использованном в исследовании NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [1, 8]. Однако у части пациентов заболевание протекает бессимптомно и часто выявляется в ходе диагностического поиска: для таких пациентов КЭЭ рекомендована только в том случае, если у них обнаружен стеноз высокой степени (>80 % – ECST, >60 % – NASCET; преимущественно мужчины не старше 75 лет, ожидаемая продолжительность жизни – не менее 5 лет) [1, 8].

ВРЕМЕННОЕ ПЕРЕЖАТИЕ СОННОЙ АРТЕРИИ

Временные зажимы накладывают по порядку на внутреннюю, общую и наружную сонные артерии. В случае выявления ишемии по данным ИОНМ после наложения зажима возможна установка временного внутрипросветного шунта. Критериями наложения временного шунта в настоящий момент являются снижение локальной скорости кровотока в средней мозговой артерии более чем на 60 % от исходной по данным ТКДГ, снижение ССВП более 50 % от исходных показателей по данным ЭЭГ, снижение показателей церебральной оксигенации (saturation of cerebral tissue with O_2 , $SctO_2$) на 55 % и более по данным церебральной оксиметрии и возникновение неврологического дефицита при использовании регионарной анестезии (РА) [8].

Хирурга уведомляют о значимых изменениях показателей во время непрерывного мониторинга, а также о любых изменениях после установки временных зажимов. Изменения следует сравнить с исходным уровнем, зарегистрированным до пережатия, чтобы определить необходимость внутрипросветного шунтирования. Пережатие артерий вызывает изменения в сигналах ССВП, МВП и ЭЭГ [9]. Согласно данным, представленным в рекомендациях Американского общества нейрофизиологического мониторинга (ASNM), примерно 69 % изменений сигнала после пережатия происходят в течение 20 с. После наложения зажима 80 % изменений происходят менее чем за 1 мин, а 99 % любых возможных изменений происходят в течение 2 мин [10].

МЕТОД АНЕСТЕЗИИ

Наиболее надежным мониторингом церебральной ишемии является прямая и непрерывная оценка когнитивной и моторной функций у бодрствующего пациента, когда возможно определение чувствительности мозга даже к очень короткому периоду церебральной ишемии и гипоксии [11, 12]. Блокада поверхностного

шейного сплетения с блокадой глубокого шейного сплетения или без нее является распространенным методом РА во время КЭЭ. Оценка нейрокогнитивной функции во время операции включает определение нейropsychологического статуса, оценку ориентации в месте и времени, речевой функции, мышечной силы и чувствительности. Преимуществом РА является возможность оценки двигательной функции методом «игрушки-пищалки», когда в контралатеральную кисть пациента помещают резиновую игрушку. В ходе операции пациент сжимает игрушку в руке, тем самым вызывая звуковой сигнал. Исчезновение звукового сигнала может свидетельствовать о возникновении ишемии коры головного мозга на стороне операции, что может потребовать установки временного внутрипросветного шунта [13, 14]. Данный метод также используют для невербальной связи с пациентом [13].

Потенциальные недостатки РА включают возбуждение или стресс у пациентов, обструкцию дыхательных путей и повреждение близлежащих структур во время блокады шейного сплетения, а также осложнения, связанные с блокадой близлежащих крупных нервных стволов на стороне анестезии — блуждающего, диафрагмального, симпатического. Например, по данным международного многоцентрового рандомизированного исследования GALA, сравнивающего общую анестезию (ОА) с местной при операциях на сонных артериях, у 4,4 % пациентов, оперированных с использованием РА, произошла травматизация шейного сплетения при инъекции анестетика [12]. Важно отметить, что в этом исследовании не удалось выявить различий в результатах (включая качество жизни, продолжительность пребывания в стационаре, возникновение инсульта, инфаркта миокарда и смерть) между группами пациентов, оперированных с использованием РА (4,5 %) и ОА (4,8 %) [12]. Однако исследование показало, что в группе РА частота использования внутрипросветного шунта меньше, чем в группе ОА (14 % против 43 %) [12].

В целом основными преимуществами прямого нейрокогнитивного мониторинга у бодрствующих пациентов являются его специфичность и чувствительность. Тем не менее имеющиеся данные, касающиеся результатов лечения пациентов, не свидетельствуют о превосходстве РА над ОА.

Для обеспечения оптимальной анестезии при мультимодальном ИОНМ рекомендуется использовать ОА по протоколу тотальной внутривенной анестезии. Это обеспечивает снижение количества артефактов и влияния анестезии на корковые ССВП, МВП и ЭЭГ, что позволяет провести более качественный мониторинг [9].

СОМАТОСЕНСОРНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Соматосенсорный вызванный потенциал измеряет корковый ответ на периферическую стимуляцию

через соматосенсорные пути, что позволяет, в отличие от ЭЭГ, отслеживать неврологическую функцию более глубоких структур мозга.

При регистрации ССВП с верхних конечностей поверхностные электроды размещают на запястье с целью стимуляции срединного нерва, а при регистрации ССВП с нижних конечностей — на медиальной лодыжке с целью стимуляции большеберцового нерва. Ширина импульса стимуляции должна быть 0,2–0,3 мс, частота повторения — 2,79–4,79 Гц, сила — 25–30 мА для срединного нерва и 45–100 мА — для большеберцового нерва [15].

Перед хирургическим разрезом следует сделать базовую запись с целью сравнения и обеспечения оптимальной интенсивности стимуляции. Мониторинг ССВП следует выполнять непрерывно на протяжении всей операции. Критические периоды для мониторинга ССВП включают период перед разрезом, перед пережатием ВСА, после установки временного шунта (если шунтирование необходимо) и снятия зажима с ВСА [16]. Общими критериями для сигналов тревоги при использовании ССВП (N20/P30) являются снижение амплитуды на 50 % и более или возрастание латентности на 10 % и более от исходных значений [6, 9].

По данным метаанализа, проведенного E.L. Nwachuku и соавт., включившего ретроспективные и проспективные когортные исследования, чувствительность и специфичность ССВП при КЭЭ составили 58 и 91 % соответственно [17].

Регистрация ССВП охватывает только сенсорные пути, а остальная часть нервной системы не мониторируется. В исследовании P.D. Thirumala и соавт. максимальная чувствительность и специфичность нейромониторинга были получены при мультимодальном мониторинге с одновременным использованием ЭЭГ и ССВП и составили 50 и 93,95 % соответственно [18].

ТРАНСКРАНИАЛЬНЫЕ МОТОРНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ

Транскраниальная электростимуляция — метод получения МВП при стимуляции моторной зоны коры головного мозга и двигательных проводников, включающих пирамидный тракт в целом, область внутренней капсулы.

В ходе операции регистрацию МВП проводят с целью оценки состояния кортикоспинального тракта, что необходимо для прогнозирования возможного появления неврологического дефицита в послеоперационном периоде [19]. При нарушении функции пирамидного тракта или моторной коры головного мозга вследствие ишемии снижается амплитуда МВП, что является предупреждающим сигналом для хирурга. В настоящее время критерием опасности при мониторинге МВП является падение амплитуды на 50 % и более от базовой линии [20].

Поскольку данная методика основана на регистрации суммарного потенциала действия мышц, интраоперационное введение миорелаксантов может исказить или заблокировать МВП. Кроме того, суммарный потенциал действия мышц зависит и от возбудимости α -мотонейрона, которая может уменьшаться под воздействием анестетиков, что также влияет на качество получения ответа.

Недостатком метода также является то, что стимуляция глубинных структур не позволяет выявить ишемические изменения коры головного мозга. При проведении транскраниальной электростимуляции не регистрируются транзиторные ишемические изменения, которые могут привести к развитию ишемического инсульта и грубому неврологическому дефициту в послеоперационном периоде.

Некоторые авторы рекомендуют использовать метод транскраниальных МВП в дополнение к ССВП с целью повышения чувствительности нейромониторинга [21]. В многоцентровом ретроспективном обсервационном исследовании M.J. Malcharek и соавт. оценивали эффективность применения метода транскраниальных МВП в дополнение к регистрации ССВП во время КЭЭ. Согласно полученным результатам у 9 (1,5 %) пациентов выявлена церебральная гипоперфузия по данным транскраниальной стимуляции, в то время как по данным ССВП изменения сигналов не было. Авторы пришли к выводу, что комбинация методов мониторинга позволяет снизить вероятность возникновения ложноотрицательных результатов, тем самым улучшая послеоперационный исход [22].

По данным исследования Y.U. Vin и соавт., чувствительность и специфичность метода ССВП в выявлении возникновения интраоперационной ишемии головного мозга составили 79 и 92 % соответственно, при использовании только МВП — 86 и 89 %, а при совместном использовании 2 методов нейромониторинга — 79 и 99 %. Авторы пришли к выводу, что метод ССВП с высокой специфичностью прогнозирует возникновение церебральной ишемии, в то время как метод МВП обладает высокой чувствительностью. Комбинированный мониторинг позволяет повысить эффективность, восполнить недостатки изолированного мониторинга [23].

