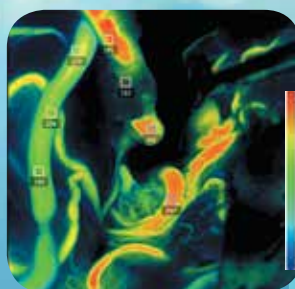
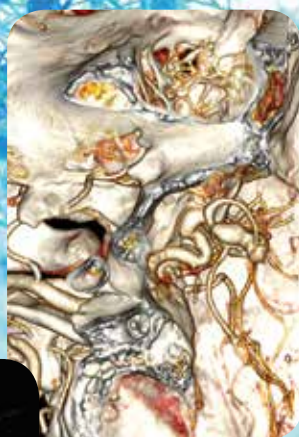
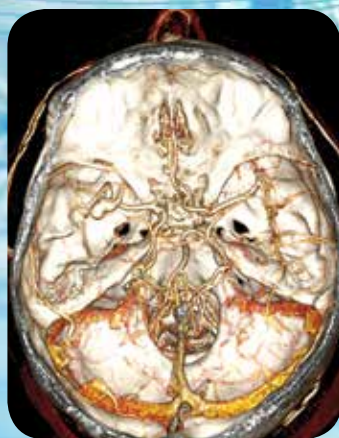




ISSN 2587-7569 (Online)  
ISSN 1683-3295 (Print)

# НЕЙРО ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



*Феномен длительной выживаемости пациентов с супратенториальными глиобластомами головного мозга*

*Оценка риска разрыва церебральных артериовенозных мальформаций*

*Системная клеточная терапия пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени в остром периоде*

*Альтернативное среднепоточное шунтирование головного мозга с использованием дистальных ветвей наружной сонной артерии у пациентов со сложными аневризмами*

RUSSIAN JOURNAL OF NEUROSURGERY

2  
Том 27 / Vol. 27  
2025

## 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).



# НЕЙРО ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2 **ТОМ 27**  
**2025** **ОСНОВАН В 1998 г.**

Учредитель: В.В. Крылов

Издатель: ИД «МедИНК», 117452, Москва,  
вн.тер.г. муниципальный округ Зюзино,  
б-р Черноморский, д. 17, к. 1, помещ. 4/2/5

Адрес редакции: ИД «МедИНК», 117452, Москва,  
вн. тер. г. муниципальный округ Зюзино,  
б-р Черноморский, д. 17, к. 1, помещ. 4/2/5  
Тел.: +7 (995) 900-40-13, e-mail: info@id-medink.ru

Редактор Е.А. Орлова-Яр  
Корректор Е.С. Самойлова  
Дизайн Е.С. Остафьева  
Верстка Е.С. Остафьева  
Служба подписки и распространения  
+7 (995) 900-40-13, info@id-medink.ru

Руководитель проекта  
Н.А. Ковалева +7 (995) 900-40-13, n.kovaleva@id-medink.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.

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

Нейрохирургия. 2025. Том 27. № 2. 1–172.  
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>

*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.*

## 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)

Гуща 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, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Кравец Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор (Нижегород, 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, академик РАН, д.м.н. (Москва, Россия)

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

Природов Александр Владиславович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

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

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

Талыпов 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)

Черембилло 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).



QUARTERLY PEER-REVIEWED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
JOURNAL

# Russian Journal of NEURO SURGERY

# 2

VOL. 27  
2025 FOUNDED IN 1998

Founder: V.V. Krylov

Publisher: PH "MedlNK", rooms 4/2/5,  
17-1 Chernomorskiy Blvd., intracity territory of a federal  
city municipal district Zuzino, Moscow 117452, Russia

Editorial Office: PH "MedlNK", rooms 4/2/5,  
17-1 Chernomorskiy Blvd., intracity territory of a federal  
city municipal district Zuzino, Moscow 117452, Russia.  
Tel./Fax: +7 (995) 9004013, e-mail: info@id-medink.ru

Editor E.A. Orlova-Yar  
Proofreader E.S. Samoylova  
Designer E.S. Ostafieva  
Maker-up E.S. Ostafieva

Subscription & Distribution Service  
+7 (995) 900-40-13, info@id-medink.ru

Project Manager N.A. Kovaleva  
+7 (995) 900-40-13, n.kovaleva@id-medink.ru

The journal was registered at the Federal Service for  
Surveillance of Communications, Information  
Technologies, and Mass Media (ПМ 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. 2025. Vol. 27. No. 2. 1-172.  
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>

*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.*

**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)*

Evezikov, 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)*

Konovalov, Nikolay A., *Academician 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., *Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc (Moscow, Russia)*

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

Prirodov Aleksandr Vladislavovich, *MD, DMSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation (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)*

Konovalov, 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, Yury 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)*



# АНО ДПО «ШКОЛА ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ АКАДЕМИКА В.В. КРЫЛОВА»

Курсы повышения квалификации для нейрохирургов в 2025 г.

Аномалии  
краниовертебрального  
перехода  
(Киммерле + Киари)

Москва  
10–11 сентября 2025

Альтернативные  
методы хирургической  
реваскуляризации  
головы и шеи

Москва  
10–12 ноября 2025

Хирургическое лечение  
паралича лицевой  
мускулатуры. Динамическая  
и статическая коррекция

Москва  
6–8 октября 2025

Микрохирургическое  
лечение аневризм  
головного мозга

Москва  
25–27 ноября 2025

Хирургия  
фармакорезистентных  
форм эпилепсии

Москва  
27–28 октября 2025

Диссекция белого вещества  
головного мозга

Москва  
1–2 декабря 2025

Каротидная  
эндартерэктомия

Москва  
9–10 декабря 2025

## Оригинальная работа

- С.А. Горяйнов, Н.Н. Маслова, Н.В. Юрьева, А.Ю. Беляев, Д.Р. Ахмадуллина, А.И. Баталов, К.С. Соложенцева, М.В. Рыжова, Г.Л. Кобяков, О.В. Абсалямова, Д.И. Пицхелаури, Д.Ю. Усачев, А.Е. Быканов, Н.Е. Захарова, А.С. Беляшова, А.В. Голанов, Д.В. Гусев, И.Н. Пронин*  
**Феномен длительной выживаемости пациентов с супратенториальными глиобластомами головного мозга: особенности комплексного лечения и нейровизуализационных данных** ..... 12
- А.В. Савелло, К.Н. Бабичев, А.В. Сергеев, Д.В. Свистов, С.А. Ландик, Р.С. Мартынов, А.В. Станишевский, Ф.А. Чемуриева*  
**Оценка риска разрыва церебральных артериовенозных мальформаций** ..... 27
- В.А. Смирнов, М.А. Хвостова, Я.В. Морозова, С.М. Радаев, С.Е. Зуев, В.А. Каранадзе, З.А. Барбакадзе, С.И. Рябов, М.А. Зягинцева, С.А. Базанович, А.Ю. Кордонский, А.В. Царев, А.Э. Тальпов, А.А. Гринь*  
**Клеточная терапия пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени (фаза I/IIa): оценка безопасности и первичной эффективности терапии** ..... 43
- В.А. Алешин, П.В. Кононец, А.Х. Бекяшев, Д.М. Белов, Д.Р. Насхлеташвили, Т.Г. Гаспарян, Н.В. Севян, А.А. Митрофанов, Е.В. Прозоренко, Р.А. Суфианов, Е.А. Москвина, В.Б. Карахан*  
**Использование резервуара Оммаи в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга: показания, эффективность, перспективы** ..... 70
- И.М. Годков, Д.В. Рощина, А.А. Гринь, А.И. Крюков, Е.В. Гаров*  
**Тактика неинвазивной диагностики и лечения пациентов с КТ-негативными ликворными фистулами основания черепа** ..... 76

## Наблюдение из практики

- К.Н. Бабичев, К.Ш. Исаев, Д.В. Кандыба*  
**Эндоваскулярная реканализация хронической окклюзии внутренней сонной артерии (клиническое наблюдение и обзор литературы)** ..... 83
- В.В. Степаненко, В.А. Шаманин, А.В. Трашин, Ю.А. Шулёв*  
**Хирургическая коррекция фиксированной цервикомедуллярной компрессии на краниовертебральном уровне у пациентки с поздней стадией ревматоидного артрита (клиническое наблюдение и обзор литературы)** ..... 90
- В.А. Лукьянчиков, Т.А. Шатохин, Е.Д. Григорьевский, М.С. Староверов, И.М. Шетова, З.А. Кулов, Н.А. Супонева, М.Ю. Максимова, Ю.В. Рябинкина, Р.В. Полищук, Е.А. Головнева, А.А. Косолапов, Н.А. Стариков, В.В. Крылов*  
**Альтернативное среднепоточное шунтирование сосудов головного мозга с использованием дистальных ветвей наружной сонной артерии у пациентов со сложными аневризмами (клиническое наблюдение и обзор литературы)** ..... 100
- А.С. Никитин, Р.М. Нанаев, О.Б. Кулаков, О.В. Левченко*  
**Вентральные остеофиты первых двух шейных позвонков как причина дисфагии, хирургическое лечение (клиническое наблюдение)** ..... 113
- И.В. Басанкин, В.А. Порханов, А.А. Гользатян, П.Б. Нестеренко, Э.Р. Хуршудян, М.И. Томина, И.Е. Грицаев, К.К. Тахмазян, С.Б. Малахов*  
**Редкий случай нестабильности и миграции металлоконструкции после винтовой фиксации C1–C2–C3–C4 (клиническое наблюдение и обзор литературы)** ..... 120

## В помощь практическому врачу

- А.И. Гайворонский, Д.В. Свистов, И.Н. Исенгалиев, Д.М. Исаев, С.В. Коломенцев, Л.И. Чуриков, Д.А. Аверьянов, Э.Ю. Малецкий, К.А. Абакина, М.А. Приймак, Ш.Х. Гизатуллин, Б.В. Ким-Скалийчук*  
**Современные принципы оказания помощи при боевых повреждениях периферических нервов** ..... 130

## Обзор литературы

- С.А. Горяйнов, С.Б. Буклина, Н.Н. Маслова, Н.В. Юрьева, А.И. Баталов, В.Ю. Жуков, Е.В. Александрова, Д.В. Гусев, Н.Е. Захарова, И.Н. Пронин*  
**Феномен нейропластичности коры головного мозга человека** ..... 142
- М.А. Акулов, В.Н. Шиманский, В.К. Пошатаев, С.В. Таняшин, В.О. Захаров*  
**Гемифациальный спазм: оценка тяжести заболевания и сопутствующих нарушений (обзор литературы)** ..... 154

## Лекция

- Д.В. Рощина, И.М. Годков, А.А. Гринь, А.И. Крюков, Е.В. Гаров*  
**Особенности диагностики базальной ликвореи у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой** ..... 161

## Original report

- S.A. Goryaynov, N.N. Maslova, N.V. Yuryeva, A.Yu. Belyaev, D.R. Akhmadullina, A.I. Batalov, K.S. Solozhentseva, M.V. Ryzhova, G.L. Kobayakov, O.V. Absalyamova, D.I. Pitskhelauri, D.Yu. Usachev, A.E. Bykanov, N.E. Zakharova, A.S. Belyashova, A.V. Golanov, D.V. Gusev, I.N. Pronin*  
**The phenomenon of long-term survival of patients with supratentorial glioblastomas: features of complex treatment and neuroimaging data** .....12
- A.V. Savello, K.N. Babichev, A.V. Sergeev, D.V. Svistov, S.A. Landik, R.S. Martynov, A.V. Stanishevskiy, F.A. Chemurzieva*  
**Rupture risk assessment for cerebral arteriovenous malformations** .....27
- V.A. Smirnov, M.A. Khvostova, Ya.V. Morozova, S.M. Radaev, S.E. Zuev, V.A. Karanadze, Z.A. Barbakadze, S.I. Ryabov, M.A. Zvyagintseva, S.A. Bazanovich, A.Yu. Kordonskiy, A.V. Tsarev, A.E. Talypov, A.A. Grin*  
**Cell therapy for patients with severe spinal cord injury (phase I / IIa): Assessment of safety and primary efficacy of therapy** .....43
- V.A. Aleshin, P.V. Kononets, A.Kh. Bekyashev, D.M. Belov, D.R. Naskhletashvili, T.G. Gasparyan, N.V. Sevyan, A.A. Mitrofanov, E.V. Prozorenko, R.A. Sufianov, E.A. Moskvina, V.B. Karakhan*  
**Ommaya reservoir in complex treatment of patients with brain metastases: Indications, efficacy, prospects** .....70
- I.M. Godkov, D.V. Roshchina, A.A. Grin, A.I. Kryukov, E.V. Garov*  
**Noninvasive diagnosis and treatment tactics in patients with CT-negative cerebrospinal fluid fistulas of the skull base** .....76

## Case from practice

- K.N. Babichev, K.Sh. Isaev, D.V. Kandyba*  
**Endovascular recanalization of chronic internal carotid artery occlusion: Clinical case and literature review** .....83
- V.V. Stepanenko, V.A. Shamanin, A.V. Trashin, Yu.A. Shulev*  
**Surgical correction of fixed cervicomedullary compression at the craniovertebral level in a patient in the late stage of rheumatoid arthritis (clinical observation and literature review)** .....90
- V.A. Lukyanchikov, T.A. Shatokhin, E.D. Grigorevskii, M.S. Staroverov, I.M. Shetova, Z.A. Kulov, N.A. Suponeva, M.Yu. Maksimova, Yu.V. Ryabinkina, R.V. Polishchuk, E.A. Golovneva, A.A. Kosolapov, N.A. Starikov, V.V. Krylov*  
**Alternative middle-flow extracranial-intracranial cerebral bypass using distal branches of the external carotid artery in patients with complex cerebral aneurysms (clinical cases and literature review)** .....100
- A.S. Nikitin, R.M. Nanaev, O.B. Kulakov, O.V. Levchenko*  
**Ventral osteophytes of the first two cervical vertebrae as a cause of dysphagia, surgical treatment (clinical case)** .....113
- I.V. Basankin, V.A. Porkhanov, A.A. Gulzatyan, P.B. Nesterenko, E.R. Khurshudyan, M.I. Tomina, I.E. Gritsaev, K.K. Takhmazyan, S.B. Malakhov*  
**A rare case of instability and rod migration after C1–C2–C3–C4 screw fixation (clinical case and literature review)** .....120

## Help for practicing doctors

- A.I. Gaivoronsky, D.V. Svistov, I.N. Isengaliev, D.M. Isaev, S.V. Kolomentsev, L.I. Churikov, D.A. Averyanov, E.Yu. Maletsky, K.A. Abakina, M.A. Priymak, Sh. H. Gizatullin, B.V. Kim-Skaliychuk*  
**Modern principles of medical treatment for combat injuries of peripheral nerves** .....130

## Literature review

- S.A. Goryaynov, S.B. Buklina, N.N. Maslova, N.V. Yur'eva, A.I. Batalov, V.Yu. Zhukov, E.V. Aleksandrova, D.V. Gusev, N.E. Zakharova, I.N. Pronin*  
**Phenomenon of cortical neuroplasticity in humans** .....142
- M.A. Akulov, V.N. Shimansky, V.K. Poshataev, S.V. Tanyashin, V.O. Zakharov*  
**Hemifacial spasm: assessment of disease severity and associated impairments (literature review)** .....154

## Lecture

- D.V. Roshchina, I.M. Godkov, A.A. Grin, A.I. Kryukov, E.V. Garov*  
**Features of diagnosing cerebrospinal fluid leak in patients with severe traumatic brain injury** .....161

# Феномен длительной выживаемости пациентов с супратенториальными глиобластомами головного мозга: особенности комплексного лечения и нейровизуализационных данных

Контакты:  
Сергей Алексеевич  
Горяинов  
[sgoraynov@gmail.com](mailto:sgoraynov@gmail.com)

С. А. Горяинов<sup>2,3</sup>, Н. Н. Маслова<sup>3</sup>, Н. В. Юрьева<sup>3</sup>, А. Ю. Беляев<sup>1</sup>, Д. Р. Ахмадуллина<sup>4</sup>, А. И. Баталов<sup>1</sup>, К. С. Соложенцева<sup>1</sup>, М. В. Рыжова<sup>1</sup>, Г. Л. Кобяков<sup>1</sup>, О. В. Абсаямова<sup>1</sup>, Д. И. Пицхелаури<sup>1</sup>, Д. Ю. Усачев<sup>1</sup>, А. Е. Быканов<sup>1</sup>, Н. Е. Захарова<sup>1</sup>, А. С. Беляшова<sup>1</sup>, А. В. Голанов<sup>1</sup>, Д. В. Гусев<sup>5</sup>, И. Н. Пронин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

<sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Введение.** Глиобластома – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом. Частота феномена «долгожительства» (>3 лет общей выживаемости – OS, overall survival) при данном заболевании 5–10 %. Остаются неясными причины более благоприятного прогноза у данных пациентов.