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ

Электроэнцефалография определяет суммарную электрическую активность нейронов коры головного мозга и уже более 50 лет используется для выявления церебральной ишемии при операциях на сонных артериях [24]. В случае возникновения ишемии форма волн ЭЭГ изменяется в виде ипсилатерального замедления, затухания и даже потери сигнала. По данным некоторых исследований, чувствительность этого метода составляет 46–70 %, а специфичность — 84–96 % [25–27].

Регистрирующие электроды размещают на коже головы в соответствии с международной системой «10–20», при мультимодальном подходе с регистрацией ССВП используют минимум 8 каналов записи, а при изолированном применении ЭЭГ требуется минимум 16 каналов [10]. Параметры записи: фильтр низких частот — 0,3–1,0 Гц, фильтр высоких частот — 70 Гц, но не ниже 35 Гц без использования режекторного фильтра [10].

Запись исходной ЭЭГ должна быть сделана до разреза в области хирургического вмешательства и продолжена на протяжении всей операции для выявления изменений в церебральной перфузии. Количественный анализ результата ЭЭГ, получаемый с использованием сжатого массива спектра и цветного массива спектральной мощности, может обеспечить дополнительные преимущества для мониторинга с применением ЭЭГ, визуализации данных и обеспечения их более качественной интерпретации. Общие критерии тревоги — снижение амплитуды быстрых (альфа) волн ЭЭГ на 50 % или выраженное ипсилатеральное либо двустороннее изменение фоновой частоты (дельта) — могут указывать на церебральную ишемию [9, 29]. Также на ишемию могут указывать такие изменения при ЭЭГ, как увеличение частоты медленных волн (тета или дельта) более чем на 50 % [6].

Мониторинг с использованием ЭЭГ имеет преимущества прямой оценки электрической активности головного мозга и должен осуществляться непрерывно в ходе операции. Однако ЭЭГ отражает процессы только в коре головного мозга, не выявляет электрическую активность в более глубоких его структурах и может зависеть от предшествующих ишемических изменений головного мозга, что является недостатком данного метода. Кроме того, большие дозировки анестетиков подавляют электрическую активность коры головного мозга, что снижает диагностическую значимость ЭЭГ, поэтому следует особенно тщательно регулировать их дозировку. Поддержание стабильной центральной температуры тела и глубины анестезии является обязательным условием использования ЭЭГ для мониторинга церебральной ишемии во избежание возникновения артефактов в ходе мониторинга [28]. Сложность и зачатую субъективность интерпретации исходных данных также ограничивают широкое использование ЭЭГ в клинической практике.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ

Транскраниальная доплерография позволяет измерить скорость кровотока в крупных церебральных артериях, таких как средняя мозговая артерия, путем установки датчика с частотой 2 МГц в область акустического темпорального окна. Снижение линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии предполагает уменьшение мозгового кровотока и церебральной перфузии. Тем не менее в различных

исследованиях были предложены разные пороговые значения (от 50 до 90 % от исходного) как признак значимой церебральной ишемии [30]. J. Guay и соавт. сообщают о чувствительности 81 % и специфичности 92 % при использовании ТКДГ для выявления церебральной ишемии при КЭЭ [25]. Однако по данным метаанализа R. Udesh и соавт., включившего 25 исследований с общей выборкой 4705 пациентов, чувствительность этого метода исследования составила 56,1 %, а специфичность – 72,7 % [31].

На долю эмболии приходится 80 % интраоперационных ишемических изменений, которые встречаются в 4 раза чаще у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с теми, у кого инсульта в анамнезе не было. В исследовании M. Skjelland и соавт. продемонстрирована способность ТКДГ обнаруживать сигнал от микроэмболов у пациентов при КЭЭ, что особенно важно, поскольку большинство периоперационных инсультов вызваны твердыми и газообразными микроэмболами [32]. В настоящее время ТКДГ является единственным методом нейромониторинга, способным непрерывно контролировать мозговой кровоток и выявлять микроэмболы [33].

Транскраниальную доплерографию также можно использовать для оценки физиологического состояния сосудистой системы путем измерения реакции кровотока на изменения артериального давления (церебральная ауторегуляция), изменения концентрации CO_2 в конце выдоха (церебральная вазореактивность) или мышечной активации сосудистой стенки (нейроваскулярная связь или функциональная гиперемия) [34, 35].

Появление переходных сигналов высокой интенсивности (high-intensity transient signal, HITS) свидетельствует о появлении микроэмболов в бассейне средней мозговой артерии. Наличие более 1 переходного сигнала высокой интенсивности в минуту может быть предиктором надвигающегося инсульта, о чем хирург должен быть оповещен незамедлительно [35]. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что выявление 10 и более эмболов по данным ТКДГ повышает риск возникновения пери- и послеоперационных церебральных осложнений, поэтому следует уведомить хирурга о данном событии в случае его возникновения [35]. Ограничениями данного метода являются сложность его использования у пациентов с анатомически узким акустическим окном и необходимость наличия опытного специалиста.

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ОКСИМЕТРИЯ

Метод церебральной оксиметрии основан на спектроскопии в ближней инфракрасной области и позволяет измерять насыщение гемоглобина кислородом в артериальной, капиллярной и венозной крови (SctO_2). SctO_2 , исследуемое на ипсилатеральной поверхности лба, снижается, если пережатие сонной артерии при-

водит к снижению ипсилатеральной церебральной перфузии [36]. В многочисленных исследованиях было показано, что снижение SctO_2 коррелирует с изменениями показателей ЭЭГ, ТКДГ, МВП, ССВП и послеоперационным неврологическим дефицитом [37, 38]. В некоторых исследованиях продемонстрированы различные чувствительность (30–80 %) и специфичность (77–98 %) использования церебральной оксиметрии для выявления ишемии головного мозга у пациентов, оперированных с использованием РА и ОА [36, 38, 39], тогда как в других исследованиях показана надежность метода с высокой чувствительностью (100 %) и специфичностью (82–96 %) [36, 40]. Согласно данным проведенных ранее исследований снижение значения SctO_2 на 25 % и более от исходного уровня считается критическим и может свидетельствовать о возникновении церебральной ишемии [36, 40–42]. Церебральная оксиметрия обладает преимуществами неинвазивности, непрерывности и простоты интерпретации. Тем не менее данный метод нейромониторинга позволяет контролировать только конвекситальную поверхность лобной доли, не охватывая такие области, как теменная доля, которая, вероятно, наиболее подвержена ишемии в ходе КЭЭ. Искажение сигнала кожей головы – еще одно ограничение метода, однако новые алгоритмы церебральной оксиметрии способны свести к минимуму эту погрешность.

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ НЕЙРОМОНИТОРИНГ

Целью КЭЭ является удаление атеросклеротической бляшки для профилактики ишемического инсульта и улучшения кровоснабжения головного мозга. Однако существует повышенный риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, возникающих в результате эмболии или изменений церебральной перфузии во время операций. В некоторых случаях возможно использование временного внутрипросветного шунта с целью поддержки церебральной перфузии во время пережатия ВСА [7, 10, 43]. Однако временное внутрипросветное шунтирование несет в себе риски, такие как возможная эмболия бляшки, расслоение сонной артерии, неадекватный шунтирующий поток или тромбоз шунта. Поэтому, согласно современным рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов, решение о постановке временного шунта остается на усмотрение оперирующего хирурга [44]. Настороженность также вызывают транзиторные ишемические атаки, которые составляют 87 % ишемических поражений головного мозга и могут эволюционировать в ишемический инсульт [35]. Крайне важно как можно раньше распознать изменения ишемического характера с помощью мультимодального нейромониторинга. Мультимодальный ИОНМ выявляет изменения церебральной перфузии и функции в режиме реального времени, что позволяет снизить риск ишемических осложнений и улучшить исход хирургического лечения [15].

При проведении вмешательства необходимо учитывать вариабельность ответа, метод анестезии, сопутствующие заболевания, скорость изменения ответа и хирургическое событие, которое произошло во время изменения ответа, что говорит о необходимости слаженной работы нейрохирурга, анестезиолога и нейрофизиолога.

Мультимодальный церебральный мониторинг обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью в выявлении церебральной ишемии во время операции, позволяя проводить непрерывный мониторинг церебральной перфузии [10]. Прямая оценка нейрокognитивной функции у бодрствующих пациентов обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении церебральной ишемии, однако ее положительное влияние на общий результат лечения еще не доказано [12]. Согласно действующим рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов выбор метода анестезии при КЭЭ остается на усмотрение оперирующего хирурга или анестезиолога и должен основываться на опыте врача, предпочтениях пациента и используемой антикоагулянтной терапии (класс IIa, уровень B) [44]. У пациентов, оперированных с использованием ОА, мониторинг церебральной ишемии во время операций на сонных артериях должен быть основан на методах, включающих ЭЭГ, регистрацию вызванных потенциалов, церебральную оксиметрию, ТКДГ [10, 15].

Из-за высокого риска церебральной ишемии непрерывный и надежный мониторинг имеет решающее

значение во время операций на сонных артериях. Мультимодальный подход превосходит мономодальный в качестве инструмента для раннего выявления и уменьшения риска интраоперационного и послеоперационного неврологического дефицита. Таким образом, мультимодальный подход при ИОНМ в хирургии стеноза и других манипуляций на сонных артериях обеспечивает надежные средства определения необходимости селективного шунтирования, оценки эффективности шунта и прогнозирования осложнений, которые могут привести к послеоперационному неврологическому дефициту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интраоперационные методы нейромониторинга, которые позволяют определять показатели церебральной перфузии и функции, такие как церебральная оксиметрия, регистрация ССВП, МВП, ЭЭГ и ТКДГ, важны для минимизации периоперационного риска неврологического дефицита, предупреждая о критическом снижении мозгового кровотока. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки при мониторинге церебральной ишемии во время операции и в настоящее время ни один из них не демонстрирует явного превосходства над другими. Таким образом, рекомендуется сочетание различных методов мониторинга с целью раннего выявления церебральной ишемии и прогнозирования периоперационного риска неврологического дефицита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Операции реваскуляризации головного мозга в сосудистой нейрохирургии. Под ред. В.В. Крылова, В.Л. Леменева. М.: БИНОМ, 2014. 272 с.
Brain revascularization operations in vascular neurosurgery. Ed. by V.V. Krylov, V.L. Lemenev. Moscow: BINOM, 2014. 272 p. (In Russ.).
2. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Яковлев С.Б. и др. Двадцатилетний опыт хирургического лечения стенозирующей и окклюзирующей патологии брахиоцефальных артерий в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» 2020;84(3):6–20. DOI: 10.17116/neiro2020840316
Usachev D.Yu., Lukshin V.A., Yakovlev S.B. et al. A 20-year experience in surgical treatment of steno-occlusive lesion of craniocervical arteries at the Burdenko Neurosurgical Center. Zhurnal Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2020;84(3):6–20. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/neiro2020840316
3. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. Neurology 2021;97(20 Suppl 2):S6–S16. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012781
4. Bennett K.M., Scarborough J.E., Shortell C.K. Predictors of 30-day postoperative stroke or death after carotid endarterectomy using the 2012 carotid endarterectomy-targeted American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. J Vasc Surg 2015;61(1):103–11. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.05.100
5. Хайрутдинов А.И., Тарасов Ю.В., Валиуллин Д.Х. и др. Эффективность и безопасность каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта. Медицинский совет 2021;(10):10–20. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-10-10-20
Khayrutdinov A.I., Tarasov Y.V., Valiullin D.Kh. et al. Efficacy and safety of carotid endarterectomy in the acute phase of ischemic stroke. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2021;(10):10–20. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-10-10-20
6. Huibers A., Calvet D., Kennedy F. et al. Mechanism of procedural stroke following carotid endarterectomy or carotid artery stenting within the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;50(3):281–8. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.05.017
7. Sridharan N.D., Thirumala P., Chaer R. et al. Predictors of cross-clamp-induced intraoperative monitoring changes during carotid endarterectomy using both electroencephalography and somatosensory evoked potentials. J Vasc Surg 2018;67(1):191–8. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.04.064

8. Хирургическое лечение стенозирующих поражений магистральных артерий головного мозга в условиях нейрохирургического стационара. Клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России. Под ред. Д.Ю. Усачева, В.А. Лукшина, С.Б. Яковлева и др. М., 2014.
Surgical treatment of stenosing lesions of the main arteries of the brain in a neurosurgical hospital. Clinical recommendations of the Association of Neurosurgeons of Russia. Ed. by D.Y. Usachev, V.A. Lukshin, S.B. Yakovlev et al. Moscow, 2014. (In Russ.).
9. Pescador A.M., Lorensu P.J., González Á.S. et al. Anaesthesia and multimodality intraoperative neuromonitoring in carotid endarterectomy. Chronological evolution and effects on intraoperative neurophysiology. *J Clin Monit Comput* 2021;35(6):1429–36. DOI: 10.1007/s10877-020-00621-9
10. Isley M.R., Edmonds H.L. Jr., Stecker M. Guidelines for intraoperative neuromonitoring using raw (analog or digital waveforms) and quantitative electroencephalography: a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput* 2009;23(6):369–90. DOI: 10.1007/s10877-009-9191-y
11. Ali A.M., Green D., Zayed H. et al. Cerebral monitoring in patients undergoing carotid endarterectomy using a triple assessment technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(3):454–7. DOI: 10.1510/icvts.2010.235598
12. GALA Trial Collaborative Group, Lewis S.C., Warlow C.P., Bodenham A.R. et al. General anaesthesia *versus* local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9656):2132–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61699-2
13. Симонов О.В., Прямыков А.Д., Лолуев Р.Ю. и др. Регионарная анестезия при каротидной эндартерэктомии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (пилотное исследование). *Общая реаниматология* 2022;18(6):4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-4-11
Simonov O.V., Pryamikov A.D., Loluev R.Yu. et al. Regional anesthesia for carotid endarterectomy in patients with acute ischemic stroke (pilot study). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2022;18(6):4–11. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-4-11
14. Spielberg L., Turndorf H., Culliford A., Imparato A. Hand-held toy squeaker during carotid endarterectomy in the awake patient. *Arch Surg*. 1979;114(1):103–4. DOI: 10.1001/archsurg.1979.01370250105023
15. Jahangiri F.R., Liang M., Huckabey M. et al. Carotid endarterectomy surgeries: a multimodality intraoperative neurophysiological monitoring approach. *Cureus* 2022;14(7):e26556. DOI: 10.7759/cureus.26556
16. Müller M.D., Seidel K., Peschi G. et al. Arterial collateral anatomy predicts the risk for intra-operative changes in somatosensory evoked potentials in patients undergoing carotid endarterectomy: a prospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien)* 2021;163(6):1799–805. DOI: 10.1007/s00701-020-04624-y
17. Nwachuku E.L., Balzer J.R., Yabes J.G. et al. Diagnostic value of somatosensory evoked potential changes during carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2015;72(1):73–80. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3071
18. Thirumala P.D., Natarajan P., Thiagarajan K. et al. Diagnostic accuracy of somatosensory evoked potential and electroencephalography during carotid endarterectomy. *Neurol Res* 2016;38(8):698–705. DOI: 10.1080/01616412.2016.1200707
19. Яковлева Д.В., Канышина Д.С., Подгурская М.Г. и др. Прогностическая значимость моторных вызванных потенциалов при оперативных вмешательствах по поводу устранения спинального стеноза на цервикальном уровне. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):42–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-42-48
Yakovleva D.V., Kanshina D.S., Podgurskaya M.G. et al. Prognostic significance of motor evoked potentials in surgical interventions to eliminate spinal stenosis at the cervical level. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):42–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-42-48
20. Malcharek M.J., Hesse J., Hesselbarth K. et al. Warning criteria for MEP monitoring during carotid endarterectomy: a retrospective study of 571 patients. *J Clin Monit Comput* 2019;34(3):589–95. DOI: 10.1007/s10877-019-00345-5
21. Marinò V., Aloj F., Vargas M. et al. Intraoperative neurological monitoring with evoked potentials during carotid endarterectomy versus cooperative patients under general anesthesia technique: a retrospective study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018;30(3):258–64. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000430
22. Malcharek M.J., Kulpok A., Deletis V. et al. Intraoperative multimodal evoked potential monitoring during carotid endarterectomy: a retrospective study of 264 patients. *Anesth Analg* 2015;120(6):1352–60. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000337
23. Bin Y.U., Yunzhen W.A.N.G., Ruquan H.A.N. Somatosensory evoked potential and motor evoked potential in detecting the occurrence of intraoperative cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Clin Anesthesiol* 2017;12(12):434–7.
24. Jordan K.G. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. *J Clin Neurophysiol* 2004;21(5):341–52.
25. Guay J., Kopp S. Cerebral monitors *versus* regional anesthesia to detect cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2013;60(3):266–79. DOI: 10.1007/s12630-012-9876-4
26. Thirumala P.D., Thiagarajan K., Gedela S. et al. Diagnostic accuracy of EEG changes during carotid endarterectomy in predicting perioperative strokes. *J Clin Neurosci* 2016;25:1–9. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.014
27. Chang R., Reddy R.P., Sudadi S. et al. Diagnostic accuracy of various EEG changes during carotid endarterectomy to detect 30-day perioperative stroke: a systematic review. *Clin Neurophysiol* 2020;131(7):1508–16. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.03.037
28. Sloan T.B. Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. *J Clin Neurophysiol* 1998;15(3):217–26. DOI: 10.1097/00004691-199805000-00005
29. Michels D.M., Van Dijk L.C., Tavy D.L.J. Perioperative stroke during carotid endarterectomy: benefits of multimodal neuromonitoring – a case report. *BMC Neurol* 2022;22(1):325. DOI: 10.1186/s12883-022-02835-7
30. McCarthy R.J., McCabe A.E., Walker R., Horrocks M. The value of transcranial Doppler in predicting cerebral ischaemia during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21(5):408–12. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1341
31. Udesch R., Natarajan P., Thiagarajan K. et al. Transcranial Doppler monitoring in carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017;36(3):621–30. DOI: 10.7863/ultra.16.02077
32. Skjelland M., Krohg-Sørensen K., Tennøe B. et al. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting. *Stroke* 2009;40(1):230–4. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513341
33. Moppett I.K., Mahajan R.P. Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2004;93(5):710–24. DOI: 10.1093/bja/ae205
34. Howell S.J. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth* 2007;99(1):119–31. DOI: 10.1093/bja/aem137
35. Razumovsky A.Y., Jahangiri F.R., Balzer J., Alexandrov A.V. ASN and ASN joint guidelines for transcranial Doppler ultrasonic monitoring: an update. *J Neuroimaging* 2022;32(5):781–97. DOI: 10.1111/jon.13013
36. Pedrini L., Magnoni F., Sensi L. et al. Is near-infrared spectroscopy a reliable method to evaluate clamping ischemia during carotid surgery? *Stroke Res Treat* 2012;2012:156975. DOI: 10.1155/2012/156975
37. Shang Y., Cheng R., Dong L. et al. Cerebral monitoring during carotid endarterectomy using near-infrared diffuse optical spectroscopies and electroencephalogram. *Phys Med Biol* 2011;56(10):3015–32. DOI: 10.1088/0031-9155/56/10/008