**Цель работы** – сравнение данных клинических и МРТ, а также особенностей комплексного лечения пациентов с супратенториальными глиобластомами – из группы контроля (OS <2 лет) и с феноменом «долгожительства» (OS >3 лет).

**Материал и методы.** В исследование включен 41 пациент с полушарными глиобластомами: 17 – с феноменом «долгожительства» (группа «долгожителей», ДЖ); 24 – в группе контроля (ретроспективный набор). С учетом среднего возраста пациентов исследовали особенности МРТ: локализацию опухоли относительно лобной доли; инвазию глубинных структур мозга; соотношение контрастируемой и неконтрастируемой частей глиомы; интенсивность контрастирования опухоли; локализацию рецидива (локальный / дистантный) в случае прогрессирования заболевания. Сравнительный анализ комплексного лечения учитывал: число курсов химиотерапии (ХТ) и режимы облучения – после 1-й операции и после рецидива заболевания; факт и количество повторных резекций опухоли после рецидива; наличие мутации *IDH1*.

**Результаты.** Локализация поражения относительно лобной доли, количество пораженных долей головного мозга и инвазия глубинных структур достоверно не отличались в исследуемых группах. Пациенты ДЖ (проспективный набор) достоверно были моложе, чем пациенты контроля ( $p < 0,05$ ). Для группы ДЖ отмечена тенденция к одностороннему поражению ( $p = 0,085$ ). Средний объем контрастируемой части опухоли (по данным МРТ в T1-режиме) у пациентов ДЖ составил 34 см<sup>3</sup>, а неконтрастируемой (в режиме T2-FLAIR) – 105 см<sup>3</sup>, соотношение 1: 3 ( $p > 0,05$ ). Интенсивность контрастирования опухоли в среднем составила 1,5 по сравнению с интактным полушарием мозга. В группе ДЖ повторно оперировано в связи с рецидивом заболевания 8 (47 %) пациентов, а в группе контроля – ни одного ( $p < 0,05$ ). Результаты анализа лучевой терапии после 1-й операции: для пациентов ДЖ медиана СОД – 58 (35–66) Гр, достоверных отличий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ); число курсов темозоломида в группе ДЖ – 9 (6–22), в группе контроля – 6 (3–10),  $p < 0,05$ . Повторная лучевая терапия в разных режимах: в группе ДЖ – 52 % пациентов, в группе контроля – 0 ( $p < 0,05$ ). Повторная ХТ (17 (9–23) курсов, в основном бевацизумабом): в группе ДЖ – 65 % пациентов, в группе контроля – 0 ( $p < 0,05$ ). Мутация *IDH1* исследовалась только у 15 пациентов: положительная – у 1 (группа ДЖ); отрицательная – у 14 пациентов (7 из контрольной группы).

**Заключение.** Выявлены достоверные отличия: в группе ДЖ пациенты с супратенториальными глиобластомами более молодого возраста. Важные особенности комплексного лечения ДЖ: статистически более высокая частота повторных резекций при наступлении рецидивов (47 %) и повторных сеансов лучевой терапии в различных режимах (52 %); достоверно более агрессивная и длительная ХТ (с преобладанием темозоломида в 1-й линии лечения и бевацизумаба при наступлении рецидива). Не выявлены достоверные отличия между двумя исследуемыми группами по локализации опухоли, интенсивности ее контрастирования,

соотношения контрастируемой и неконтрастируемой частей опухоли, инвазии глубинных структур головного мозга, вовлечения функционально значимых зон.

**Ключевые слова:** феномен длительной выживаемости, OS, PFS, глиобластомы, магнитно-резонансная томография (МРТ), молекулярно-генетические особенности, адъювантное лечение

**Для цитирования:** Горяйнов С.А., Маслова Н.Н., Юрьева Н.В. и др. Феномен длительной выживаемости пациентов с супратенториальными глиобластомами головного мозга: особенности комплексного лечения и нейровизуализационных данных. *Нейрохирургия* 2025;27(2):12–26.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-12-26>

## The phenomenon of long-term survival of patients with supratentorial glioblastomas: features of complex treatment and neuroimaging data

S. A. Goryaynov<sup>2,3</sup>, N. N. Maslova<sup>3</sup>, N. V. Yuryeva<sup>3</sup>, A. Yu. Belyaev<sup>1</sup>, D. R. Akhmadullina<sup>4</sup>, A. I. Batalov<sup>1</sup>, K. S. Solozhentseva<sup>1</sup>, M. V. Ryzhova<sup>1</sup>, G. L. Kobayakov<sup>1</sup>, O. V. Absalyamova<sup>1</sup>, D. I. Pitskhelauri<sup>1</sup>, D. Yu. Usachev<sup>1</sup>, A. E. Bykanov<sup>1</sup>, N. E. Zakharova<sup>1</sup>, A. S. Belyashova<sup>1</sup>, A. V. Golanov<sup>1</sup>, D. V. Gusev<sup>5</sup>, I. N. Pronin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

<sup>2</sup>A.Tsyb Medical Radiological Research Center (MRRC) – NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 4 Korolev St., Obninsk 249036, Russia;

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University; 28 Krupskay St., Smolensk 214019, Russia;

<sup>4</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia;

<sup>5</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Sergei Alekseevich Goryaynov [sgoraynov@gmail.com](mailto:sgoraynov@gmail.com)

**Background.** Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor with an extremely unfavorable prognosis. The frequency of the “longevity” phenomenon (>3 years of overall survival – OS) in this disease is 5–10 %. The reasons for the more favorable prognosis in these patients are still unclear.

**Aim.** To compare the clinical and MRI data as well as features of complex treatment of patients with supratentorial glioblastomas among the control group (OS <2 years) and study group (with the phenomenon of “longevity”, OS >3 years).

**Material and methods.** This study included 41 patients with hemispheric glioblastomas: 17 with the “longevity” phenomenon (study group – long-term survival (LTS), prospective set); 24 patients in the control group (retrospective set). Taking into account the average age of patients, the following MRI features were examined: tumor localization relative to the frontal lobe; invasion of deep brain structures; the ratio of contrast-enhancing and non-contrast-enhancing parts of the glioma; tumor contrast intensity; localization of recurrent tumor (local/distant) in case of disease progression. Comparative analysis of complex treatment took into account the following parameters: the number of chemotherapy (ChT) courses and radiation regimens after the 1<sup>st</sup> operation and after disease recurrence; the fact and number of repeated tumor resections after recurrence; the presence of *IDH1* mutation.

**Results.** The localization of the lesion relative to the frontal lobe, the number of affected lobes of the brain and the invasion of deep structures did not differ significantly in the examined groups. Patients of study group (LTS, prospective set) were significantly younger than the patients of the control group ( $p < 0.05$ ). The tendency towards a single-lobe lesion was noted in the LTS group ( $p = 0.085$ ). The average volume of the contrast-enhancing part of the tumor (according to MRI data in the T1 mode) in patients of LTS group was 34 cm<sup>3</sup>, and the non-contrast-enhancing part (in the T2-FLAIR mode) was 105 cm<sup>3</sup>, the ratio was 1: 3 ( $p > 0.05$ ). The tumor contrast intensity was 1.5 in average compared to the intact cerebral hemisphere. Among patients of LTS group, 8 patients (47 %) were re-operated due to disease recurrence, while in the control group there were no repeated operations ( $p < 0.05$ ). The results of the analysis of radiation therapy after the 1<sup>st</sup> operation were the follows: for LTS patients the median total radiation dose (TRD) was 58 (35–66) Gy, with no significant differences between the groups ( $p > 0.05$ ); the number of temozolomide courses in the LTS group were 9 (6–22), while in the control group it was 6 (3–10),  $p < 0.05$ . The repeated radiotherapy (RT) in different regimens was applied in the LTS group in 52 % of patients, in the control group – 0 ( $p < 0.05$ ). The repeated ChT (17 (9–23) courses, mainly with bevacizumab) was applied in the LTS group in 65 % of patients, in the control group – 0 ( $p < 0.05$ ). The *IDH1* mutation was studied only in 15 patients: positive – in 1 (LTS group); negative – in 14 patients (7 from the control group).

**Conclusion.** The following significant differences were revealed: patients with supratentorial glioblastomas were younger in the LTS group. The important features of the complex treatment of patients in LTS group included statistically higher frequency of repeated resections in case of recurrence (47 %) and repeated sessions of radiotherapy (RT) in various modes (52 %); significantly more aggressive and prolonged ChT (with the predominance of temozolomide in the 1<sup>st</sup> line of treatment and bevacizumab in case of recurrence). There were no significant differences between two examined groups in tumor localization, intensity of its contrasting, the ratio of contrasted and non-contrast parts of the tumor, invasion of deep structures of the brain, involvement of functionally significant areas (FSA).

**Keywords:** phenomenon of long-term survival, overall survival (OS), progression free survival (PFS), glioblastomas, magnetic resonance imaging (MRI), molecular genetic features, adjuvant treatment

For citation: Goryaynov S.A., Maslova N.N., Yuryeva N.V. et al. The phenomenon of long-term survival of patients with supratentorial glioblastomas: features of complex treatment and neuroimaging data. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):12–26. (In Russ., In Engl.). DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-12-26>

## ВВЕДЕНИЕ

Глиобластомы головного мозга остаются сложной проблемой для нейрохирургов и смежных специалистов. Несмотря на то что с 2010 по 2018 г. отмечается [1] удвоение медианы общей выживаемости (overall survival, OS) при глиобластомах, частота 3-летней выживаемости (или «долгожительства») при данном заболевании остается низкой (табл. 1).

Согласно данным CBTRUS (Central Brain Tumor Register of the United States) [2], включающем 21 910 наблюдений, при глиобластомах показатель OS составляет: 3-летний — не более 7,54 %; 5-летний — менее 5 % случаев. Ранее в нашем исследовании [3] были показаны предикторы благоприятного прогноза для пациентов с феноменом «долгожительства» с верифицированным диагнозом «глиобластома»: молодой возраст, супратенториальное расположение опухоли, высокий индекс Карновского (ИК) до операции, факт хирургического удаления опухоли.

Стандартные лечебные процедуры у больных с первичными опухолями ЦНС в настоящее время: хирургия, радиотерапия, противоопухолевая лекарственная терапия. Для пациентов с глиобластомой режим выбора послеоперационного лечения — химиолучевая терапия (ХЛТ) с темозоломидом: ежедневный прием (75 мг/м<sup>2</sup>) в течение всего курса лучевой терапии (ЛТ) (30 фракций по 2 Гр), с последующими 6–12 курсами темозоломида по схеме 5/23 [4].

При анализе данных 11 пациентов с глиобластомами и различной длительной OS выявлены позитивные прогностические факторы [5]:

- молодой возраст;
- индивидуальный подход к лечению;
- интенсивная тактика химиотерапии (ХТ) — от 6 до 15 циклов темозоломида в 1-й линии и проведение

2-й линии ХТ (в отличие от стандартных протоколов лечения, ограниченных по длительности терапии).

Интересно отметить, что у пациентов с феноменом «долгожительства» при глиобластомах отсутствовала мутация *IDH1* [5]. К сожалению, исследователи не провели сравнительный анализ МРТ-данных пациентов с глиобластомами в группах.

Как свидетельствуют данные мировой литературы, остается противоречивой роль повторных резекций опухоли при рецидиве заболевания [6]. Ряд авторов для определения прогноза заболевания при рецидиве глиобластомы предлагают специальные шкалы, учитывающие объем опухоли, вовлечение функционально значимых зон (ФЗЗ) и предоперационное состояние пациента по шкале Карновского [7].

Представляет значительный интерес поиск общих закономерностей клинических, нейровизуализационных, молекулярно-генетических особенностей у пациентов с глиобластомами и феноменом «долгожительства».

Цель проведенной работы состояла в сравнении данных клинических и МРТ, а также особенностей комплексного лечения пациентов с супратенториальными глиобластомами — из группы контроля (OS <2 лет) и с феноменом «долгожительства» (OS >3 лет).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Характеристика исследуемой когорты пациентов

В исследование включены пациенты с полушарными глиобластомами — 41 человек. Часть из них оперированы и наблюдались в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (табл. 2).

В основную группу «долгожителей» (ДЖ) включены 17 пациентов с глиобластомами и феноменом «долгожительства» (OS >3 лет).

Таблица 1. Данные мировой литературы о выживаемости (OS/PFS) пациентов с глиобластомами головного мозга в 2010 и 2018 гг.

Table 1. World literature data on survival (OS/PFS) of patients with brain glioblastomas in 2010 and 2018

Год Year	Показатель Parameter	Медиана, мес Median, month	Разброс (мес), 95 % ДИ Range (months), 95 % CI
2010	OS	10,0	8,8–11,2
	PFS	9,0	7,5–10,5
2018	OS	23,0	17,5–28,5
	PFS	20,0	16,9–23,1

**Примечание.** OS — общая выживаемость (overall survival); PFS — выживаемость без прогрессирования (progression free survival) заболевания. Отмечена динамика роста ( $p < 0,05$ ) у 635 пациентов.

Note. OS — overall survival; PFS — progression free survival. Growth dynamics ( $p < 0.05$ ) was noted in 635 patients.

Таблица 2. Клинические данные исследуемых пациентов с глиобластомами головного мозга

Table 2. Clinical data of the studied patients with glioblastomas

Показатель Parameter	Группа ДЖ (17 пациентов) LTS group (17 patients)	Группа контроля (24 пациента) Control group (24 patients)
OS (с момента 1-й операции), лет OS (from 1 <sup>st</sup> operation), years	>3	<2
Возраст (медиана), лет Age (median), years	43	53
Пол, <i>n</i> : Gender, <i>n</i> :		
мужской male	10	14
женский female	7	10
Локализация опухоли, <i>n</i> (%): Tumor localization, <i>n</i> (%):	Супратенториальная Supratentorial	
ФЗЗ FSA	9 (52,9 %)	14 (58,3 %)
одна доля мозга one lobe of the brain	15 (88 %)	15 (62,5 %)
Хирургическое вмешательство (удаление опухоли), <i>n</i> Surgical treatment (tumor removal), <i>n</i>	27, из них 17 – с первичной резекцией, 8 – с повторной, 2 – оперированы трижды 25, among them 17 – primary resection, 8 – repeated operation, 2 – three operations	24
МРТ-волюметрический анализ, <i>n</i> MRI volumetric analysis, <i>n</i>	17 (до и после операции) 17 (before and after operation)	24 (до операции) 24 (before operation)

**Примечание.** *n* – число пациентов; OS – общая выживаемость (overall survival); ДЖ – «долгожители» (OS > 3 лет); МРТ – магнитно-резонансная томография; ФЗЗ – функционально значимые зоны.

**Note.** *n* – number of patients; OS – overall survival; LTS – long-term survival (OS > 3 years); MRI – magnetic resonance imaging; FSA – functionally significant areas.

В группу контроля вошли 24 пациента с медианой OS < 2 лет.

Супратенториальные опухоли: в группе ДЖ – у 9 (52,9 %); в контрольной – у 14 (58,3 %) пациентов.

Микрохирургическое удаление опухоли выполнено всем (41 пациенту). В группе ДЖ в связи с рецидивом заболевания повторно оперированы 8 пациентов (см. табл. 2), трижды оперированы 2 пациента. Примерно в 50 % случаев в обеих группах опухоли располагались вблизи или непосредственно в ФЗЗ (речевой двигательной коре, пирамидном тракте, аркуатном пучке).