38. Giustiniano E., Alfano A., Battistini G.M. et al. Cerebral oximetry during carotid clamping: is blood pressure raising necessary? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11(7):522–8. DOI: 10.2459/jcm.0b013e32833246e7
39. Mille T., Tachimiri M.E., Klersy C. et al. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27(6):646–50. DOI: 10.1016/j.ejvs.2004.02.012
40. Ritter J.C., Green D., Slim H. et al. The role of cerebral oximetry in combination with awake testing in patients undergoing carotid endarterectomy under local anaesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(5):599–605. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.12.009
41. Гавриленко А.В., Караваев Б.И., Бондаренко А.В. и др. Оценка адекватности каротидной эндартерэктомии методом церебральной оксиметрии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания* 2002;3(2):6–9. Gavrilenko A.V., Karavaev B.I., Bondarenko A.V. et al. Assessment of the adequacy of carotid endarterectomy by cerebral oximetry. *Bulleten NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistyue zabolovaniya = the Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases* 2002;3(2):6–9. (In Russ.).
42. Гавриленко А.В., Караваев Б.И., Бондаренко А.В., Скрылев С.И. Церебральная оксиметрия и каротидная эндартерэктомия: контроль уровня оксигенации головного мозга в период оперативного вмешательства и оценка его эффективности. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2002;8(1):67–71. Gavrilenko A.V., Karavaev B.I., Bondarenko A.V., Skrylev S.I. Cerebral oximetry and carotid endarterectomy: monitoring the level of brain oxygenation during surgery and evaluating of its effectiveness. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery* 2002;8(1):67–71. (In Russ.).
43. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Скрылев С.И., Агафонов И.Н. Показания для использования внутрипросветного временного шунта при операциях на сонных артериях. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2007;13(4):105–12. Gavrilenko A.V., Kuklin A.V., Skrylev S.I., Agafonov I.N. Indications for the use of an intraluminal temporary shunt during operations on carotid arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery* 2007;13(4):105–12. (In Russ.).
44. Naylor R., Rantner B., Ancetti S. et al. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* DOI: 10.1016/j.ejvs.2022.04.011

Вклад авторов

В.А. Лукьянчиков, С.М. Чупаленков: сбор и анализ данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

V.A. Lukiyanichikov, S.M. Chupalenkov: data collection and analysis, a review of the literature on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Лукьянчиков / V.A. Lukiyanichikov: <https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>

С.М. Чупаленков / S.M. Chupalenkov: <https://orcid.org/0000-0001-5994-3124>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

THE ROLE OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY IN WALLERIAN DEGENERATION IN PERIPHERAL NERVE CRUSH INJURY

Valentinus Besin¹, Naesilla Naesilla²

¹Faculty of Medicine, University of Surabaya; Surabaya, Indonesia;

²Faculty of Medicine, Airlangga University; Surabaya, Indonesia

Contacts: Valentinus Besin valentinusbesin@staff.ubaya.ac.id

Some trauma patients develop peripheral nerve injury due to crush injuries resulting from severe trauma and blunt force. Recovery from peripheral nerve injuries is frequently inadequate and requires months or even years. This recovery process is associated with both the innate immune system, comprised of Schwann cells, neutrophils, and macrophages and the adaptive immune system. Prior to the regeneration process, the two immune systems work collaboratively to eliminate myelin and axon protein debris in Wallerian degeneration.

Keywords: immune systems, myelin debris, axon protein, elimination

For citation: Besin V., Naesilla N. The role of innate and adaptive immunity in Wallerian degeneration in peripheral nerve crush injury. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):110–5. (In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-110-115>

Роль врожденного и приобретенного иммунитета в валлеровой дегенерации при размождении периферических нервов

Valentinus Besin¹, Naesilla Naesilla²

¹Faculty of Medicine, University of Surabaya; Surabaya, Indonesia;

²Faculty of Medicine, Airlangga University; Surabaya, Indonesia

Контакты: Valentinus Besin valentinusbesin@staff.ubaya.ac.id

У некоторых пациентов развивается повреждение периферических нервов в результате травм, сопровождающихся сдавливанием тканей. Восстановление после травм периферических нервов часто бывает неудовлетворительным и требует месяцев или даже лет. Процесс восстановления связан как с врожденным иммунитетом, в частности шванновскими клетками, нейтрофилами и макрофагами, так и с приобретенным иммунитетом. Перед началом процесса регенерации два аспекта иммунной системы работают вместе, чтобы устранить миелин и разрушенные аксональные белки в ходе процесса валлеровой дегенерации.

Ключевые слова: иммунная система, разрушенный миелин, аксональные белки, элиминация

Для цитирования: Besin V., Naesilla N. The role of innate and adaptive immunity in Wallerian degeneration in peripheral nerve crush injury. *Нейрохирургия* 2024;26(4):110–5. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-110-115>

INTRODUCTION

Peripheral nerve crush injury is an injury to the peripheral nerves produced by acute trauma compression from a blunt object [1, 2]. Crush injuries have the most incidence among peripheral nerve injuries, with 1.91 % in extremity trauma. A nerve crush injury can result in impulse conduction abnormalities, nerve dysfunction,

and long-term damage [1]. When peripheral nervous system axons are damaged, a complex multicellular reaction follows. These nerves should undergo three major repair mechanisms: Wallerian degeneration, axonal regeneration, and reinnervation of end organs [2].

Abnormalities in any stage can contribute to the poor functional outcome commonly observed in peripheral

nerves injury patients. The process of axonal degeneration and regeneration involve non-neural cells, including immune cells and Schwann cells, in addition to injured neurons. This study was aimed to summarize current findings regarding immune system's role during the repair process following crush injury.

PERIPHERAL NERVE CRUSH INJURY

As mentioned briefly, acute trauma compression is the cause of peripheral nerve crush injury. Crush injuries occur in various degrees; however, the hallmark is that the injury does not cause total nerve transection [2]. Numerous conditions, including fracture, dislocation of the joint, hemorrhage, and severe pressure, can result in peripheral nerve crush injuries [3]. When an injury involves the lower extremities, the sciatic nerve is often affected. This may be the result of compression of the nerve roots, femoral column fracture, hip dysplasia, or contusion. For the upper extremities, one of the most classic examples is carpal tunnel syndrome, which causes compression and crush injury to the median nerve [2]. Crush injury, also known as axonotmesis, is a second-degree peripheral nerve injury. Axonotmesis is identified by the presence of axonal and myelin sheath lesions, with intact perineurium and epineurium still preserve the nerve's anatomical structure [3]. Additionally, the Schwann cell basal membrane that borders fascicles and nerve fibers is also structurally intact, allowing Schwann cells to function as a guide in axonal regeneration [4].

Nerve damage following a crush injury results from direct external pressure on the nerve, mechanical deformation due to the redistribution of tissue from the zone of compression, and ischemia as a result of pressure exceeding the capillary perfusion pressure. Local ischemia caused by vascular lesions in crush injuries initiates biochemical responses that culminate in an inflammatory response to the crush injury, as well as increased local vascular permeability and intraneural edema [3]. This intraneural edema, in turn, will alter the microenvironment by increasing local pressure, leading to a further reduction of blood flow and alterations in electrolyte contents of the endoneurium. It results in axonal hypoxia, compression, and disruption. If the condition persists, it causes neuropraxia or axonotmesis. This ischemia phenomenon is the beginning of axonal Wallerian degenerations [3, 5].

WALLERIAN DEGENERATION

As an injury between two axonal (proximal and distal) segments occurs, the distal component of the lesion begins a degenerative process [6, 7]. Wallerian degeneration must occur prior to the initiation of axonal regeneration. The effectiveness of the degenerative process is affected by the rapid and efficient inflammatory process. Hence, the primary objective of Wallerian degeneration is the elimination of myelin and axon protein debris and promoting regeneration and reinnervation. The clearance

phase of myelin in Wallerian degeneration is complete within two to three weeks following the injury [4].

Wallerian degeneration is composed of cellular and molecular processes which is identified as the intrinsic degeneration. The rapid degradation of the injured distal axon and the infiltration of immune cells at the injury site are the key characteristics [4, 8, 9]. This phenomenon is rooted from a lack of communication to the cell body and metabolic events. As the proximal segment displays reactive edema with typically mild retrograde deterioration, edematous, proteolytic, and autolytic granulation persists in the distal segment for three to four days [3].

Wallerian degeneration begins with calcium involvement following trauma [10, 11]. Due to the abrupt lack of oxygen supply, calcium ions may enter Schwann cells and axon axoplasm. This causes a disruption in the axonal energy homeostasis and leads to a rapid depletion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and adenosine triphosphate (ATP) [12–14]. In turn, mitochondria lose their membrane potential and start swelling, leading to an increase in reactive oxygen species production. In addition to calcium influx, the release of internal calcium reserves causes further calcium waves. The calcium influx in axons subsequently activates calpain protease whose proteolytic activity facilitates axon disintegration [3, 4, 14].

The cells involved in Wallerian degeneration depend on the location of the injured nerve; for peripheral nerve, the cells involved are Schwann cells, neutrophils, and macrophages. Notably, immune cell overactivation in injured peripheral nerves may also result in excessive Wallerian degeneration, inhibit normal repair, and impede peripheral nerve regeneration [3].

INNATE IMMUNITY

A brief summary of innate immunity and its concordant cytokines in Wallerian degeneration is presented in Table 1. Immediately after the injury, Schwann cells separate from axons which is preceded by Schwann cell dedifferentiation [15]. Schwann cell dedifferentiation is the transformation of myelinated Schwann cells into non-myelinated or immature Schwann cells. This transformation supports the involvement of Schwann cells in mediating the early phases of debris clearance by autophagy and phagocytosis of myelin debris and cytokine production in Wallerian degeneration [4, 7, 16]. Demyelination and dedifferentiation of Schwann cells are essentially triggered by two mechanisms: upregulation of the *JUN* gene and rapid activation of receptor tyrosine kinase erbB2 and enhanced intracellular Notch domain expression (within 10 minutes) [4].

Many danger-associated molecular patterns (DAMPs) are produced at injury site. DAMP, the early byproduct of axonal degeneration, include necrotic cells, heat shock proteins, and extracellular matrix components. DAMPs activate Schwann cells by attaching to Toll like receptors (TLRs). In a culture study, Schwann cells was reported to activate and produce proinflammatory genes *via* the

TLR2 and TLR3 pathways. The breakdown of the extracellular matrix by proteolytic enzymes not only abolished the inhibition of TLR4, but also produces soluble endogenous agonist that activates this receptor, such as heparan sulfate [17].

Table 1. Cytokines and chemokines produced by innate immunity cells during Wallerian degeneration

Innate immunity	Adaptive immunity
Schwann cells	Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) Interleukin-1 α (IL-1 α) Interleukin-1 β (IL-1 β) Macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) Galectin-3 (Gal-3) Macrophage inflammatory protein 1- α (MIP1- α) Leukemia inhibitory factor (LIF)
Macrophage	
Macrophage M1	Interleukin-1 (IL-1) Interleukin-6 (IL-6) Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)
Macrophage M2	Interleukin-6 (IL-6) Interleukin-10 (IL-10) Interleukin-13 (IL-13)

In response to DAMPs binding to TLRs, Schwann cells express inflammatory cytokines. Signals from TLRs trigger proinflammatory cytokines via nuclear factor-kappa B (NF- κ B) transcription [4, 18]. As the DAMP binds to TLRs, myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) is activated in the cytosol. MyD88 will activate tumor necrosis factor (TNF) receptor associated factor-6 (TRAF-6). TRAF-6 then activate interleukin (IL) – 1 receptor associated kinase-1 (IRAK-1) and IL-1 receptor associated kinase-4 (IRAK-4). The formation of IRAK1/2/4 and MyD88 complexes triggers molecular interactions among TRAF6, TABs, and TAK1 which lead to the activation of the IKK/I κ B α pathway and MAPK pathway. These pathways are involved in NF- κ B translocation and AP-1 translocation, respectively [19].

IRAK1 overexpression enhances the phosphorylation of p65 and c-Fos, hence activating NF- κ B [19]. Translocation of NF- κ B from the cytoplasm to the nucleus initiates gene transcription and its subsequent binding to DNA upon activation [20]. This gene is responsible for the production of inflammatory cytokines and chemokines, as well as adhesion molecules, such as TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1), Galectin-3, macrophage inflammatory protein (MIP) 1- α , leukemia inhibitor factor (LIF), a nerve growth factor that regulates leukocyte proliferation and recruitment [15].

Schwann cell-produced cytokines and chemokines induce myelin breakdown by stimulating PLA2 (phospholipase A) expression. PLA2 activation is responsible for the hydrolysis of phosphatidylcholine on the membrane. This will enhance

formation of lysophosphatidylcholine, which has a rapid and potent myelinolytic effect. Through binding to C-reactive protein, lysophosphatidylcholine activates the traditional complement pathway, resulting in C5 activation to C5a [21, 22]. Activation of C5 to C5a via the classical complement activation pathway by lysophosphatidylcholine triggers the initial influx of neutrophils to the site of damage. Within eight hours of an injury, neutrophils are the first immune cells to infiltrate and aggregate distal to the lesion. As the first line of defense against damage, neutrophils phagocytose and utilize lytic enzymes derived from their granule proteins to breakdown and eliminate debris. However, the lifetime of neutrophil is short. Thus, the bond between lysophosphatidylcholine and degenerated myelin will also signal macrophage phagocytosis, resulting in more removal of myelin protein and axon debris [4, 23].

Increased production of TNF- α and IL-1 α is identified within five to six hours after injury by Schwann cells, while IL-1 β expression began five to ten hours after injury. The highest levels of TNF- α and IL-1 β were recorded on the first day following damage, prior to the entry of macrophages [4, 15]. TNF- α cytokines and Schwann cell-derived LIF stimulate Schwann cells' expression MCP-1, promoting macrophages recruitment to Wallerian degeneration area, together with IL-1 β secretion [24]. Schwann cells are also a source of the protein monocyte-1 adsorbent, which regulates macrophage recruitment to nerve lesions [25]. Two to three days after an injury, monocytes begin to migrate toward the nerve tissue. In the injured area, monocytes will transform into macrophages. Within days, macrophages predominate the completion of Wallerian degeneration [15].

Macrophages bind to the CCR2 receptor in the peripheral nervous system. It was discovered that macrophage infiltration at the damaged nerve location was considerably reduced in CCR2-deficient mice. A multitude of chemokines and cytokines are secreted by macrophages to recruit other macrophages [18, 24]. On the third day after axotomy, a study on injured sciatic nerve reported more macrophages from the circulation are recruited to injured area and the level of macrophages peaked between day-14 and -21 [9]. Activated macrophages could differentiate into different types, such as M1 and M2 types. M1 phenotypes are induced by interferon gamma and lipopolysaccharide and produce proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF- α , and other chemokines [7]. As will be discussed in the next section, M1 macrophages promote the development of T-cells, such as Th1 and Th17, which mediate inflammation. Meanwhile, M2 macrophages has anti-inflammatory effects, necessary for tissue repair and inflammation resolution, characterized by the production of IL-10 and IL-13 [18]. Schwann cell proliferation and migration can be influenced by both macrophage phenotypes, albeit at different speeds; M2 was able to accelerate Schwann cell migration by twice the rate as M1. *In vitro* studies have shown that M2 macrophages possess a neuroprotective component and the potential to release neurotrophic substances that promote regeneration [7, 26, 27].

IL-10 and IL-6 are inflammatory response-regulating cytokines that are primarily released by macrophages, particularly M2 and fibroblasts, and less by Schwann cells. Although IL-6 is thought to play a pro-inflammatory role, multiple studies have demonstrated that it also has an anti-inflammatory property through controlling TNF-expression [4, 18, 28]. IL-10 has an anti-inflammatory effect via inhibiting NF- κ B, whereas IL-6 exert anti-inflammatory effect by modulating the expression of TNF- α . A study report on sciatic nerve injury rat model revealed that IL-6 levels increased two hours after injury and persisted for up to 21 days, whereas IL-10 levels increased on the fourth day after injury, peaked on the seventh day, and persisted for 14 days [4, 15, 29]. Additionally, sciatic nerve injury produces overexpression of apolipoprotein E and collagen VI. This results in enhanced polarization of macrophages to M2 phenotype via p38 mitogen-activated protein kinase and tyrosine kinase activations. CCL2/CCR2 signaling is also critical in peripheral nerve injury to induce M2 polarization. G-protein-coupled receptor 84 (GPR84) is a macrophage-produced receptor during inflammation which is found elevated in sciatic nerve damage. It is known that low levels of GPR84 promote macrophage polarization to M2 phenotype and inhibit mechanical or thermal hypersensitivity following sciatic nerve injury [7].