У всех пациентов с опухолями в ФЗЗ оперативные вмешательства выполнены с использованием нейрофизиологического мониторинга двигательных зон (двигательной коры и пирамидного тракта) и речевых зон в сознании (речевой коры и аркуатного тракта).

У всех пациентов выполнена оценка МРТ в режимах T1, T2, T2-FLAIR, DWI, T1+C. При анализе оценивалась локализация опухоли, ее объем (контрастируемой части – в режиме T1 с контрастом, неконтрастируемой – в T2-FLAIR) до операции, локализация рецидива, интенсивность накопления контрастного вещества, инвазия глубинных структур мозга.

Проведен анализ комплексного лечения пациентов после 1-й операции (число сеансов ХТ, режимы ЛТ) и при наступлении рецидива (повторные операции, число сеансов ХТ, режимы ЛТ).

Отдельно выполнен анализ мутации *IDH1* у 15 пациентов из обеих групп с помощью антительного метода.

При анализе выживаемости факт смерти и ее дата были известны у 24 пациентов группы контроля и у 5 – в группе ДЖ. Даты наступления рецидива были доступны для анализа у 16 пациентов из группы ДЖ и у 5 – из контрольной. За OS принят период с момента 1-й операции до даты смерти (если она наступила) или до даты последней консультации пациента в НМИЦ. Рассчитывали безрецидивную выживаемость (progression free survival, PFS) как период с момента последней операции до момента наступления нового рецидива заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Клинический анализ пациентов в исследуемых группах

Медиана возраста в группе ДЖ составила 43 года, в группе контроля – 53 ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

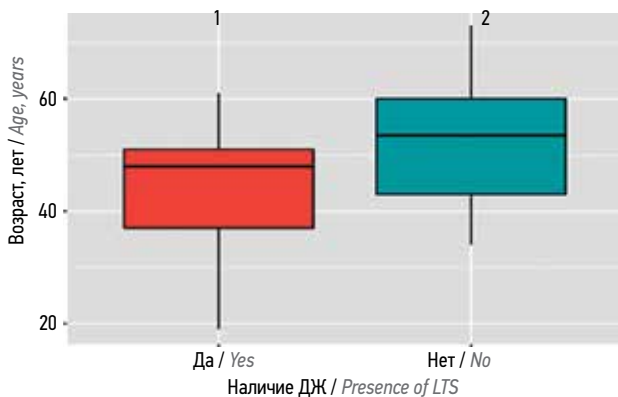


Рис. 1. Различия возраста (медианы) пациентов исследуемых групп ( $p < 0,05$ ): 1 – группа «долгожителей» (ДЖ) с общей выживаемостью (overall survival, OS  $> 3$  лет); 2 – группа контроля (OS  $< 2$  лет)

Fig. 1. The differences in age (median) of patients in the examined groups ( $p < 0,05$ ): 1 – group of “long-term survivals” (LTS) with overall survival (OS  $> 3$  years); 2 – control group (OS  $< 2$  years)

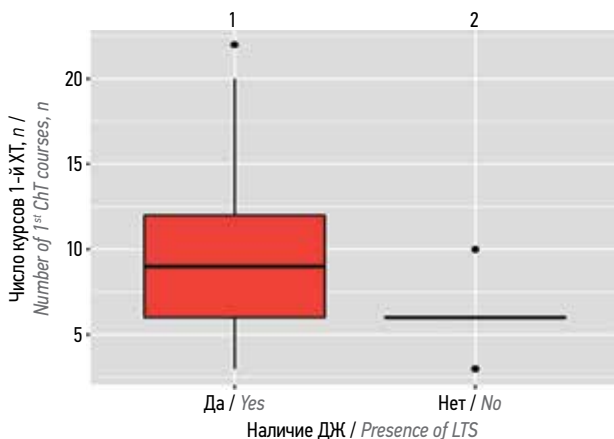


Рис. 2. Пациенты с феноменом «долгожительства» (ДЖ) достоверно чаще имели длительные курсы химиотерапии (ХТ) темозоломидом после 1-й операции ( $p < 0,05$ ): 1 – группа ДЖ; 2 – группа контроля

Fig. 2. Patients with the phenomenon of “longevity” (LTS) were significantly more likely to have long courses of chemotherapy (ChT) with temozolomide after the 1<sup>st</sup> operation ( $p < 0,05$ ): 1 – LTS group; 2 – control group

Однодозовое поражение выявлено у 15 (88 %) пациентов из группы ДЖ и несколько реже встречалось в группе контроля – у 15 (62,5 %) пациентов,  $p > 0,05$ .

Все пациенты группы ДЖ получили комплексное лечение после 1-й операции (ЛТ в режиме классического фракционирования) и терапию темозоломидом. Анализ ЛТ: медиана суммарной очаговой дозы (СОД) после 1-й операции для группы ДЖ составила 58 (35–66) Гр, для группы контроля – 58,3 (45–50) Гр, отличия недостоверны. Число курсов темозоломида после 1-й операции: в группе ДЖ – 9 (6–22), в группе контроля – 6 (3–10),  $p < 0,05$  (рис. 2).

Повторные резекции при рецидиве заболевания выполнены 8 (47 %) пациентам группы ДЖ, в группе контроля ни разу ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Повторную ЛТ при наступлении рецидива в различных режимах (классическое фракционирование,

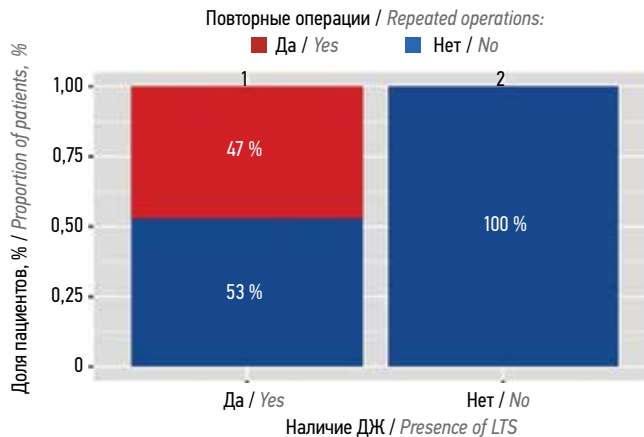


Рис. 3. Влияние повторных операций на факт «долгожительства» (ДЖ) при глиобластомах ( $p < 0,05$ ): 1 – группа ДЖ; 2 – группа контроля

Fig. 3. The effect of repeated operations on the fact of “longevity” (LTS) in glioblastomas ( $p < 0,05$ ): 1 – LTS group; 2 – control group

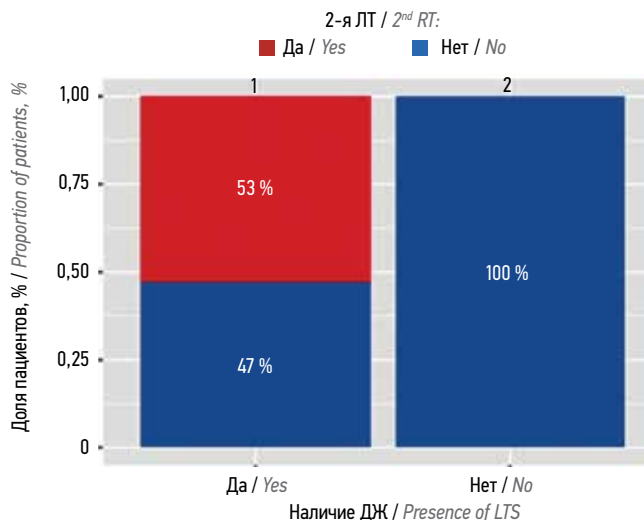


Рис. 4. Влияние повторной лучевой терапии (2-я ЛТ) при рецидиве глиобластомы на феномен «долгожительства» (ДЖ) ( $p < 0,05$ ): 1 – группа ДЖ; 2 – группа контроля

Fig. 4. The effect of repeated radiotherapy (2<sup>nd</sup> RT) in case of recurrent glioblastoma on the phenomenon of “longevity” (LTS) ( $p < 0,05$ ): 1 – LTS group; 2 – control group

гипофракционирование и радиохирургия) получили 9 (53 %) пациентов из группы ДЖ, в группе контроля – ни один,  $p < 0,05$  (рис. 4).

Повторные курсы ХТ при наступлении рецидива получили 11 (73,3 %) пациентов группы ДЖ, в группе контроля – никто ( $p < 0,05$ ). Число повторных курсов ХТ при наступлении рецидива составило 17 (9–23), при этом в основном использованы схемы на основе бевацизумаба (рис. 5).

Не выявлены отличия (во всех случаях  $p > 0,05$ ) при сравнительном анализе данных обеих групп по следующим факторам:

- 1) пол;
- 2) количество пораженных долей мозга (1 vs 2 и более);

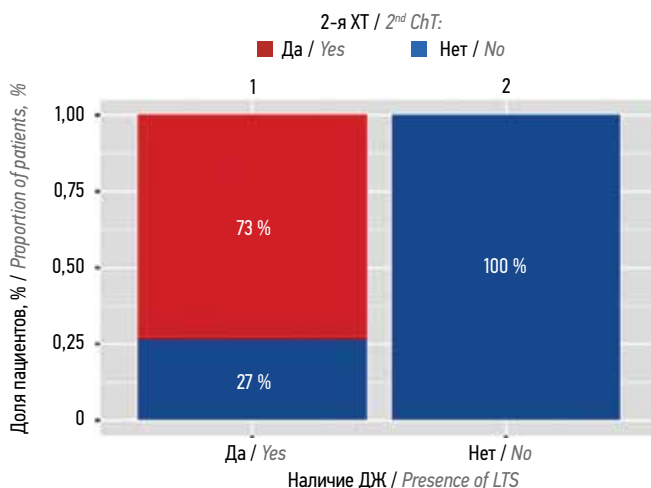


Рис. 5. Влияние курсов повторной химиотерапии (2-я ХТ) на основе бевацизумаба при рецидиве глиобластомы на феномен «долгожительства» (ДЖ) ( $p < 0,05$ ): 1 – группа ДЖ; 2 – группа контроля

Fig. 5. The effect of repeat chemotherapy courses (2<sup>nd</sup> ChT) based on bevacizumab in case of glioblastoma recurrence on the phenomenon of "longevity" (LTS) ( $p < 0,05$ ): 1 – LTS group; 2 – control group

- 3) инвазия глубинных структур;
- 4) вовлечение ФЗЗ;
- 5) сторона поражения;
- 6) поражение лобной доли;
- 7) СОД при ЛТ после 1-й операции;
- 8) наличие мутации *IDH1*.

В табл. 3 представлен анализ клинических факторов, влияющих на развитие феномена «долгожительства» в исследуемых группах.

Таким образом, пациенты ДЖ с глиобластомами головного достоверно чаще имели более молодой

возраст, а также тенденцию поражения одной доли ( $p = 0,085$ ). Важные особенности комплексного лечения в группе ДЖ: статистически более высокая частота повторных резекций при наступлении рецидивов (47 %) и повторных сеансов ЛТ в различных режимах (52 %); достоверно более агрессивная и длительная ХТ (с преобладанием темозоломида в 1-й линии лечения и бевацизумаба при наступлении рецидива).

## 2. Волюметрический анализ дооперационных МРТ-данных пациентов с феноменом «долгожительства»

### «долгожительства»

У пациентов обеих групп неконтрастируемая часть опухоли преобладала над контрастируемой (табл. 4). Средний объем опухоли в группе ДЖ: по данным МРТ в T1-режиме с контрастированием составил 34 (0–61) см<sup>3</sup>; в режиме T2-FLAIR – 105 (8–213) см<sup>3</sup>. Значимых отличий в объемах опухоли между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Интенсивность контрастирования опухоли измеряли в условных единицах (усл. ед.), которые получены отношением значений интенсивности контрастирования исследуемой части опухоли и интактной стороны, принятой за единицу. В среднем интенсивность контрастирования опухоли по обеим группам не отличалась ( $p > 0,05$ ). Также факт наличия кровоизлияния в опухоль не влиял на частоту развития феномена «долгожительства» ( $p > 0,05$ ). Указанные выше нейрорентгенологические особенности отражены в табл. 4.

Кроме того, рассчитывалось самое низкое значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) у 4 пациентов, полученные данные варьировались

Таблица 3. Анализ клинических факторов в исследуемых группах пациентов с глиобластомами головного мозга

Table 3. Analysis of clinical factors in examined groups of patients with glioblastomas

Показатель Parameter	Характеристика показателя Characteristic of parameter	Группа ДЖ (17 пациентов) LTS group (17 patient)	Группа контроля (24 пациента) Control group (24 patient)	<i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%) Gender, <i>n</i> (%)	Женский Female	7 (41,2)	10 (41,7)	1,000
	Мужской Male	10 (58,8)	14 (58,3)	
Возраст, mean (SD) Age, mean (SD)		43,00 (12,85)	52,92 (10,92)	<b>0,011</b>
Число пораженных долей мозга, <i>n</i> (%) Number of affected brain lobes, <i>n</i> (%)	>1	2 (11,8)	9 (37,5)	<b>0,085</b>
	1	15 (88,2)	15 (62,5)	
Повторные резекции при рецидиве, <i>n</i> (%) Repeated resections in case of recurrence, <i>n</i> (%)	Да Yes	8 (47,1)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
	Нет No	9 (52,9)	23 (100,0)	

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Parameter	Характеристика показателя Characteristic of parameter	Группа ДЖ (17 пациентов) LTS group (17 patient)	Группа контроля (24 пациента) Control group (24 patient)	<i>p</i>
ЛТ после 1-й операции, <i>n</i> (%) RT after 1 <sup>st</sup> operation, <i>n</i> (%)	Да Yes	17 (100,0)	9 (90,0)	0,370
	Нет No	0 (0,0)	1 (10,0)	
ХТ после 1-й операции (число курсов), медиана [квартили] ChT after 1 <sup>st</sup> operation (number of courses), median [quartiles]	Темозоломид Temozolomide	9,00 [6,00, 12,00]	6,00 [6,00, 6,00]	<b>0,031</b>
ЛТ повторно, <i>n</i> (%) Repeated RT, <i>n</i> (%)	Да Yes	9 (52,9)	0 (0,0)	<b>0,009</b>
	Нет No	8 (47,1)	23 (100,0)	
ХТ повторно, <i>n</i> (%) Repeated ChT, <i>n</i> (%)	Да Yes	11 (73,3)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
	Нет No	4 (26,7)	24 (100,0)	
Мутация <i>IDH1</i> , <i>n</i> (%) Mutation <i>IDH1</i> , <i>n</i> (%)	<i>IDH1</i> –	7 (87,5)	8 (100,0)	1,000
	<i>IDH1</i> +	1 (12,5)	0 (0,0)	
Инвазия глубинных структур, <i>n</i> (%) Invasion of deep structures, <i>n</i> (%)	Да Yes	1 (5,9)	4 (16,7)	0,382
	Нет No	16 (94,1)	20 (83,3)	
ФЗЗ, <i>n</i> (%) FSA, <i>n</i> (%)	Да Yes	9 (52,9)	14 (58,3)	0,760
	Нет No	8 (47,1)	10 (41,7)	
Сторона поражения, <i>n</i> (%) Side of lesion, <i>n</i> (%)	Обе Both	0 (0,0)	1 (4,2)	0,271
	Слева Left	6 (35,3)	13 (54,2)	
	Справа Right	11 (64,7)	10 (41,7)	
Поражение лобной доли, <i>n</i> (%) Frontal lobe lesion, <i>n</i> (%)	Да Yes	10 (58,8)	8 (33,3)	0,125
	Нет No	7 (41,2)	16 (66,7)	
Факт рецидива, <i>n</i> (%) Recurrence, <i>n</i> (%)	Да Yes	16 (100,0)	5 (100,0)	–
Факт смерти, <i>n</i> (%) Death, <i>n</i> (%)	Нет No	5 (100,0)	24 (100,0)	–

**Примечание.** Mean – среднее значение; *n* – число пациентов; *p* – уровень статистической значимости; SD – стандартное отклонение (от англ. standard deviation); ДЖ – «долгожители»; ЛТ – лучевая терапия; ФЗЗ – функционально значимые зоны; ХТ – химиотерапия; (–) – нет данных (ретроспективно нельзя достоверно установить число выбывших из-под наблюдения пациентов в группе контроля, а также судьбу остальных в дальнейшем – умерли они или имели рецидивы).