One study demonstrated that IL-1 β and TNF- α specifically up-regulated MMP-9 expression in macrophages and Schwann cells after sciatic nerve injury [30]. MMP-9 contributes directly to the extravasation and migration of monocytes and induces Schwann cell myelinolysis. MMP-9 substrates are found in the Schwann cells basal lamina, the endothelium barrier, and perineurial cells of the peripheral nervous system [4]. In response to injury, endothelial and immune cells, among others, create MMP-9 to regulate the disintegration of the blood-nerve barrier, the recruitment of immune cells, the activation of glial cells, and the demyelination and remyelination of nerve fibers. MMP-9 plays a significant function in the myelin protein degradation and the recruitment of macrophages to the damaged sciatic nerve throughout this phase. MMP-9 knockout mice were notably protected against peripheral Wallerian degeneration, according to research studying the role of MMP-9 [31].

ADAPTIVE IMMUNITY

A brief summary of adaptive immunity is presented in Table 2. The adaptive immune response consists both cellular and humoral components. Even during the earliest phases, the cellular and the humoral immune responses play a role and throughout nerve regeneration [32]. T lymphocytes regulate cellular immunity while B cells are responsible for humoral immunity. Activation of naive T-cells begins when T-cell receptors bind to antigens expressed on antigen-presenting cells, the majority of which are dendritic cells. In this case, NF- κ B regulates T-cell differentiation and effector function. Post-activation T-cells are capable

of differentiating into several T-cell subsets, including Th1, Th2, Th17, and follicular T-cells, which produce various cytokines and drive various immune responses. The NF- κ B pathway is also involved in B cell survival, maturation, and homeostasis [18, 33].

Table 2. *The role of adaptive immunity during Wallerian degeneration*

Component	Function
Cluster of Differentiation 8 ⁺ (CD8 ⁺) cells T helper 1 (Th1) cells T helper 17 (Th17) cells	Activate proinflammatory Macrophage M1 phenotype
T helper 2 (Th2) cells T regulatory (Treg) cells	Activate anti-inflammatory Macrophage M2 phenotype
Immunoglobulin G (IgG)	Antibody opsonization for myelin debris phagocytosis by macrophages

T-cells were found to infiltrate the injury site three days after injury, they may express several cytokines to alter immune response, and it has been demonstrated that Th1 and Th2 cells promote normal neural regeneration. The most classic role of adaptive immune system is the macrophages polarization shift from proinflammatory M1 phenotype (driven by signals from CD8⁺, Th1, and Th17 cells) to anti-inflammatory M2 phenotype (mediated by cytokines produced by Th2 and Treg cells) [34].

Regulatory T-cells (Treg cells) are also CD4⁺ T-lymphocytes and may be distinguished by the surface markers CD4⁺ and CD25. During inflammatory responses, Treg cells maintain immune homeostasis and regulate immune tolerance by suppressing the activation of other immune cells. CD4⁺ T-cell activation, proliferation, and differentiation required IL-1 β , IL-2, and IL-6. CD4⁺ CD25⁺ T-cells will then further stimulate M2 macrophage production of the cytokine IL-10 [35–37].

Trauma events suppress the responsiveness of CD4⁺ T-cells [38]. The percentage of CD4⁺ cells and the ratio of CD4⁺:CD8⁺ in the peripheral blood of rats seven days after nerve injury were lower in control group. This shows that rats with peripheral nerve injury have a low immunological status, which may result in a diminished immune system's performance. This period of persistently poor immunity is transient. Within 14 days following nerve injury, T-cells return to normal [39].

Myelin debris phagocytosis by macrophages requires antibody opsonization. In this case, innate immunity continues to contribute to adaptive immunity. M2 macrophages are known to be involved in the synthesis, differentiation, and release of IgG and IgM by B cells via the production of the cytokine IL-10 [40, 41]. In addition to IL-10, class II MHC antigens are also expressed by macrophages. An increase in MHC class II antigen stimulates the production of immunoglobulins and the immune cells infiltration [39].

The final phase of myelin degeneration clearance is mediated by hematogenous phagocytes. On the sixth day following crush injury, IgG antibodies are found accumulating in the distal segments of injured nerves. The finding implies the presence of autoantibodies in degenerating nerves, as an attempt to eliminate myelin degradation as quickly as possible [9]. Induction of IgG needs antigen absorption, processing, and presentation; therefore, serum IgG level does not increase until 21 days following the crush injury. Following an injury, the blood-nerve barrier is compromised, resulting in the release of nerve antigens to the circulation. This stimulates immune cells and specific antibodies, which in turn causes the systemic inflammation to begin [39].

CONCLUSION

Peripheral nerve crush injuries are induced by blunt-force trauma without complete nerve transection and intact perineurium and epineurium structures. Wallerian degeneration, an important phase of debris clearance, involves both innate and adaptive immunity and occurs in the distal segment of injured peripheral nerves. Two to three weeks after damage, this phase of myelin clearance of Wallerian degeneration is completed. The most common innate immune cells are neutrophils, Schwann cells, and macrophages and adaptive immune systems include T and B lymphocytes. The two immune systems collaborate to remove myelin and axon protein debris in Wallerian degeneration to prepare for the subsequent axonal regeneration.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Idris O.A., Wintola O.A., Afolayan A.J. Helminthiasis; prevalence, transmission, host-parasite interactions, resistance to common synthetic drugs and treatment. *Heliyon* 2019;5(1):e01161. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019
2. Menorca R.M., Fussell T.S., Elfar J.C. Nerve physiology: mechanisms of injury and recover. *Hand Clin* 2013;29(3):317–30. DOI: 10.1016/j.hcl.2013.04.002
3. Alvites R., Caseiro A.R., Pedrosa S.S. et al. Peripheral nerve injury and axonotmesis: state of the art and recent advances. *Cogent Med* 2018;5(1):1466404. DOI: 10.1080/2331205X.2018.1466404
4. DeFrancesco-Lisowitz A., Lindborg J.A., Niemi J.P., Zigmund R.E. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience* 2015;302:174–203. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.027
5. Kurtoglu Z., Ozturk A.H., Bagdatoglu C. et al. Effects of trapidil after crush injury to a peripheral nerve. *Acta Med Okayama* 2005;59(2):37–44. DOI: 10.18926/AMO/31967
6. Conforti L., Gilley J., Coleman M.P. Wallerian degeneration: an emerging axon death pathway linking injury and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(6):394–409. DOI: 10.1038/nrn3680
7. Chen P., Piao X., Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta Neuropathol* 2015;130(5):605–18. DOI: 10.1007/s00401-015-1482-4
8. Mietto B.S., Kroner A., Girolami E. et al. Role of IL-10 in resolution of inflammation and functional recovery after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2015;35(50):16431–42. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2119-15.2015
9. Vargas M.E., Barres B.A. Why is Wallerian degeneration in the CNS so slow? *Annu Rev Neurosci* 2007;30(1):153–79. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094354
10. Villegas R., Martinez N.W., Lillo J. et al. Calcium release from intra-axonal endoplasmic reticulum leads to axon degeneration through mitochondrial dysfunction. *J Neurosci* 2014;34(21):7179–89. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4784-13.2014
11. Adalbert R., Morreale G., Paizs M. et al. Intra-axonal calcium changes after axotomy in wild-type and slow Wallerian degeneration axons. *Neuroscience* 2012;225:44–54. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.056
12. Shen H., Hyrc K.L., Goldberg M.P. Maintaining energy homeostasis is an essential component of WldS-mediated axon protection. *Neurobiol Dis* 2013;59:69–79. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.07.007
13. Park J.Y., Jang S.Y., Shin Y.K. et al. Mitochondrial swelling and microtubule depolymerization are associated with energy depletion in axon degeneration. *Neuroscience* 2013;238:258–69. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.033
14. Rosell A.L., Neukomm L.J. Axon death signalling in Wallerian degeneration among species and in disease. *Open Biol* 2019;9(8):190118. DOI: 10.1098/rsob.190118
15. Rotshenker S. Wallerian degeneration: the innate-immune response to traumatic nerve injury. *J Neuroinflammation* 2011;8(1):109. DOI: 10.1186/1742-2094-8-109
16. Gaudet A.D., Popovich P.G., Ramer M.S. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation* 2011;8(1):110. DOI: 10.1186/1742-2094-8-110
17. Boivin A., Pineau I., Barrette B. et al. Toll-like receptor signaling is critical for Wallerian degeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2007;27(46):12565–76. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3027-07.2007
18. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017;2:17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23
19. Hossen M.J., Yang W.S., Kim D. et al. Thymoquinone: an IRAK1 inhibitor with *in vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activities. *Sci Rep* 2017;7:42995. DOI: 10.1038/srep42995
20. Sethi G., Sung B., Aggarwal B.B. Nuclear factor- κ B activation: from bench to bedside. *Exp Biol Med* 2008;233(1):21–31. DOI: 10.3181/0707-MR-196
21. Martini R., Fischer S., López-Vales R., David S. Interactions between schwann cells and macrophages in injury and inherited demyelinating disease. *Glia* 2008;56(14):1566–77. DOI: 10.1002/glia.20766
22. López-Vales R., Navarro X., Shimizu T. et al. Intracellular phospholipase A2 group IVA and group VIA play important roles in Wallerian degeneration and axon regeneration after peripheral nerve injury. *Brain* 2008;131(Pt 10):2620–31. DOI: 10.1093/brain/awn188
23. Lindborg J.A., Mack M., Zigmund R.E. Neutrophils are critical for myelin removal in a peripheral nerve injury model of wallerian degeneration. *J Neurosci* 2017;37(43):10258–77. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2085-17.2017
24. Liu P., Peng J., Han G.H. et al. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural Regen Res* 2019;14(8):1335–42. DOI: 10.4103/1673-5374.253510
25. Toews A.D., Barrett C., Morell P. Monocyte chemoattractant protein 1 is responsible for macrophage recruitment following injury to sciatic nerve. *J Neurosci Res* 1998;53(2):260–7. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19980715)53:2<260::AID-JNR15>3.0.CO;2-A