**Note.** Mean – average value; *n* – number of patients; *p* – level of statistical significance; SD – standard deviation; LTS – “long-term survival”; RT – radiation therapy; FSA – functionally significant areas; ChT – chemotherapy; (–) no data (retrospectively, it is impossible to reliably determine the number of patients in the control group who dropped out of observation, as well as the fate of the rest in the future – whether they died or had recurrences).

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика основных нейрорадиологических особенностей при глиобластомах головного мозга пациентов из групп контроля и пациентов-«долгожителей»**Table 4.** The comparative characteristics of the main neuroradiological features in glioblastomas in patients of control group and LTS group

Фактор Factor	ДЖ (17 пациентов) LTS group (17 patients)	Контроль (24 пациента) Control group (24 patients)	<i>p</i>
Средний объем части опухоли, см <sup>3</sup> : Mean volume of tumor part, cm <sup>3</sup> :			
контрастируемой contrast-enhancing	34 (0–61)	38 (1–105)	>0,05
неконтрастируемой non-contrast-enhancing	105 (8–213)	99 (6–188)	>0,05
Соотношение контрастируемой и неконтрастируемой частей опухоли, см <sup>3</sup> Ratio of contrast and non-contrast-enhancing parts of the tumor, cm <sup>3</sup>	1 : 3	1 : 2,6	>0,05
Интенсивность контрастирования, усл. ед.* Contrast intensity, conventional units*	1,5	1,46	>0,05
Наличие кровоизлияния в опухоли, $n/n_{\text{общ}}$ (%) Presence of hemorrhage in the tumor, $n/n_{\text{total}}$ (%)	11/17 (64 %)	10/24 (56 %)	>0,05
Локальное прогрессирование заболевания без дистантных очагов, <i>n</i> Local progression of the disease without distant foci, <i>n</i>	17	24	>0,05
Радикальность удаления опухоли, <i>n</i> Radicality of tumor resection, <i>n</i>	17 (тотальная и субтотальная резекция) (total and subtotal resection)	—	—

**Примечание.** *n* – число пациентов с определенным показателем;  $n_{\text{общ}}$  – общее число пациентов; *p* – уровень статистической значимости; (–) – объем резекции не оценивали, поскольку контрольная группа пациентов была набрана ретроспективно и, по данным историй болезни, послеоперационную КТ выполняли только для исключения послеоперационных геморрагических осложнений. В связи с этим оценка объема резекций глиобластом для нас оказалась затруднительна.

\*Условные единицы получены отношением значений интенсивности контрастирования исследуемой части опухоли и интактной стороны, принятой за единицу.

Note. *n* – number of patients with a certain parameter;  $n_{\text{total}}$  – total number of patients; *p* – level of statistical significance; (–) volume of resection was not assessed, since the control group of patients was recruited retrospectively and, according to the case records, postoperative CT was performed only to exclude postoperative hemorrhagic complications. In this regard, the assessment of the volume of glioblastoma resections was difficult to perform.

\*Conventional units are obtained by the ratio of the values of the contrast intensity of the studied part of the tumor and the intact side, taken as one.

от 304 до 605, среднее значение составило  $475 \pm 127,29$ . На отличия в группах не влияли такие факторы, как объем опухоли, соотношение контрастируемой и неконтрастируемой частей глиобластомы, интенсивность накопления контрастного препарата, наличие кровоизлияния в опухоль. У всех пациентов отмечалось преимущественно локальное прогрессирование заболевания без дистантных очагов.

### 3. Анализ мутации IDH1 в группах

Провели исследование на наличие мутации (иммуногистохимическим методом) у 15 пациентов обеих групп: 8 – из группы ДЖ, 7 – из контрольной. Мутация IDH1 не выявлена: у 7 из 8 пациентов группы ДЖ, у всех 7 – из группы контроля. На основании анализа данных 15 пациентов обеих групп можно сделать предположительное заключение, что наличие мутации IDH1 не влияет на развитие феномена «долгожительства».

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

**Пациент X.**, 50 лет, впервые отметил онемение в пальцах левой руки в октябре-ноябре 2013 г., дважды

были тонические судороги в левой руке, также отмечались эпизоды дезориентации, кратковременные речевые нарушения. Данные МРТ (17.03.2014) головного мозга с контрастным усилением свидетельствуют о внутримозговой опухоли правой лобно-теменной области с кистозным компонентом (рис. 6). Прооперирован 08.04.2014 в ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» по поводу глиобластомы лобно-теменной области правого полушария головного мозга.

По данным биопсии № 11615–19/14 (08.04.2014), морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют глиобластоме без выявленной мутации гена IDH1 R132H. По классификации ВОЗ, WHO grade IV; метилирование промоторной области гена MGMT не обнаружено.

На момент операции состояние удовлетворительное, ИК 80 баллов. Неврологическая симптоматика: снижение глубоких видов чувствительности в левой кисти, преимущественно в большом и указательном пальцах; судорожные подергивания мышц левой руки; эпизоды головокружения со спастичностью в левой руке; грубые нарушения координации в левых конечностях (из-за нарушения глубоких видов чувствительности).

В ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России с 26.05.2014 по 26.06.2014 пациенту проведен курс комбинированной ХЛТ на область ложа удаленной опухоли (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, средняя СОД 62 Гр), далее – 20 курсов ХТ темозоломидом. Состояние пациента оставалось стабильным, сохранялся умеренно выраженный гемипарез слева, преимущественно в руке. При очередном контроле (27.11.2017) по сравнению с предыдущим (26.07.2017) выявлен локальный продолженный рост опухоли с распространением книзу от остаточного образования, подтвержденный (04.12.17) данными позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с  $^{11}\text{C}$ -метионином: индекс накопления аминокислоты при ПЭТ в новом очаге – 2,35 (рис. 7). Безрецидивный период составил 44 мес. Сохранялось общее удовлетворительное состояние (ИК 80 баллов).

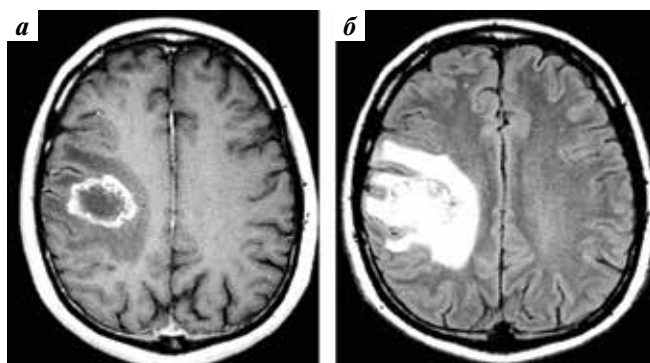


Рис. 6. Дооперационные (17.03.2014) МР-томограммы (аксиальные срезы, контрастное усиление) пациента Х. с внутримозговой опухолью правой лобно-теменной области с кистозным компонентом: а – режим Т1 с контрастированием; б – режим Т2-FLAIR

Fig. 6. Preoperative (17.03.2014) MRI tomograms (axial scans, contrast enhancement) of patient H. with an intracerebral tumor of the right frontoparietal region with a cystic component: а – T1 mode with contrast; б – T2 FLAIR mode

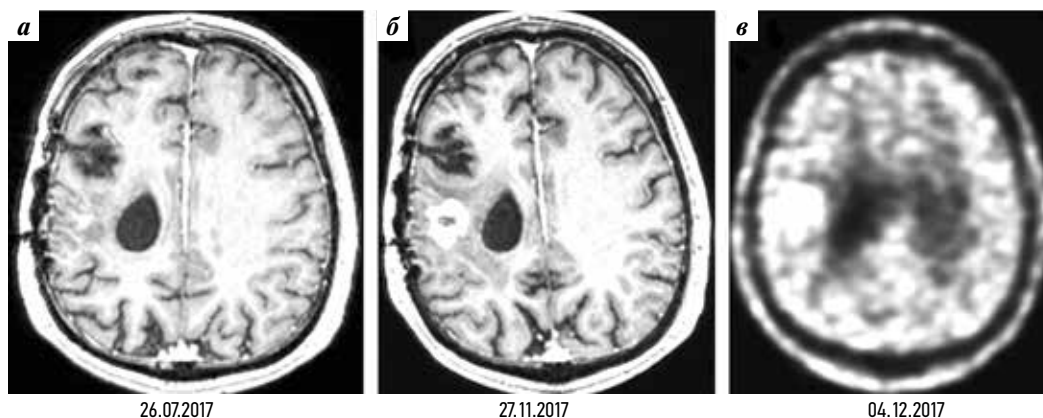


Рис. 7. Серия контрольных МР-томограмм пациента Х. с внутримозговой опухолью правой лобно-теменной области с кистозным компонентом: а, б – МРТ, Т1 режим с контрастированием, аксиальный срез; в – ПЭТ головного мозга с метионином, аксиальный срез. Отмечается локальный продолженный рост глиобластомы с распространением книзу от остаточного образования

Fig. 7. A series of control MRI scans of patient H. with an intracerebral tumor of the right frontoparietal region with a cystic component: а, б – MRI, T1 scan; в – PET of the brain with methionine, axial scan. Local continued growth of glioblastoma with spread downwards from the residual formation is noted

Проведен (18–20.12.17) 2-й курс – стереотаксической радиотерапии на аппарате «Кибернож» (рис. 8): к очагу (объем 28,5 см<sup>3</sup>) в теменной области правого полушария головного мозга (GTV + 5 мм, по данным ПЭТ-КТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином) подведена средняя доза  $D_{cp} = 30$  Гр, за 5 фракций, при этом максимальная доза для мишени  $D_{max} = 27$  Гр. Состояние в процессе облучения удовлетворительное. Неврологический статус без отрицательной динамики. После каждого сеанса вводили 4 мг дексаметазона в/м.

Проведено еще 12 курсов ХТ темозоломидом, у пациента Х. выявлена тромбоцитопения (до  $104 \times 10^9$  ед/мкл), перенес опоясывающий герпес.

При контрольной МРТ (14.11.2018) по сравнению с предыдущими выявлена отрицательная динамика: появление мелких очагов контрастирования книзу и медиально от имеющегося ранее очага. Неврологический статус без выраженной отрицательной динамики. Безрецидивный период – 10,8 мес. Рекомендована смена линии ХТ на бевацизумаб (400 мг в/в капельно) + иринотекан (200 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед), при условии удовлетворительных показателей крови.

Проведен (с 26.11.2018 по 17.12.2018) 3-й курс – стереотаксической 3D-конформной радиотерапии: на очаг в височно-теменной области правого полушария головного мозга с краевым захватом 3 мм (объем РТВ = 93 см<sup>3</sup>). Подведено 15 фракций с РОД 3 Гр до СОД 45 Гр на линейном ускорителе электронов TrueBeat, облучение проводили с трех сторон – с трех самостоятельных арок конформной динамической ротации с использованием технологий объемной модулированной по интенсивности арк-терапии (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) (рис. 9).

Проведено 12 введений бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и 6 введений бевацизумаба в монотерапии. Отмечен локальный продолженный рост (МРТ от 03.10.2019) по сравнению с предыдущей МРТ. Безрецидивный период

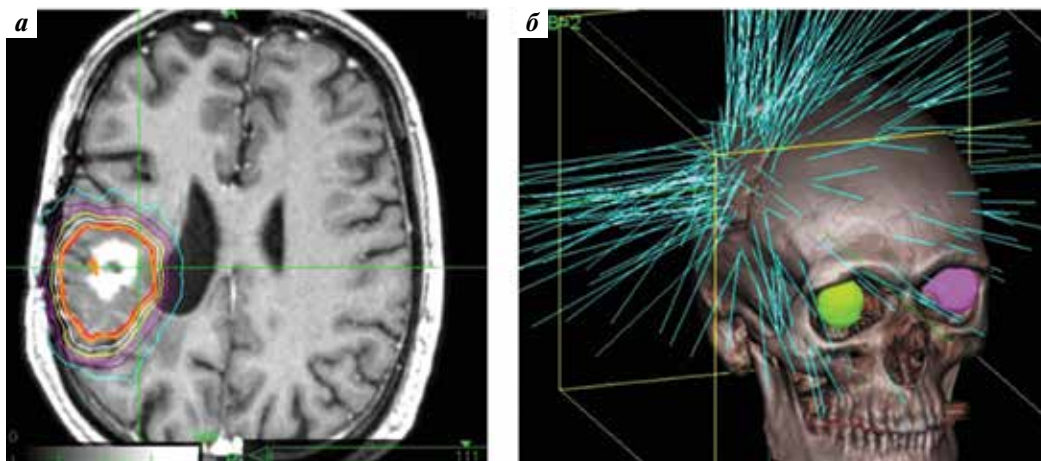


Рис. 8. Элементы (а, б) планирования 2-го курса (12.2017) стереотаксической радиотерапии на аппарате «Кибернож» очага в теменной области правого полушария головного мозга в связи с рецидивом заболевания у пациента Х.

Fig. 8. Elements (a, b) of the 2<sup>nd</sup> course planning (12.2017) of stereotactic radiotherapy using the CyberKnife device for the lesion in the parietal region of the right hemisphere in case of disease recurrence in patient H.

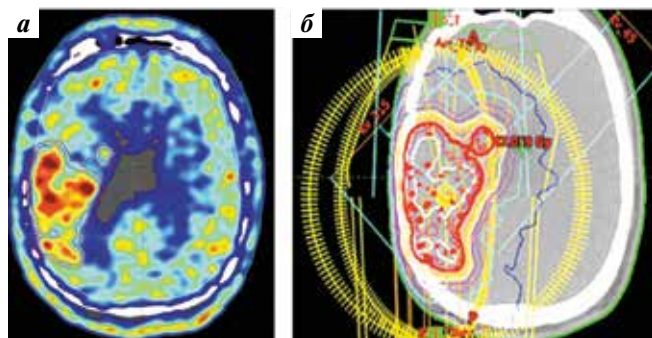


Рис. 9. Элементы (а, б) планирования 3-го курса стереотаксической 3D-конформной радиотерапии (12.2018) очага в височно-теменной области правого полушария головного мозга в связи с рецидивом заболевания у пациента Х.

Fig. 9. Elements (a, b) of planning the 3<sup>rd</sup> course of stereotactic 3D conformal radiotherapy (12.2018) of a lesion in the right temporo-parietal region because of disease recurrence in patient H.

составил 10,2 мес. Рекомендации химиотерапевта: бевацизумаб (400 мг в/в капельно) + иринотекан (200 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед).

При контрольной ПЭТ/КТ головного мозга с <sup>11</sup>C-метионином в лобно-теменной области правого полушария, перивентрикулярно расширенным задним отделам тела правого бокового желудочка определяется аметаболический участок постлучевых и постоперационных изменений. Вокруг участка выявлена зона гиперфиксации радиофармацевтического препарата с максимальным индексом накопления  $IN_{max}$  до 2,01, метаболическим объемом 23 см<sup>3</sup>. Принято решение о проведении 4-го курса ХТ.

Проведен (16–22.10.2019) 4-й курс стереотаксической конформной ЛТ на линейном ускорителе электронов TrueBeat в соответствии с планом: к мишени в височной доле правого полушария головного мозга с учетом данных ПЭТ-КТ с <sup>11</sup>C-метионином (объем РТV=20,4 см<sup>3</sup>) подве-

дена средняя доза для мишени  $D_{mean}$  32,5 Гр (за 5 фракций) с 4 арок по технологии VMAT. Нагрузка на критические структуры в пределах толерантности. Облучение пациент Х. перенес удовлетворительно, без нарастания неврологической симптоматики и лучевой токсичности (рис. 10).

В дальнейшем продолжена ХТ по схеме: бевацизумаб + иринотекан. По критериям RANO, стабилизация болезни продлилась по март 2020 г., тогда же начался продолженный рост. Неврологический статус без выраженной отрицательной динамики. Безрецидивный период — 5 мес.

С апреля 2020 г. пациент получал ХТ по другой схеме: бевацизумаб + мюстофоран. Контрольная МРТ (30.05.2020) выявила прогрессию в лобно-теменной области и мозолистом теле: увеличение размеров ранее выявляемых очагов. При этом структуры в области ствола мозга без прогрессирования. Следующая МРТ (03.08.2020) показала продолженный рост.

По сравнению с предыдущими данными ПЭТ/КТ головного мозга следующий контроль показал тенденцию к нарастанию метаболической активности <sup>11</sup>C-метионина опухолевой ткани по контуру послеоперационной кисты правой лобно-теменной области:  $IN_{max}$  2,29, V 48,09 см<sup>3</sup> (24.03.2020) и  $IN_{max}$  2,44, V 48,6 см<sup>3</sup> (10.08.2020). В связи с отсутствием ниволумаба решено назначить и введены (17.08.2020) карбоплатин (300 мг) + бевацизумаб (400 мг). Пациент Х. продолжал наблюдаться спустя 76 мес после постановки диагноза.

Представленное клиническое наблюдение показывает значимость клинико-демографических факторов: относительно молодой возраст (50 лет), полушарная локализация опухоли, отсутствие дистантных очагов заболевания, проведение длительных повторных курсов ХТ и ЛТ при рецидиве.

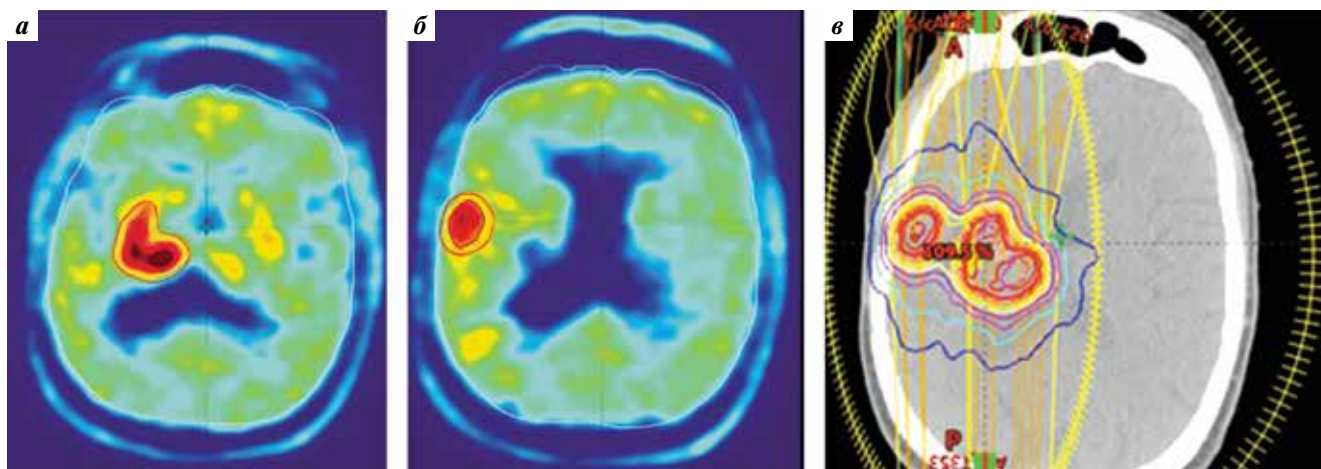


Рис. 10. Элементы (а, б, в) планирования 4-го курса (10.2019) стереотаксической конформной лучевой терапии на TrueBeam (линейном ускорителе электронов) на очаг в височной доле правого полушария головного мозга в связи с рецидивом заболевания пациента X.

Fig. 10. Elements (a, b, c) of planning the 4<sup>th</sup> course (10.2019) of stereotactic conformal radiation therapy on TrueBeam (linear electron accelerator) to a lesion in the right temporal lobe because of disease recurrence in patient H.

### ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы в хирургии глиом высокой степени злокачественности и прежде всего глиобластом отмечается улучшение исходов при комбинированном лечении. Так, медиана OS составила: в 2001–2003 гг. – 7,4 мес; в 2010–2012 гг. – 10,6 мес; в 2015 г. – 24,1 мес при повторных резекциях и до 20,4 мес в случае одного оперативного вмешательства с последующим комбинированным лечением. Частота 2-летней выживаемости при глиобластомах составила: в 2001–2003 гг. – 8,2 %, в 2012–2012 гг. – 18,3 % [8].

В источнике [9] представлена примерная картина динамики медианы OS для больных с глиобластомой в случаях разных режимов химиотерапии:

- с темозоломидом – от 12,6 мес [10] и 12,5 мес [11];
- без темозоломида, но и без бевацизумаба: до 17,6 мес [12];
- в серии больных с рецидивом глиобластомы: темозоломид + бевацизумаб при рецидивах – до 21,5 мес [13] (табл. 5).

Таким образом, в последнее десятилетие отмечается тенденция к увеличению медианы OS больных с глиобластомами, а в последние несколько лет, по данным различных авторов, увеличение продолжительности жизни нельзя не связать с использованием бевацизумаба (вероятно, во 2-й линии лечения) [9]. Более молодой возраст, хирургическое вмешательство по уменьшению объема опухоли, лечение ХЛТ и метилирование промотора гена *MGMT* связаны с более длительной выживаемостью пациентов с глиобластомами головного мозга [14].

Как в публикации [15], в нашей работе также выявлено значимое влияние на факт «долгожительства» таких клинических факторов, как возраст, длительность ХТ темозоломидом после 1-й операции и бевацизумабом после наступления рецидива.

Однако, на наш взгляд, важна и роль повторных резекций и повторных курсов ЛТ при наступлении рецидива: они вносят свой вклад в развитие «долгожительства» при глиобластомах. Так, еще в 2012 г. большую роль повторных резекций в улучшении показателей выживаемости пациентов с глиобластомами отметили А.М. Stark и соавт. [16] на большом клиническом материале (492 пациента с глиобластомами). Важную роль у пациентов с феноменом ДЖ играет повторная ЛТ [17], что согласуется с нашими данными.

По данным S. Mukherjee и соавт. [18], выявлено значимое влияние на OS у пациентов с глиобластомами таких факторов: повторная резекция опухоли (в группе данных пациентов OS увеличивается на 4 мес); молодой возраст; высокий балл по шкале Карновского; более поздние сроки рецидивов; объем резекции контрастируемой части опухоли более 80 %; положительная экспрессия *MGMT* [17].

В то же время, по данным [5], радикальность операции значимо не влияла на выживаемость пациентов на временном промежутке более 3 лет. На долгосрочную выживаемость влияли молодой возраст пациентов и положительный ответ на ХТ темозоломидом. Не оказали статистически достоверного влияния (2017 и 2019 гг.) [5] на выживаемость более 3 лет следующие клинические признаки: пол больных; функциональный статус по шкале Карновского; локализация опухоли; объем поражения или число пораженных долей; число оперативных вмешательств и объем циторедукции. Согласно нашим данным, пациенты с поражением одной доли головного мозга без инвазии глубинных структур мозга (боковые желудочки, базальные ганглии, мозолистое тело) несколько чаще встречались в группе ДЖ по сравнению с группой контроля.

В настоящей работе при анализе МРТ-данных в группах глиобластом не выявили значимых отличий

**Таблица 5.** Увеличение медианы общей выживаемости пациентов с глиобластомами головного мозга за период с 1999 по 2020 г. в связи с изменением режимов химиотерапии**Table 5.** Increase in median overall survival of patients with glioblastomas from 1999 to 2020 due to changes in chemotherapy regimens

Библиографический источник The literature source	Год Year	Режим адъювантного лечения после операции Adjuvant treatment regimen after surgery	Медиана OS, мес Median OS, months
[10]	1999	ЛТ RT	12,6
[11]	2009	ЛТ RT	12,5
[12]	2014	ХЛТ (темозолomid) ChRT (temozolomide)	17,6
[13]	2020	ХЛТ (темозолomid + бевацизумаб) ChRT (temozolomide + bevacizumab)	21,5

**Примечание.** OS – общая выживаемость (overall survival); ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия.  
*Note.* OS – overall survival; RT – radiation therapy; ChRT – chemoradiation therapy.

в объеме опухоли в целом и ее контрастируемой и неконтрастируемой частей. Также выявили, что на длительную выживаемость при глиобластомах не влияли факт кровоизлияния в опухоль, интенсивность накопления контрастного вещества и локализация опухоли относительно лобной доли.

Один из важнейших параметров, определяющих продолжительность OS и PFS при глиобластомах, – радикальность операции [19]. Среди новых методик хирургического лечения, которые позволили увеличить радикальность оперативных вмешательств при глиобластомах, выделим метаболическую навигацию, применение интраоперационного УЗИ-сканирования, МРТ. Так, в хирургии глиом высокой степени злокачественности при использовании 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) частота тотальных резекций увеличилась с 36 до 74,5 % [20]. Следует отметить, что, по данным литературы, за последние 10 лет отмечается рост числа более радикальных операций при глиомах головного мозга. Так, частота радикальных операций при резекциях глиом низкой степени злокачественности значимо увеличилась с 21,5 % (2006 г.) до 60,8 % (2017 г.) [21].

В настоящем исследовании у всех пациентов в группе ДЖ выполнена тотальная и субтотальная резекция контрастируемой части опухоли. К сожалению, не было данных ранней послеоперационной МРТ в группе контроля, чтобы выполнить сравнительный анализ влияния радикальности резекции на выживаемость в нашей группе ДЖ. Однако, на наш взгляд, радикальность резекции глиобластомы также вносит свой вклад в «долгожительство».

Большой проблемой для нейрохирургов остается инфильтративный рост глиобластом. Рядом авторов показано, что степень инвазии глиобластом, по данным посмертных исследований, вариабельна: 20–27 % опухолей имеют инфильтрацию менее 1 см от края основного узла; 20 % – более 3 см; 8 % – выраженную дис-

семинацию за пределы опухоли [22–24]. Одним из важнейших факторов, лимитирующих нейрохирурга в резекции опухоли (помимо ее локализации), служит выраженность инфильтрации, которая обуславливает резектабельность опухоли. Естественно, что большую радикальность операции можно ожидать при полушарных, хорошо отграниченных глиомах без инвазии глубинных структур и ФЗЗ мозга. Влияние инфильтративных свойств глиом, а также соотношения контрастируемой и неконтрастируемой частей глиальных опухолей на хирургическую тактику – важные аспекты для изучения в будущем.

В настоящем исследовании не выявили отличия между пациентами двух групп (ДЖ и контроля) в преобладании неконтрастируемой части опухоли над контрастируемой, а также в интенсивности контрастирования (см. табл. 4). В зоне неконтрастируемой части глиобластомы наиболее часто происходит рецидив заболевания, следовательно, данная часть опухоли (при наличии возможности) должна также подвергаться комбинированному лечению [25].

Следует учитывать при этом, что неконтрастируемая часть глиобластомы исключительно сложна для нейрохирурга вследствие сложности интраоперационного определения границ опухоли [26].

Ожидаемого отличия в объеме неконтрастируемой части опухоли в сравниваемых группах пациентов с глиобластомами в настоящем исследовании не выявили. В то же время худший прогноз относительно OS у пациентов с глиобластомами (как изначально, так и на фоне лечения бевацизумабом) отмечен [27] при повышении МР-сигнала в T1- и T2-FLAIR в опухоли и прилежащей зоне мозга.

В рассматриваемой серии пациентов с глиобластомами с феноменом «долгожительства» отмечалась низкая частота инвазии глубинных структур мозга (6 %), что крайне важно для нейрохирурга при оперативном вмешательстве. Вовлечение мозолистого тела и базальных

ганглиев при глиобластоме приводит к снижению показателей выживаемости: OS <6 мес [28]. Вовлечение в рост опухоли боковых желудочков также относится к плохим прогностическим факторам [29].

По данным мировой литературы, локализация опухоли вблизи ФЗЗ влияет на OS при глиобластомах. На основании исследования 322 пациентов были созданы специальные прогностические шкалы Sawaya (I, II, III) и Friedlein (A и B), которые учитывают близость опухоли к ФЗЗ. При помощи этих шкал показаны достоверно более низкие сроки OS при локализации глиобластом в ФЗЗ или вблизи них [30]. В настоящей работе не выявили влияние факта локализации опухоли вблизи ФЗЗ на прогноз заболевания. Это может быть связано с равным распределением в процентном соотношении опухолей, расположенных в ФЗЗ или вблизи них, в сравниваемых группах.

Различий в исследуемых группах по частоте выявления положительной мутации *IDH1* также не выявили, возможно, это связано с небольшим числом пациентов (15 человек), а также с используемым ранее методом [5] иммуногистохимического исследования данной мутации. Наиболее информативными молекулярными маркерами при изучении феномена «долгожительства» при глиобластомах служат мутации гена *IDH1/2* и метилирование промотора гена *MGMT*, которые связаны с лучшим ответом на стандартную клиническую помощь [31]. В литературе также обсуждается роль снижения экспрессии генов *CHI3L1*, *FBLN4*, *EMP3*, *IGFBP2*, *IGFBP3*, *LGALS3*, *MAOB*, *PDPN*, *SERPING1* и *TIMP1*. Из-за небольшого числа пациентов, имеющих феномен ДЖ с глиобластомами, сравнительные исследования генетических различий с пациентами, имеющими стандартные сроки OS, — сложная задача. Чтобы улучшить ведение пациентов и клинические результаты, необходим тщательный «омический» или мультимодальный подход для выявления различий между краткосрочной и долгосрочной выживаемостью пациентов с глиобластомами головного мозга [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной серии пациенты-«долгожители» с глиобластомами головного мозга достоверно чаще имели молодой возраст, тенденцию к однодолевой локализации процесса, отсутствие инвазии в глубинные структуры мозга (мозолистое тело, подкорковые ганглии, таламус). На длительную выживаемость достоверно не оказывали влияние общий объем опухоли, наличие в ней кровоизлияний, интенсивность контрастирования, соотношение объемов контрастной и не-контрастной частей глиобластомы, сторона поражения и близость функционально значимых зон. Около 50 % пациентов с феноменом «долгожительства», в отличие от пациентов с низкой выживаемостью, повторно прооперированы при наступлении рецидива заболевания. Все пациенты группы «долгожителей» получили достоверно более длительные курсы химиотерапии как после 1-й операции, так и при рецидиве заболевания. Важным представляется высокая частота повторной лучевой терапии при рецидивах опухоли у пациентов с феноменом «долгожительства». Пациенты обеих исследуемых групп не отличались по частоте выявления мутации *IDH1*.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ТЕКУЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительный анализ влияния радикальности резекции глиобластом на феномен «долгожительства» не выполнен, поскольку не было достаточного количества ранних послеоперационных МРТ в ретроспективной группе контроля.
2. Мутация *IDH1* определена всего у 15 из всех (41) пациентов в серии; во всех случаях применяли иммуногистохимический метод (R132H).
3. Для более детального генетического исследования пациентов с глиобластомами и феноменом «долгожительства» необходимо применение секвенирования нового поколения для анализа *IDH1/2*, *ATRX*, *TERT*, p53, *EGFR*, *PDGFRA*, *MGMT* и *H3F3*, что в данной работе выполнено в единичных случаях (4 пациента).

## Литература | References

1. Jiang H., Zeng W., Ren X. et al. Super-early initiation of temozolomide prolongs the survival of glioblastoma patients without gross-total resection: A retrospective cohort study. *J Neurooncol* 2019;144(1):127–35. DOI: 10.1007/s11060-019-03211-1
2. Tamimi A.F., Juweid M. Epidemiology and outcome of glioblastoma. Chapter 8. In: *Glioblastoma*. Ed. by S. De Vleeschouwer. Brisbane (AU): Codon Publications, 2017. DOI: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8
3. Горайнов С.А., Гольдберг М.Ф., Голанов А.В. и др. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: роль клинико-демографических факторов и мутации *IDH1* (R132H). Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2017;81(3):5–16. DOI: 10.17116/neiro20178135-16
4. Горайнов С.А., Гольдберг М.Ф., Голанов А.В. et al. The phenomenon of long-term survival in glioblastoma patients. Part I: the role of clinical and demographic factors and an *IDH1* mutation (R 132 H). *Zhurnal voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2017;81(3):5–16. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro20178135-16
5. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации. М., 2020. Доступно по: <https://guans.org/Text/Guidelines/primary-tumors-of-cns-2020.pdf>.