26. Ödemis V., Boosmann K., Heinen A. et al. CXCR7 is an active component of SDF-1 signalling in astrocytes and Schwann cells. *J Cell Sci* 2010;123(7):1081–8. DOI: 10.1242/jcs.062810
27. Ydens E., Cauwels A., Asselbergh B. et al. Acute injury in the peripheral nervous system triggers an alternative macrophage response. *J Neuroinflammation* 2012;9:176. DOI: 10.1186/1742-2094-9-176
28. Luo Y., Zheng S.G. Hall of fame among pro-inflammatory cytokines: interleukin-6 gene and its transcriptional regulation mechanisms. *Front Immunol* 2016;7:1–7. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00604
29. Hovsepian E., Penas F., Siffo S. et al. IL-10 inhibits the NF- κ B and ERK/MAPK-mediated production of pro-inflammatory mediators by up-regulation of SOCS-3 in *Trypanosoma cruzi*-infected cardiomyocytes. *PLoS One* 2013;8(11):e79445. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0079445
30. Chattopadhyay S., Myers R.R., Janes J., Shubayev V. Cytokine regulation of MMP-9 in peripheral glia: implications for pathological processes and pain in injured nerve. *Brain Behav Immun* 2007;21(5):561–8. DOI: 10.1016/J.BBI.2006.10.015
31. Chattopadhyay S., Shubayev V.I. MMP-9 controls Schwann cell proliferation and phenotypic remodeling via IGF-1 and ErbB receptor-mediated activation of MEK/ERK pathway. *Glia* 2009;57(12):1316. DOI: 10.1002/GLIA.20851
32. Chen Y.-M., Shen R.-W., Zhang B., Zhang W.-N. Regional tissue immune responses after sciatic nerve injury in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):13408–12.
33. Sun S.C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017;17(9):545–58. DOI: 10.1038/nri.2017.52
34. Ziemkiewicz N., Hilliard G., Pullen N.A., Garg K. The role of innate and adaptive immune cells in skeletal muscle regeneration. *Int J Mol Sci* 2021;22(6). DOI: 10.3390/IJMS22063265
35. Hu X., Liu G., Hou Y. et al. Induction of M2-like macrophages in recipient NOD-scid mice by allogeneic donor CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁺⁾ regulatory T cells. *Cell Mol Immunol* 2012;9(6):464–72. DOI: 10.1038/CMI.2012.47
36. Kaskan M., Galan M., Partyka M. et al. Interleukin-10 released by CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁺⁾ natural regulatory T cells improves microvascular endothelial function through inhibition of NADPH oxidase activity in hypertensive mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(11):2534–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.233262
37. Tang X., Li Q., Huang T. et al. Regenerative role of T cells in nerve repair and functional recovery. *Front Immunol* 2022;13:923152. DOI: 10.3389/fimmu.2022.923152
38. Stoecklein V.M., Osuka A., Lederer J.A. Trauma equals danger – damage control by the immune system. *J Leukoc Biol* 2012;92(3):539–51. DOI: 10.1189/jlb.0212072
39. Yuan W., Feng X. Immune cell distribution and immunoglobulin levels change following sciatic nerve injury in a rat model. *Iran J Basic Med Sci* 2016;19(7):794–9. DOI: 10.22038/ijbms.2016.7366
40. Heine G., Drozdenko G., Grün J.R. et al. Autocrine IL-10 promotes human B-cell differentiation into IgM- or IgG-secreting plasmablasts. *Eur J Immunol* 2014;44(6):1615–21. DOI: 10.1002/EJI.201343822
41. Couper K.N., Blount D.G., Riley E.M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol* 2008;180(9):5771–7. DOI: 10.4049/JIMMUNOL.180.9.5771

Authors' contributions

V. Besin: concepts preparation, literature search, manuscript preparation, editing, and review;

N. Naesilla: literature search, manuscript preparation, editing, and review.

Вклад авторов

V. Besin: разработка концепции работы, поиск литературы, подготовка рукописи, редактирование и рецензирование;

N. Naesilla: поиск литературы, подготовка рукописи, редактирование и рецензирование.

ORCID of authors / ORCID авторов

Valentinus Besin: <https://orcid.org/0000-0002-0927-4919>

Naesilla Naesilla: <https://orcid.org/0000-0003-2038-6345>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Ethical clearance. No ethical clearance number/statement and informed consent in this review article.

Этические стандарты. В данной обзорной статье отсутствует заявление об этическом допуске и информированное согласие.

Article submitted: 10.09.2023. Accepted for publication: 05.06.2024. Published online: 27.12.2024.

Статья поступила: 10.09.2023. Принята к публикации: 05.06.2024. Опубликована онлайн: 27.12.2024.

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ “THE ROLE OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY IN WALLERIAN DEGENERATION IN PERIPHERAL NERVE CRUSH INJURY”

Comment on the article “The role of innate and adaptive immunity in Wallerian degeneration in peripheral nerve crush injury”

Валлерова дегенерация — процесс антеградной дегенерации аксонов с окружающей их миелиновой оболочкой вслед за повреждением аксона в проксимальных отделах или гибелью нейрона. Процесс валлеровой дегенерации наиболее часто наблюдается в результате травматического повреждения периферических нервов, некроза, локальной демиелинизации или кровоизлияния. Выраженность аксонопатии и вторичной демиелинизации у пациентов с миелопатиями и заболеваниями периферической нервной системы отличается в зависимости от характера и скорости нарастания патологического процесса.

Как правило, выделяют 4 стадии течения валлеровой дегенерации:

- дегенерация аксонов и миелиновой оболочки с незначительным химическим сдвигом (0–4 нед);
- быстрая деструкция белковых фрагментов миелина, подвергшегося дегенерации; липиды остаются интактными на данной стадии (4–14 нед);
- глиозные изменения замещают дегенерированные аксоны и их миелиновые оболочки, липиды миелина разрушаются на этой стадии (>14 нед);
- атрофия трактов белого вещества (от месяцев до нескольких лет).

Нейровизуализационные исследования, прежде всего магнитно-резонансная томография, наиболее информативны в диагностике подобных состояний. Компьютерная томография менее чувствительна, чем магнитно-резонансная. Валлерова дегенерация в целом при компьютерной томографии наблюдается только в хронической стадии и визуализируется в виде протяженной зоны глиоза по ходу кортикальных и подкорковых трактов, направляющихся к глубинным структурам, вдоль топографической проекции белого вещества.

С точки зрения патологии наиболее интересен процесс восстановления после валлеровой дегенера-

ции, т. е. процесс регенерации. Регенерация начинается, как только миелиновые остатки будут удалены. Макрофаги продуцируют цитокины, которые стимулируют шванновские клетки секретировать нейротрофины. Деление дедифференцированных шванновских клеток является 1-м этапом регенерации. Шванновские клетки пролиферируют, образуя ряды клеток, которые служат направляющими для прорастающих аксонов, образующихся во время репаративной фазы. В дистальной части каждого ростка развивается конус роста, состоящий из филоподий, богатых актиновыми филаментами. Кончики филоподий определяют направление развития конуса роста. Они преимущественно взаимодействуют с белками внеклеточного матрикса, такими как фибронектин и ламинин, обнаруженные в наружной пластинке шванновских клеток. Таким образом, если конус роста связан с направляющими для прорастающих аксонов, он регенерирует между слоями внешней пластинки шванновских клеток. Он будет расти вдоль полосы со скоростью около 3 мм/день. Хотя многие новые ростки не вступают в контакт с клеточными полосами и вырождаются, их большое количество увеличивает вероятность восстановления сенсорных и моторных связей. Регенерация аксонов приводит к редифференцировке шванновских клеток.