- Primary tumors of the central nervous system: Clinical guidelines. Moscow, 2020. Available at: <https://ruans.org/Text/Guidelines/primary-tumors-of-cns-2020.pdf>. (In Russ.).
- Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М. и др. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. Сибирский онкологический журнал 2019;18(3):34–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44
  - Matsko M.V., Matsko D.E., Volkov N.M. et al. Morphological and molecular genetic features of primary glioblastomas in patients with unusually high life expectancy. Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian journal of oncology 2019;18(3):34–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44
  - Barbagallo G.M., Paratore S., Caltabiano R. et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: A single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. Neurosurg Focus 2014;37(6):E4. DOI: 10.3171/2014.9.FOCUS14502
  - Park J.K., Hodges T., Arko L. et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2010;28(24):3838–43. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.0582
  - Johnston A., Creighton N., Parkinson J. et al. Ongoing improvements in postoperative survival of glioblastoma in the temozolomide era: a population-based data linkage study. Neurooncol Pract 2020;7(1):22–30. DOI: 10.1093/nop/npz021
  - Кобяков Г.Л., Абсальямова О.В., Аникеева О.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли 2015;(4s):55–79. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79
  - Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu. et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. Malignant tumours 2015;(4s):55–79. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79
  - Голанов А.В. Глиобластомы больших полушарий головного мозга: результаты комбинированного лечения и факторы, влияющие на прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. Golanov A.V. Glioblastomas of the cerebral hemispheres: results of combined treatment and factors affecting prognosis. Abstract of the dis. ... of doctor of med. sciences. Moscow, 1999. (In Russ.).
  - Кобяков Г.Л., Абсальямова О.В., Ураков С.В. и др. Антиангиогенная терапия в лечении глиобластомы: обзор и собственные клинические данные. Современная онкология 2009;(1):17–24. Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Urakov S.V. et al. Antiangiogenic therapy in glioblastoma treatment: review and personal experience. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2009;(1):17–24. (In Russ.).
  - Кобяков Г.Л., Смолин А.В., Бекашев А.Х. и др. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? Опухоли головы и шеи 2014;(3):12–21. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-872-878
  - Kobyakov G.L., Smolin A.V., Bekyashev A.Kh. et al. Treatment of recurrent glioblastoma: is there any success? Opuhoholi golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT) 2014;(3):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-872-878
  - Кобяков Г.Л., Абсальямова О.В., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2-1):109–33. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-07
  - Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Bekyashev A.Kh. et al. Practical guidelines for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. Malignant tumours 2020;10(3s2-1):109–33. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-07
  - Kim I.H. Appraisal of re-irradiation for the recurrent glioblastoma in the era of *MGMT* promotor methylation. Radiat Oncol J 2019;37(1):1–12. DOI: 10.3857/roj.2019.00171
  - Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю. и др. Изменение уровня экспрессии гена *MGMT* у пациентов с первичной глио-  
бластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена *MGMT* на продолжительность жизни больных. Сибирский онкологический журнал 2021;(3):5–17.
  - Matsko M.V., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu. et al. Changes in the *MGMT* gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and *MGMT* expression on survival of patients. Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian journal of oncology 2021;(3):5–17. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17
  - Stark A.M., van de Bergh J., Hedderich J. et al. Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. Clin Neurol Neurosurg 2012;114(7):840–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.026
  - Brown N.F., Ottaviani D., Tazare J. et al. Survival outcomes and prognostic factors in glioblastoma. Cancers (Basel) 2022;14(13):3161. DOI: 10.3390/cancers14133161
  - Mukherjee S., Wood J., Liaquat I. et al. Craniotomy for recurrent glioblastoma: Is it justified? A comparative cohort study with outcomes over 10 years. Clin Neurol Neurosurg 2020;188:105568. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105568
  - Sanai N., Snyder L.A., Honea N.J. et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. J Neurosurg 2011;115(4):740–8. DOI: 10.3171/2011.6.JNS11252
  - Kaneko S., Eljamel M.S. Fluorescence image-guided neurosurgery. Future Oncology 2017;13(26):2341–8. DOI: 10.2217/fon-2017-0194
  - Solomons M.R., Jaunmuktane Z., Weil R.S. et al. Seizure outcomes and survival in adult low-grade glioma over 11 years: living longer and better. Neurooncol Pract 2020;7(2):196–201. DOI: 10.1093/nop/npz056
  - Scherer H.J. A critical review: The pathology of cerebral gliomas. J Neurol Psychiatry 1940;3(2):147–77. DOI: 10.1136/jnnp.3.2.147
  - Halperin E.C., Burger P.C., Bullard D.E. The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15(2):505–9. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)90036-0
  - Parsa A.T., Wachhorst S., Lamborn K.R. et al. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. J Neurosurg 2005;102(4):622–8. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.4.0622>
  - Jakola A.S., Bouget D., Reinertsen I. et al. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. J Neurooncol 2020;146(2):373–80. DOI: 10.1007/s11060-020-03391-1
  - Lasocki A., Gaillard F. Non-contrast-enhancing tumor: A new frontier in glioblastoma research. AJNR Am J Neuroradiol 2019;40(5):758–65. DOI: 10.3174/ajnr.A6025
  - Boxerman J.L., Zhang Z., Safriel Y. et al. Prognostic value of contrast enhancement and FLAIR for survival in newly diagnosed glioblastoma treated with and without bevacizumab: results from ACRIN 6686. Neuro Oncology 2018;20(10):1400–10. DOI: 10.1093/neuonc/noy049
  - Fyllingen E.H., Bø L.E. Survival of glioblastoma in relation to tumor location: a statistical tumor atlas of a population-based cohort. Acta Neurochirurg 2021;163:1895–905. DOI: 10.1007/s00701-021-04802-6
  - Armocida D., Pesce A., Palmieri M. Periventricular zone involvement as a predictor of survival in glioblastoma patients: A single centre cohort-comparison investigation concerning a distinct clinical entity. Interdisc Neurosurg 2021;25:101185. DOI: 10.1016/j.inat.2021.101185
  - Friedlein K., Bozhkov Y., Hore N. et al. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients. Sci Rep 2015;(5):12373. DOI: 10.1038/srep12373
  - Jovčevska I. Genetic secrets of long-term glioblastoma survivors. Bosn J Basic Med Sci 2019;19(2):116–24. DOI: 10.17305/bjbm.2018.3717

**Вклад авторов**

С.А. Горайнов: концепция и дизайн, предоставление материалов или данных пациентов, сбор и обобщение данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Н.Н. Маслова, Н.В. Юрьева: редактирование статьи;

А.Ю. Беляев: предоставление материалов или данных пациентов;

Д.Р. Ахмадуллина, А.И. Баталов, К.С. Соложенцева, Д.В. Гусев: сбор и обобщение данных, анализ и интерпретация данных;

М.В. Рыжова, Г.Л. Кобяков, О.В. Абсальямова: анализ и интерпретация данных;

Д.И. Пицхелаури, Д.Ю. Усачев, Н.Е. Захарова, А.В. Голанов, И.Н. Пронин: концепция и дизайн;

А.Е. Быканов: сбор и обобщение данных;

А.С. Беляшова: написание текста статьи.

**Authors' contribution**

S.A. Goryaynov: research idea and design of the study, collection and analysis of archival documents, data analysis and interpretation, writing and editing of the article, search and analysis for literary sources, final scientific editing of the article;

N.N. Maslova, N.V. Yuryeva: editing of the article;

A.Yu. Belyaev: collection and analysis of archival documents;

D.R. Akhmadullina, A.I. Batalov, K.S. Solozhentseva, D.V. Gusev: collection and analysis of archival documents, data analysis and interpretation;

M.V. Ryzhova, G.L. Kobyakov, O.V. Absalyamova: data analysis and interpretation;

D.I. Pitskhelauri, D.Yu. Usachev, N.E. Zakharova, A.V. Golanov, I.N. Pronin: research idea and design of the study;

A.E. Bykanov: data collection and analysis;

A.S. Belyashova: article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.А. Горайнов / S.A. Goryaynov: <https://orcid.org/0000-0002-6480-3270>

Н.Н. Маслова / N.N. Maslova: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Н.В. Юрьева / N.V. Yuryeva: <https://orcid.org/0000-0001-9419-3533>

А.Ю. Беляев / A.Yu. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>

Д.Р. Ахмадуллина / D.R. Akhmadullina: <https://orcid.org/0000-0001-6491-2891>

А.И. Баталов / A.I. Batalov: <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

К.С. Соложенцева / K.S. Solozhentseva: <https://orcid.org/0000-0001-9984-9327>

М.В. Рыжова / M.V. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Г.Л. Кобяков / G.L. Kobyakov: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

О.В. Абсальямова / O.V. Absalyamova: <https://orcid.org/0000-0002-9062-6212>

Д.И. Пицхелаури / D.I. Pitskhelauri: <https://orcid.org/0000-0003-0374-7970>

Д.Ю. Усачев / D.Yu. Usachev: <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>

А.Е. Быканов / A.E. Bykanov: <https://orcid.org/0000-0002-0588-4779>

Н.Е. Захарова / N.E. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-0516-3613>

А.С. Беляшова / A.S. Belyashova: <https://orcid.org/0000-0001-6650-7566>

А.В. Голанов / A.V. Golanov: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

Д.В. Гусев / D.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0002-0931-1636>

И.Н. Пронин / I.N. Pronin: <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, грант № 075-15-2021-1343 «Развитие биоресурсной коллекции опухолей нервной системы человека с молекулярно-генетической паспортизацией для персонализированного лечения пациентов с нейроонкологическими заболеваниями».

**Funding.** This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, grant No. 075-15-2021-1343 "Development of a bioresource collection of human nervous system tumors with molecular genetic certification for personalized treatment of patients with neuro-oncological diseases".

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

Статья поступила: 22.04.2024. Принята к публикации: 19.11.2024. Опубликовано онлайн: 11.06.2025.

Article submitted: 22.04.2024. Accepted for publication: 19.11.2024. Published online: 11.06.2025.

# The phenomenon of long-term survival of patients with supratentorial glioblastomas: features of complex treatment and neuroimaging data

Contacts:  
Sergei Alekseevich  
Goryaynov  
[sgoraynov@gmail.com](mailto:sgoraynov@gmail.com)

S.A. Goryaynov<sup>2,3</sup>, N.N. Maslova<sup>3</sup>, N.V. Yuryeva<sup>3</sup>, A. Yu. Belyaev<sup>1</sup>, D.R. Akhmadullina<sup>4</sup>, A.I. Batalov<sup>1</sup>, K.S. Solozhentseva<sup>1</sup>, M.V. Ryzhova<sup>1</sup>, G.L. Kobayakov<sup>1</sup>, O.V. Absalyamova<sup>1</sup>, D.I. Pitskhelauri<sup>1</sup>, D.Yu. Usachev<sup>1</sup>, A.E. Bykanov<sup>1</sup>, N.E. Zakharova<sup>1</sup>, A.S. Belyashova<sup>1</sup>, A.V. Golanov<sup>1</sup>, D.V. Gusev<sup>5</sup>, I.N. Pronin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

<sup>2</sup>A.Tsyb Medical Radiological Research Center (MRRC) – NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 4 Korolev St., Obninsk 249036, Russia;

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University; 28 Krupskay St., Smolensk 214019, Russia;

<sup>4</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia;

<sup>5</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

**Background.** Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor with an extremely unfavorable prognosis. The frequency of the “longevity” phenomenon (>3 years of overall survival – OS) in this disease is 5–10 %. The reasons for the more favorable prognosis in these patients are still unclear.

**Aim.** To compare the clinical and MRI data as well as features of complex treatment of patients with supratentorial glioblastomas among the control group (OS <2 years) and study group (with the phenomenon of “longevity”, OS >3 years).

**Material and methods.** This study included 41 patients with hemispheric glioblastomas: 17 with the “longevity” phenomenon (study group – long-term survival (LTS), prospective set); 24 patients in the control group (retrospective set). Taking into account the average age of patients, the following MRI features were examined: tumor localization relative to the frontal lobe; invasion of deep brain structures; the ratio of contrast-enhancing and non-contrast-enhancing parts of the glioma; tumor contrast intensity; localization of recurrent tumor (local/distant) in case of disease progression. Comparative analysis of complex treatment took into account the following parameters: the number of chemotherapy (ChT) courses and radiation regimens after the 1<sup>st</sup> operation and after disease recurrence; the fact and number of repeated tumor resections after recurrence; the presence of *IDH1* mutation.

**Results.** The localization of the lesion relative to the frontal lobe, the number of affected lobes of the brain and the invasion of deep structures did not differ significantly in the examined groups. Patients of study group (LTS, prospective set) were significantly younger than the patients of the control group ( $p < 0.05$ ). The tendency towards a single-lobe lesion was noted in the LTS group ( $p = 0.085$ ). The average volume of the contrast-enhancing part of the tumor (according to MRI data in the T1 mode) in patients of LTS group was 34 cm<sup>3</sup>, and the non-contrast-enhancing part (in the T2-FLAIR mode) was 105 cm<sup>3</sup>, the ratio was 1: 3 ( $p > 0.05$ ). The tumor contrast intensity was 1.5 in average compared to the intact cerebral hemisphere. Among patients of LTS group, 8 patients (47 %) were re-operated due to disease recurrence, while in the control group there were no repeated operations ( $p < 0.05$ ). The results of the analysis of radiation therapy after the 1<sup>st</sup> operation were the follows: for LTS patients the median total radiation dose (TRD) was 58 (35–66) Gy, with no significant differences between the groups ( $p > 0.05$ ); the number of temozolomide courses in the LTS group were 9 (6–22), while in the control group it was 6 (3–10),  $p < 0.05$ . The repeated radiotherapy (RT) in different regimens was applied in the LTS group in 52 % of patients, in the control group – 0 ( $p < 0.05$ ). The repeated ChT (17 (9–23) courses, mainly with bevacizumab) was applied in the LTS group in 65 % of patients, in the control group – 0 ( $p < 0.05$ ). The *IDH1* mutation was studied only in 15 patients: positive – in 1 (LTS group); negative – in 14 patients (7 from the control group).

**Conclusion.** The following significant differences were revealed: patients with supratentorial glioblastomas were younger in the LTS group. The important features of the complex treatment of patients in LTS group included statistically higher frequency of repeated resections in case of recurrence (47 %) and repeated sessions of radiotherapy (RT) in various modes (52 %); significantly more aggressive and prolonged ChT (with the predominance of temozolomide in the 1<sup>st</sup> line of treatment and bevacizumab in case of recurrence). There were no significant differences between two examined groups in tumor localization, intensity of its contrasting, the ratio of contrasted and non-contrast parts of the tumor, invasion of deep structures of the brain, involvement of functionally significant areas (FSA).

**Keywords:** phenomenon of long-term survival, overall survival (OS), progression free survival (PFS), glioblastomas, magnetic resonance imaging (MRI), molecular genetic features, adjuvant treatment

**For citation:** Goryaynov S.A., Maslova N.N., Yuryeva N.V. et al. The phenomenon of long-term survival of patients with supratentorial glioblastomas: features of complex treatment and neuroimaging data. Russian Journal of Neurosurgery 2025;27(2):12–26. (In Russ., In Engl.).

**DOI:** <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-12-26>

## BACKGROUND

Brain glioblastomas remain a challenging problem for neurosurgeons and related specialists. Despite the fact that from 2010 to 2018 there was a doubling of the median overall survival (OS) for glioblastomas [1], the 3-year survival rate (or “longevity”) for this disease remains low (Table 1).

According to the CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) data [2], which includes 21,910 observations, the OS rate for glioblastomas is the following: 3-year – no more than 7.54 %; 5-year – less than 5 % of cases. Our previously published study [3] demonstrated predictors for favorable prognosis on patients with the “longevity” phenomenon with a verified diagnosis of “glioblastoma”: young age, supratentorial location of the tumor, high Karnofsky index (KI) before surgery, surgical removal of the tumor.

The standard treatment procedures for patients with primary CNS tumors currently include surgery, radiotherapy (RT), and antitumor drug therapy. For patients with glioblastoma, the choice regimen for postoperative treatment is chemoradiation therapy (ChRT) with temozolomide: daily administration (75 mg/m<sup>2</sup>) throughout the course of radiation therapy (RT) (30 fractions of 2 Gy), followed by 6–12 courses of temozolomide according to the 5/23 scheme [4].

While analyzing the data from 11 patients with glioblastomas and different long-term OS, the following positive prognostic factors were identified [5]:

- young age;
- individual approach to treatment;
- intensive chemotherapy (ChT) tactics – from 6 to 15 cycles of temozolomide in the 1st line and 2<sup>nd</sup> line ChT (in contrast to standard treatment protocols, limited in duration of therapy).

It is interesting to note, that patients with the “longevity” phenomenon in glioblastomas did not have the *IDH1* mutation [5]. Unfortunately, the researchers did not conduct a comparative analysis of MRI data of patients with glioblastomas in groups.

According to the world literature data, the role of repeated tumor resections in case of disease recurrence remains controversial [6]. A number of authors propose special scales for determining the prognosis of the disease in case of glioblastoma recurrence that take into account the tumor volume, the involvement of functionally significant areas (FSA) and the patient’s preoperative condition according to the Karnofsky scale [7].

The search for common patterns of clinical, neuroimaging, and molecular genetic features in patients with glioblastomas and the “longevity” phenomenon is of great interest of nowadays.

The aim is to compare clinical and MRI data and features of complex treatment of patients with supratentorial glioblastomas – from the control group (OS <2 years) and with the phenomenon of “longevity” (OS >3 years, study group, LTS).

## MATERIAL AND METHODS

### Characteristics of examined patients

This study included 41 patients with hemispheric glioblastomas. Some of them were operated and observed at the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (hereinafter – Burdenko Neurosurgical Institute) (Table 2).

The *study group* of “long-term survivals” (LTS) included 17 patients with glioblastomas and the phenomenon of “longevity” (OS >3 years).

The *control group* included 24 patients with a median OS <2 years.

The *supratentorial tumors*: LTS group – in 9 (52.9 %) patients; control group – in 14 (58.3 %) patients.

The *microsurgical tumor removal* was performed in all 41 patients. Among LTS group, 8 patients were re-operated on due to disease recurrence (see Table 2), 2 patients were operated on three times. In approximately 50 % of cases in both groups, tumors were located near or directly in the FSA (speech motor cortex, pyramidal tract, arcuate fasciculus).

The surgical interventions were performed using neurophysiological monitoring of motor zones (motor cortex and pyramidal tract) and speech zones in consciousness (speech cortex and arcuate tract) in all patients with tumors in the FSA.

All patients underwent MRI evaluation in T1, T2, T2-FLAIR, DWI, T1+C modes. The analysis assessed the tumor localization, its volume (contrasted part – in T1 mode with contrast, non-contrasted – in T2 FLAIR) before surgery, recurrence localization, intensity of contrast agent accumulation, invasion of deep brain structures.

The analysis of the complex treatment of patients after the 1<sup>st</sup> operation (number of ChT sessions, RT regimens) and at the onset of recurrence (repeated operations, number of ChT sessions, RT regimens) was performed. The separate analysis of the *IDH1* mutation was conducted in 15 patients from both groups using the antibody method.

**Table 1.** World literature data on survival (OS/PFS) of patients with brain glioblastomas in 2010 and 2018

Year	Parameter	Median, month	Range (months), 95 % CI
2010	OS	10.0	8.8–11.2
	PFS	9.0	7.5–10.5
2018	OS	23.0	17.5–28.5
	PFS	20.0	16.9–23.1

*Note.* OS – overall survival; PFS – progression free survival. Growth dynamics ( $p < 0.05$ ) was noted in 635 patients.

During the survival analysis, the fact of death and its date were known for 24 patients in the control group and for 5 in the LTS group. The dates of recurrence were available for analysis in 16 patients of LTS group and in 5 of control group. OS was defined as the period from the first operation to the date of death (if any) or to the date of the patient’s last consultation at the Burdenko Neurosurgical Institute. Progression-free survival (PFS) was calculated as the period from the last operation to the time of a new recurrence of the disease.

## RESULTS

### 1. Clinical analysis of patients in the examined groups

The median age in the LTS group was 43 years, in the control group – 53,  $p < 0.05$  (Fig. 1).

The one-lobe lesions were detected in 15 (88 %) patients of LTS group and were somewhat less common in the control group – 15 (62.5 %) patients,  $p > 0.05$ .

All patients of LTS group received complex treatment after the 1<sup>st</sup> operation (RT in the classical fractionation mode) and temozolomide therapy. RT analysis revealed the following: the median total focal dose (TFD) after the 1<sup>st</sup> operation in LTS group was 58 (35–66) Gy, in control group – 58.3 (45–50) Gy, the differences were insignificant. The number of temozolomide courses after the 1<sup>st</sup> operation was the following: LTS group – 9 (6–22), control group – 6 (3–10),  $p < 0.05$  (Fig. 2).

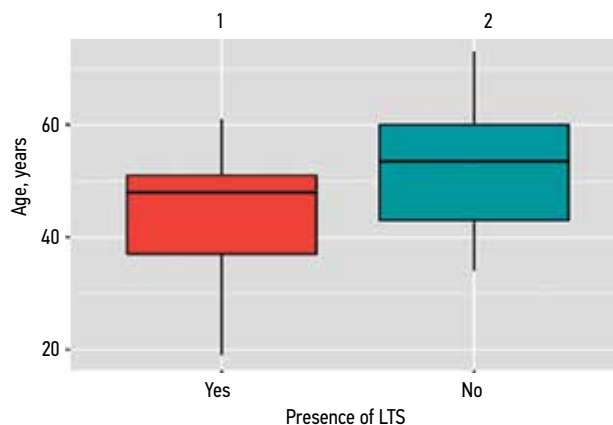
The repeated tumor resections in case of disease recurrence were performed in 8 (47 %) patients of LTS group, and there were no cases in control group,  $p < 0.05$  (Fig. 3).

Repeated RT upon recurrence in various modes (classical fractionation, hypofractionation and radiosurgery) was received by 9 (53 %) patients of LTS group, and none in the control group,  $p < 0.05$  (Fig. 4).

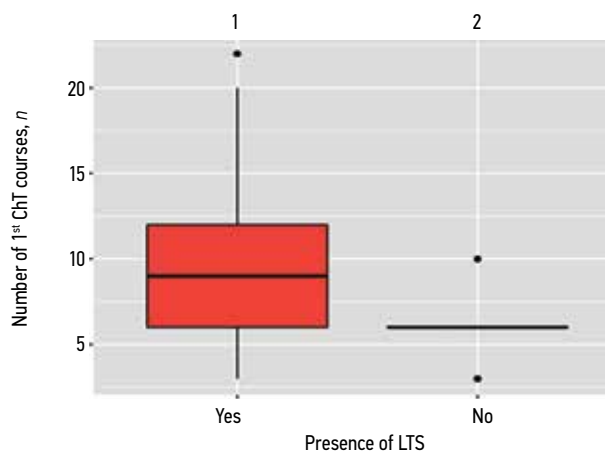
The repeated courses of ChT upon disease recurrence were received by 11 (73.3 %) patients in LTS group, and none in the control group ( $p < 0.05$ ). The number of repeated courses of ChT upon disease recurrence was 17 (9–23), with bevacizumab-based regimens mainly used (Fig. 5).

No differences were found (in all cases  $p > 0.05$ ) during comparative analysis of the data in both groups for the following factors:

1) gender;

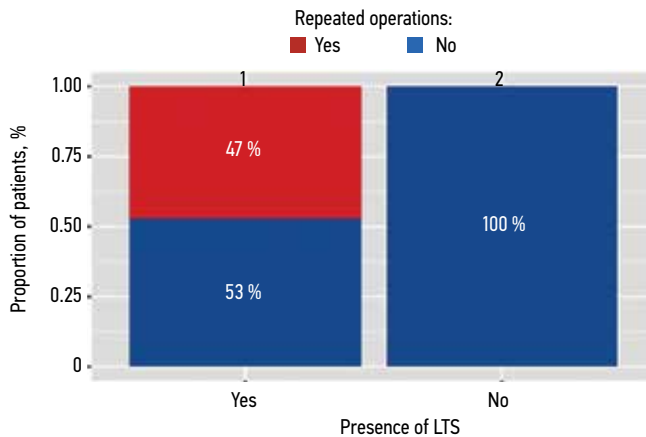


**Fig. 1.** The differences in age (median) of patients in the examined groups ( $p < 0.05$ ): 1 – group of “long-term survivors” (LTS) with overall survival (OS) >3 years; 2 – control group (OS <2 years)

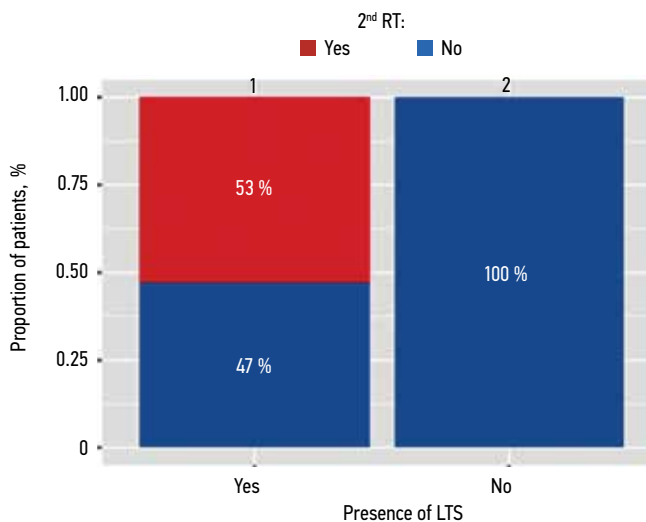


**Fig. 2.** Patients with the phenomenon of “longevity” (LTS) were significantly more likely to have long courses of chemotherapy (ChT) with temozolomide after the 1<sup>st</sup> operation ( $p < 0.05$ ): 1 – LTS group; 2 – control group

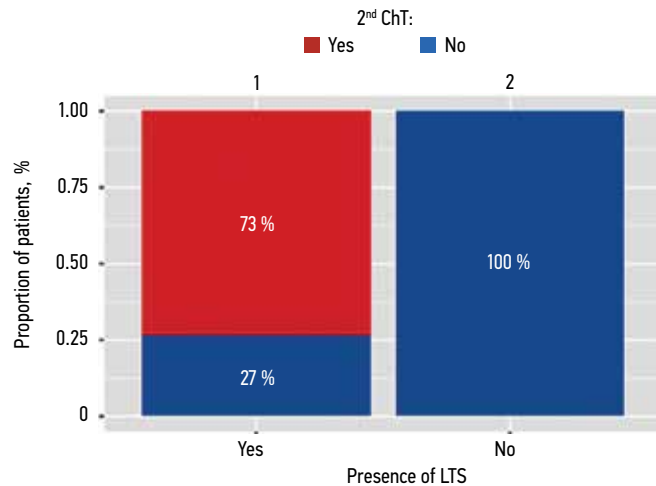
- 2) the number of affected brain lobes (1 vs 2 or more);
- 3) invasion of deep structures;
- 4) involvement of the FSA;
- 5) side of the lesion;
- 6) frontal lobe lesion;
- 7) TRD during RT after the 1<sup>st</sup> operation;
- 8) the presence of IDH1 mutation.



**Fig. 3.** The effect of repeated operations on the fact of “longevity” (LTS) in glioblastomas ( $p < 0.05$ ): 1 – LTS group; 2 – control group



**Fig. 4.** The effect of repeated radiotherapy (2<sup>nd</sup> RT) in case of recurrent glioblastoma on the phenomenon of “longevity” (LTS) ( $p < 0.05$ ): 1 – LTS group; 2 – control group



**Fig. 5.** The effect of repeat chemotherapy courses (2<sup>nd</sup> ChT) based on bevacizumab in case of glioblastoma recurrence on the phenomenon of “longevity” (LTS) ( $p < 0.05$ ): 1 – LTS group; 2 – control group

Table 3 presents the analysis of the clinical factors influencing the development of the “longevity” phenomenon in the examined groups.

Thus, LTS patients with glioblastomas were significantly younger, and also tended to have a lesion of one lobe ( $p = 0.085$ ). Important features of the complex treatment in the LTS group were the following: statistically higher frequency of repeated resections in case of recurrence (47 %) and repeated RT sessions in various regimens (52 %); significantly more aggressive and prolonged ChT (with a predominance of temozolomide in the 1<sup>st</sup> line of treatment and bevacizumab in case of recurrence).

## 2. Volumetric analysis of preoperative MRI data of patients with the phenomenon of “longevity”

In patients of both groups, the non-contrast-enhancing part of the tumor prevailed over the contrast-enhancing part

**Table 2.** Clinical data of the studied patients with glioblastomas

Parameter	LTS group (17 patients)	Control group (24 patients)
OS (from 1 <sup>st</sup> operation), years	>3	<2
Age (median), years	43	53
Gender, <i>n</i> :		
male	10	14
female	7	10
Tumor localization, <i>n</i> (%):	Supratentorial	
FSA	9 (52.9 %)	14 (58.3 %)
one lobe of the brain	15 (88 %)	15 (62.5 %)
Surgical treatment (tumor removal), <i>n</i>	27, among them 17 – primary resection, 8 – repeated operation, 2 – three operations	24
MRI volumetric analysis, <i>n</i>	17 (before and after operation)	24 (before operation)

**Note.** FSA – functionally significant areas; LTS – long-term survival (OS > 3 years); MRI – magnetic resonance imaging; *n* – number of patients; OS – overall survival.

**Table 3.** Analysis of clinical factors in examined groups of patients with glioblastomas

Parameter	Characteristic of parameter	LTS group (17 patient)	Control group (24 patient)	<i>p</i>
Gender, <i>n</i> (%)	Female	7 (41.2)	10 (41.7)	1.000
	Male	10 (58.8)	14 (58.3)	
Age, mean (SD)		43.00 (12.85)	52.92 (10.92)	<b>0.011</b>
Number of affected brain lobes, <i>n</i> (%)	>1	2 (11.8)	9 (37.5)	<b>0.085</b>
	1	15 (88.2)	15 (62.5)	
Repeated resections in case of recurrence, <i>n</i> (%)	Yes	8 (47.1)	0 (0.0)	<b>&lt;0.001</b>
	No	9 (52.9)	23 (100.0)	
RT after 1 <sup>st</sup> operation, <i>n</i> (%)	Yes	17 (100.0)	9 (90.0)	0.370
	No	0 (0.0)	1 (10.0)	
ChT after 1 <sup>st</sup> operation (number of courses), median [quartiles]	Temozolomide	9.00 [6.00. 12.00]	6.00 [6.00. 6.00]	<b>0.031</b>
Repeated RT, <i>n</i> (%)	Yes	9 (52.9)	0 (0.0)	<b>0.009</b>
	No	8 (47.1)	23 (100.0)	
Repeated ChT, <i>n</i> (%)	Yes	11 (73.3)	0 (0.0)	<b>&lt;0.001</b>
	No	4 (26.7)	24 (100.0)	
Mutation <i>IDH1</i> , <i>n</i> (%)	<i>IDH1</i> –	7 (87.5)	8 (100.0)	1.000
	<i>IDH1</i> +	1 (12.5)	0 (0.0)	
Invasion of deep structures, <i>n</i> (%)	Yes	1 (5.9)	4 (16.7)	0.382
	No	16 (94.1)	20 (83.3)	
FSA, <i>n</i> (%)	Yes	9 (52.9)	14 (58.3)	0.760
	No	8 (47.1)	10 (41.7)	
Side of lesion, <i>n</i> (%)	Both	0 (0.0)	1 (4.2)	0.271
	Left	6 (35.3)	13 (54.2)	
	Right	11 (64.7)	10 (41.7)	
Frontal lobe lesion, <i>n</i> (%)	Yes	10 (58.8)	8 (33.3)	0.125
	No	7 (41.2)	16 (66.7)	
Recurrence, <i>n</i> (%)	Yes	16 (100.0)	5 (100.0)	–
Death, <i>n</i> (%)	No	5 (100.0)	24 (100.0)	–

*Note.* Mean – average value; *n* – number of patients; *p* – level of statistical significance; SD – standard deviation; LTS – “long-term survival”; RT – radiation therapy; FSA – functionally significant areas; ChT – chemotherapy; (–) no data (retrospectively, it is impossible to reliably determine the number of patients in the control group who dropped out of observation, as well as the fate of the rest in the future – whether they died or had recurrences)

(Table 4). The average tumor volume in the LTS group according to MRI data in T1 mode with contrast was 34 (0–61) cm<sup>3</sup>; in T2/FLAIR mode – 105 (8–213) cm<sup>3</sup>. No significant differences in tumor volumes were found between the examined groups (*p* > 0.05).