А. О. Гуца, д.м.н., профессор РАН
 (ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
 непрерывного профессионального образования»
 Минздрава России)

A. O. Gushcha, MD, DMSc, Professor
 of the Russian Academy of Sciences (Research Center
 of Neurology; Russian Medical Academy of Continuous
 Professional Education, Ministry of Health of Russia)

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-117-119>

О ЗАМЕНЕ ВРАЧА ИСКУССТВЕННЫМ ИНТЕЛЛЕКТОМ: ЧЕГО МЫ БОИМСЯ И НАСКОЛЬКО НАШ СТРАХ ОПРАВДАН?

Г. В. Данилов*ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16***Контакты:** Глеб Валерьевич Данилов gdanilov@nsi.ru

Статья посвящена популярному в современном мире вопросу: возможна ли замена квалифицированного специалиста искусственным интеллектом? Приводятся размышления автора по данной проблеме с опорой на современное состояние развития компьютерных технологий.

Ключевые слова: искусственный интеллект, замена врача, нейрохирургия**Для цитирования:** Данилов Г. В. О замене врача искусственным интеллектом: чего мы боимся и насколько наш страх оправдан? Нейрохирургия 2024;26(4):117–9.DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-117-119>

On replacement of doctors by artificial intelligence: What are we afraid of and how much our fear is justified?

G. V. Danilov*N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia***Contacts:** Gleb Valerievich Danilov gdanilov@nsi.ru

The article considers a popular question in the modern world: can artificial intelligence replace a qualified specialist? The author presents their thoughts on this problem based on the current state of computer technologies.

Keywords: artificial intelligence, replacement of doctors, neurosurgery**For citation:** Danilov G. V. On replacement of doctors by artificial intelligence: What are we afraid of and how much our fear is justified? *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2024;26(4):117–9. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-117-119>

Поводом к написанию данной работы послужил вопрос, довольно часто задаваемый слушателями на медицинских конференциях и обсуждаемый в медицинском сообществе, когда речь заходит о технологиях искусственного интеллекта: «Сможет ли искусственный интеллект заменить врача?» В более широком контексте этот вопрос звучит еще более фундаментально, вызывая подспудную тревогу: «Может ли искусственный интеллект заменить человека?» Рассказывая о работах лаборатории биомедицинской информатики и искусственного интеллекта НМИЦ нейрохирургии

им. Н. Н. Бурденко, неоднократно приходилось слышать такого рода вопросы и отвечать на них.

Возможно, изложенная здесь точка зрения будет неоригинальна и в силу непредсказуемости технологического прогресса быстро устареет, однако представляется важным поделиться ей здесь и сейчас – в период бурного расцвета генеративных языковых моделей, умело синтезирующих письменную речь человека и «ловко выдающих себя» за разумное существо. Судя по всему, это далеко не предел технологической мимикрии.

Начнем с формулировки самого вопроса. Задаваясь вопросом «сможет ли искусственный интеллект заменить человека?», мы подразумеваем — «смогут ли технологии заменить квалифицированного специалиста в какой-то области профессиональной деятельности?» В качестве прецедента легко сослаться на промышленные революции XVIII—XIX вв., когда ремесленный труд был замещен автоматизированным. В попытке построить некоторое размышление над этим вопросом начнем с «фундамента».

Что такое искусственный интеллект сегодня? Как правило, мы рисуем образ «искусственного разума», «очеловеченного» компьютера, у которого помимо собственно интеллекта есть прочие высшие свойства *homo sapiens*, включая сознание, волю, эмоции, эго, добродетели и пороки. Очеловечивая такой искусственный разум, мы боимся, по сути, вполне знакомых человеческих изъянов, наделенных небывалыми технологическими возможностями. Мы боимся появления страшного зла, источник которого ранее искали в человеке.

Но согласитесь, «интеллект» — это не то же самое, что «очеловеченный разум», наделенный могуществом человеческого мозга. В таком сравнении интеллект выглядит скорее как сложная функция, вычислительная мощность, часть целого. К тому же рисуемый образ могущественного искусственного разума не соответствует (по крайней мере сегодня) современному состоянию развития технологий искусственного интеллекта. Сделаем особый акцент на слове «технологии». Дело в том, что сегодня «искусственным интеллектом» чаще всего называют математические, программно реализованные технологии, автоматизирующие решения традиционно человеческих, интеллектуальных задач. К таким задачам, например, относятся распознавание и синтез сложных визуальных образов (имитация функций зрительного анализатора), понимание и синтез устной и письменной речи (имитация работы слухового анализатора, зон коры Брока и Вернике, коры лобных долей), имитация творчества и т. д. Таким образом, происходит довольно впечатляющая симуляция отдельных функций головного мозга — такая, что может ввести нас в заблуждение и создать впечатление взаимодействия с «живым».

Однако имитации интеллектуальных функций человека можно добиться с помощью разных технологий (машинное обучение — стержневая, но все же не единственная). Именно поэтому, с нашей точки зрения, лучше говорить о «технологиях искусственного интеллекта», а не об «искусственном интеллекте» как таковом, дабы уменьшить желание «очеловечивать» технологии и несколько приземлить их восприятие.

Таким образом, современные технологии искусственного интеллекта — это автоматизаторы отдельных функций человека разумного. Если это так, то вернемся к вопросу о замене человека в его профессии. В каких

видах деятельности можно заменить функцией или набором функций квалифицированного специалиста? Вероятно, для ответа на этот вопрос нужно учесть минимум обстоятельств:

- степень формализованности деятельности специалиста на конкретном рабочем месте;
- общее число функций специалиста на рабочем месте;
- наличие машинных аналогов функций специалиста;
- качество машинных аналогов функций специалиста.

При таком рассмотрении вопроса «замена» специалиста возможна только при условии, если получится автоматизировать все его рабочие функции без потери качества. Насколько это сегодня осуществимо на практике и в каких областях, судить сложно. Думается, что подобная замена возможна в тех сферах, в которых специалисты выполняют ограниченный набор операций и не используют уникальный, плохо тиражируемый опыт. В первую очередь на ум приходит хорошо формализованный бизнес, в котором часть сотрудников выполняет строго заданный набор функций и легко заменяема как детали часового механизма (как бы цинично это ни звучало). По той же причине на данном этапе развития компьютерных наук сложно представить замену отдельными технологиями квалифицированных медицинских специалистов, деятельность которых плохо формализуется и в значительной степени зависит от опыта, личных (в том числе душевных) качеств и талантов. Магнитно-резонансный томограф — самый информативный инструмент нейровизуализации, но он не может заменить лучевого диагноста.

Почему нынешние технологии искусственного интеллекта сложнее внедрить в сферу деятельности уникальных специалистов? Потому, что современные разработки в области искусственного интеллекта в большинстве случаев опираются на процесс машинного обучения. Машинное обучение — это извлечение закономерностей из большого числа данных в форме компьютерной программы. Машинное обучение обобщает накопленный человеческий опыт в виде математической модели, позволяющей выполнять функцию человека. Возможность обучения компьютера сильно зависит от наличия достаточного количества данных предметной области. Таким образом, уникальность отдельных видов деятельности и дефицит данных не позволяют обучить современный искусственный интеллект.

Означает ли все вышесказанное, что при развитии технологий искусственного интеллекта человек становится менее востребованным в профессиональной сфере? Во времена промышленной революции станок не заменил человека: на смену ремесленнику с простыми механическими инструментами пришел оператор автоматического оборудования. Вероятно, то же

произойдет и в интеллектуальных областях: появятся операторы новых технологий. При ответе на эти вопросы оптимизм вполне обоснован.

В то же время, конечно, останутся актуальными этические вопросы использования технологий. Зло в виде человека разумного, применяющего технологии искусственного интеллекта во вред человечеству, является злом не менее страшным, чем гипотетический «очеловеченный» искусственный разум. И в ближайшей перспективе этими вопросами, видимо, предстоит серьезно заниматься.

Что же касается медицины, то кажется довольно трудным, неблагодарным и преждевременным занятием делать далеко идущие прогнозы каких-либо трансформаций, пока технологии искусственного интеллекта только появляются на горизонте медицин-

ской практики и их эффект в клинике мало ощутим. Единственное, что кажется непреложным: пока болезни человека не побеждены, потребность в квалифицированных медицинских специалистах сохранится, какой бы инструментарий ни был актуален в конкретную историческую эпоху.

Более того, несмотря на впечатляющие успехи математических моделей в имитации высших когнитивных функций человека, первоисточник этих функций — головной мозг — по-прежнему остается для человечества загадкой. Мы не знаем, насколько познаваем мозг, чтобы делать прогнозы о появлении настоящего «искусственного разума». Но уже сейчас очевидно, что современные технологии искусственного интеллекта открывают удивительные возможности для изучения этой большой загадки природы.

ORCID автора / ORCID of author

Г.В. Данилов / G.V. Danilov: <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Нейрохирургия» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

- Первая страница должна содержать:
 - название статьи,
 - инициалы и фамилии всех авторов,
 - ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
 - полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
 - адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.
- Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),

- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются через официальный сайт журнала:

<https://www.therjn.com>.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.