The intensity of tumor contrast was measured in conventional units (CU), which were obtained by the ratio of the contrast intensity values of the examined part of the tumor and the intact side, taken as one. On average, the

intensity of tumor contrast did not differ in both groups (*p* > 0.05). Also, the presence of hemorrhage in the tumor did not affect the frequency of the “longevity” phenomenon (*p* > 0.05). The above mentioned neuroradiological features are presented in Table 4.

In addition, the lowest value of the measured diffusion coefficient (MDC) was calculated in 4 patients, the obtained data ranged from 304 to 605, the average value was 475 ± 127.29. The differences in the groups were not

**Table 4.** The comparative characteristics of the main neuroradiological features in glioblastomas in patients of control group and LTS group

Factor	LTS group (17 patients)	Control group (24 patients)	p
Mean volume of tumor part, cm <sup>3</sup> contrast-enhancing	34 (0–61)	38 (1–105)	>0.05
non-contrast-enhancing	105 (8–213)	99 (6–188)	>0.05
Ratio of contrast and non-contrast-enhancing parts of the tumor, cm <sup>3</sup>	1 : 3	1 : 2.6	>0.05
Contrast intensity, conventional units*	1.5	1.46	>0.05
Presence of hemorrhage in the tumor, n/n <sub>total</sub> (%)	11/17 (64 %)	10/24 (56 %)	>0.05
Local progression of the disease without distant foci, n	17	24	>0.05
Radicality of tumor resection, n	17 (total and subtotal resection)	—	—

**Note.** n – number of patients with a certain parameter; n<sub>total</sub> – total number of patients; p – level of statistical significance; (–) volume of resection was not assessed, since the control group of patients was recruited retrospectively and, according to the case records, postoperative CT was performed only to exclude postoperative hemorrhagic complications. In this regard, the assessment of the volume of glioblastoma resections was difficult to perform.

\*Conventional units are obtained by the ratio of the values of the contrast intensity of the studied part of the tumor and the intact side, taken as one.

affected by such factors as tumor volume, the ratio of contrast-enhancing and non-contrast-enhancing parts of glioblastoma, the intensity of contrast agent accumulation, and the presence of hemorrhage into the tumor. All patients showed predominantly local disease progression without distant foci.

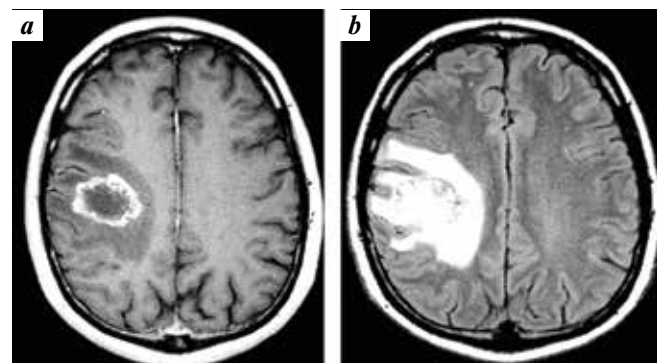
### 3. IDH1 mutation analysis in groups

The examination was conducted to determine the presence of mutation (immunohistochemical method) in 15 patients of both groups: 8 from the LTS group, 7 from control group. IDH1 mutation was not detected in 7 of 8 patients of the LTS group and in all 7 patients from control group. Based on the analysis of data from 15 patients of both groups, it can be tentatively concluded that the presence of IDH1 mutation does not affect the development of the “longevity” phenomenon.

### CLINICAL CASE

**Patient H.,** 50 years old, first noticed numbness in the fingers of his left hand in October–November 2013, also he had twice tonic seizures in his left hand, as well as episodes of disorientation and short-term speech disorders. MRI data (17.03.2014) of the brain with contrast enhancement indicated an intracerebral tumor of the right frontal-parietal region with a cystic component (Fig. 6). Patient underwent surgery on 08.04.2014 at the Burdenko Neurosurgical Institute for glioblastoma of the right frontal-parietal region.

According to biopsy No. 11615–19/14 (08.04.2014), the morphological picture and immunophenotype corresponded to glioblastoma without identified mutation of the IDH1 R132H gene. According to the WHO classification, WHO grade IV; methylation of the promoter region of the MGMT gene was not detected.



**Fig. 6.** Preoperative (17.03.2014) MRI tomograms (axial scans, contrast enhancement) of patient H. with an intracerebral tumor of the right frontoparietal region with a cystic component: a – T1 mode with contrast; b – T2 FLAIR mode

At the time of the operation, the condition was satisfactory, KI 80 points. Neurological symptoms were the following: decreased deep types of sensitivity in the left hand, mainly in the thumb and index finger; convulsive twitching of the muscles of the left hand; episodes of dizziness with spasticity in the left hand; severe coordination disorders in the left limbs (due to impaired deep types of sensitivity).

The patient underwent a course of combined ChRT to the area of the removed tumor bed (single focal dose (SFD) 2 Gy, average TRD 62 Gy), then 20 courses of chemotherapy with temozolomide at the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology from 26.05.2014 to 26.06.2014. The patient's condition remained stable, moderate hemiparesis on the left persisted, mainly in the arm.

During the next follow-up visit (27.11.2017) the local continued tumor growth with spread downwards from the residual formation was revealed compared to the previous MRI (26.07.2017). These findings were confirmed by positron

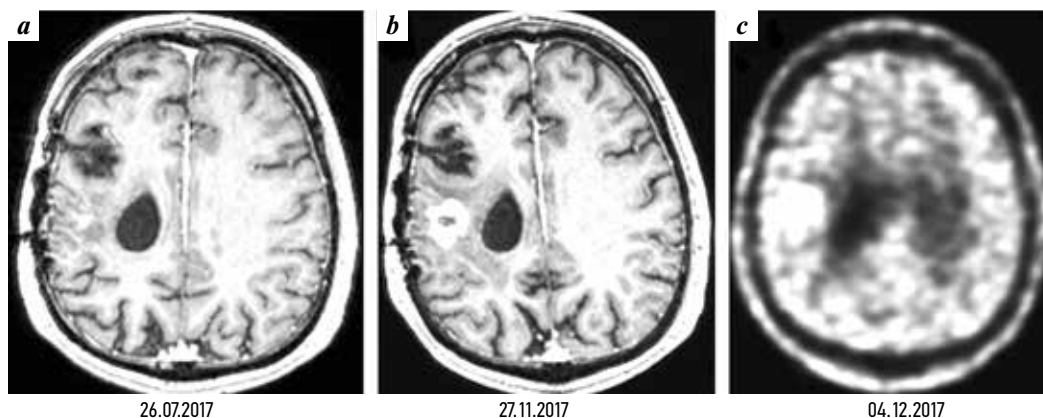


Fig. 7. A series of control MRI scans of patient H. with an intracerebral tumor of the right frontoparietal region with a cystic component: a, b – MRI, T1 mode with contrast, axial scan; c – PET of the brain with methionine, axial scan. Local continued growth of glioblastoma with spread downwards from the residual formation is noted

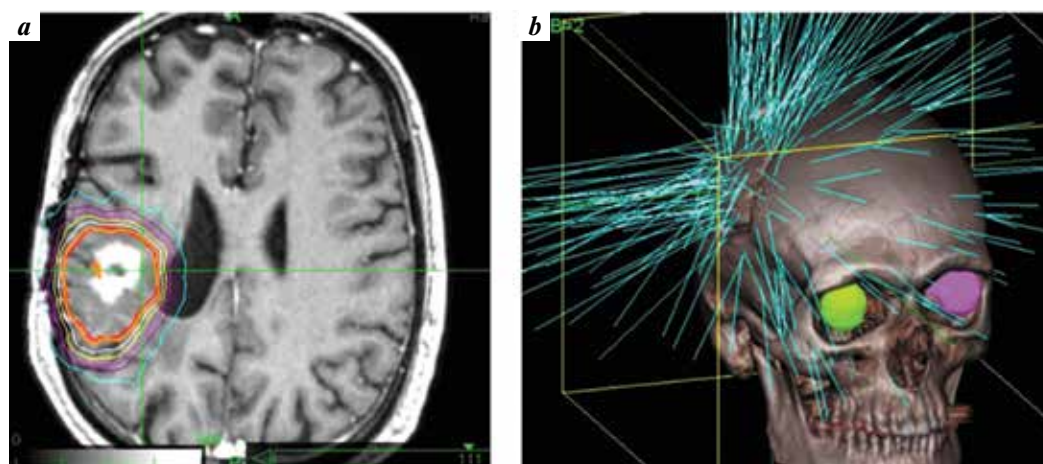


Fig. 8. Elements (a, b) of the 2<sup>nd</sup> course planning (12.2017) of stereotactic RT using the CyberKnife device for the lesion in the parietal region of the right hemisphere in case of disease recurrence in patient H.

emission tomography combined with computed tomography (PET-ChT) with <sup>11</sup>C-methionine (04.12.17): the amino acid accumulation index in PET in the new lesion was 2.35 (Fig. 7). The recurrence-free period was 44 months. The general satisfactory condition was maintained (KI 80 points).

The 2<sup>nd</sup> course of stereotactic RT was performed (18–20.12.17) using the CyberKnife apparatus (Fig. 8): an average dose of  $D_{av} = 30$  Gy was delivered to the lesion (volume 28.5 cm<sup>3</sup>) in the parietal region of the right hemisphere (GTV + 5 mm, according to PET-ChT with <sup>11</sup>C-methionine) in 5 fractions, with the maximum dose for the target  $D_{max} = 27$  Gy. The condition during radiation was satisfactory. Neurological status was without negative dynamics. After each session, 4 mg of dexamethasone was administered intramuscularly.

Another 12 courses of ChT with temozolomide were administered; patient H. was diagnosed with thrombocytopenia (up to  $104 \times 10^3$  U/ $\mu$ l) and suffered from herpes zoster.

Control MRI (14.11.2018) revealed negative dynamics compared to the previous ones: the appearance of small foci of contrasting downwards and medially from the previously

existing lesion. Neurological status without pronounced negative dynamics. Recurrence-free period is 10.8 months. It was recommended to change the ChT line to bevacizumab (400 mg intravenously drip) + irinotecan (200 mg intravenously drip once every 2 weeks), provided that blood counts are satisfactory.

The 3<sup>rd</sup> course of stereotactic 3D conformal RT was performed (26.11.2018 to 17.12.2018) to the lesion in the temporoparietal region of the right hemisphere with a marginal capture of 3 mm (PTV volume = 93 cm<sup>3</sup>). The 15 fractions were delivered with a single boost dose (SBD) of 3 Gy to a TRD of 45 Gy on the TrueBeam linear electron accelerator, radiation was performed from three sides – from three independent arcs of conformal dynamic rotation using volumetric intensity-modulated arc therapy (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) technologies (Fig. 9).

The 12 injections of bevacizumab in combination with irinotecan and 6 injections of bevacizumab in monotherapy were performed. The local continued growth was noted (MRI dated 03.10.2019) compared to the previous MRI. The recurrence-free period was 10.2 months. The chemotherapist's recommendations were the following: bevacizumab (400 mg

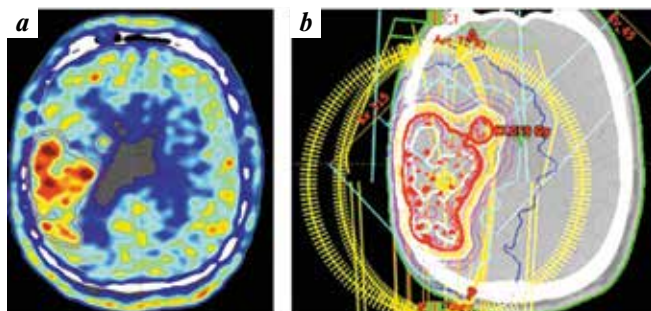


Fig. 9. Elements (a, b) of planning the 3<sup>rd</sup> course of stereotactic 3D conformal radiotherapy (12.2018) of a lesion in the right temporo-parietal region because of disease recurrence in patient H.

intravenously drip) + irinotecan (200 mg intravenously drip once every 2 weeks).

The control PET/ChT of the brain with <sup>11</sup>C-methionine in the right frontal-parietal region, an ametabolite area of post-radiation and postoperative changes is determined periventricularly to the dilated posterior parts of the body of the right lateral ventricle. Around this area, a zone of hyperfixation of the radiopharmaceutical drug with a maximum accumulation index (uptake ratio)  $UR_{max}$  up to 2.01, metabolic volume of 23 cm<sup>3</sup> is detected. A decision was made to conduct the 4<sup>th</sup> course of ChT.

The 4<sup>th</sup> course of stereotactic conformal RT was performed (16–22.10.2019) on the TrueBeam linear electron accelerator in accordance with the plan: an average dose for the target  $D_{mean}$  of 32.5 Gy (in 5 fractions) from 4 arches using VMAT technology was delivered to the target in the right temporal lobe, taking into account the PET-ChT data with <sup>11</sup>C-methionine (PTV volume = 20.4 cm<sup>3</sup>). The load on critical structures is within the tolerance limits. Patient H. tolerated the radiation satisfactorily, without an increase in neurological symptoms and radiation toxicity (Fig. 10).

Subsequently, ChT was continued according to the scheme: bevacizumab + irinotecan. According to RANO

criteria, disease stabilization lasted until March 2020, at which time continued growth began. Neurological status without significant negative dynamics. Recurrence-free period was 5 months.

Since April 2020, the patient received ChT according to the different scheme: bevacizumab + mustoforan. Control MRI (05.30.2020) revealed progression in the frontoparietal region and corpus callosum: an increase in the size of previously detected foci. At the same time, structures in the brainstem region did not progress. The next MRI (08.03.2020) showed continued growth.

Compared to the previous brain PET/ChT data, the next control showed a tendency towards an increase in the metabolic activity of <sup>11</sup>C-methionine of the tumor tissue along the contour of the postoperative cyst in the right frontal-parietal region:  $UR_{max}$  2.29,  $V$  48.09 cm<sup>3</sup> (03.24.2020) and  $UR_{max}$  2.44,  $V$  48.6 cm<sup>3</sup> (08.10.2020). Due to the lack of nivolumab, it was decided to prescribe and administer (08.17.2020) carboplatin (300 mg) + bevacizumab (400 mg). Patient H. continued to be observed 76 months after the diagnosis.

The presented clinical case demonstrates the importance of clinical and demographic factors: relatively young age (50 years), hemispheric localization of the tumor, absence of distant foci of the disease, long-term repeated courses of ChT and RT in case of disease recurrence.

## DISCUSSION

In the recent years, there has been an improvement in outcomes with combined treatment in the surgery of high-grade gliomas and, above all, glioblastomas. Thus, the median OS was the following: in 2001–2003 – 7.4 months; in 2010–2012 – 10.6 months; in 2015–24.1 months with repeated resections and up to 20.4 months in the case of one surgical intervention followed by combined treatment. The 2-year survival rate for glioblastomas was: in 2001–2003 – 8.2 %, in 2012–2012 – 18.3 % [8].

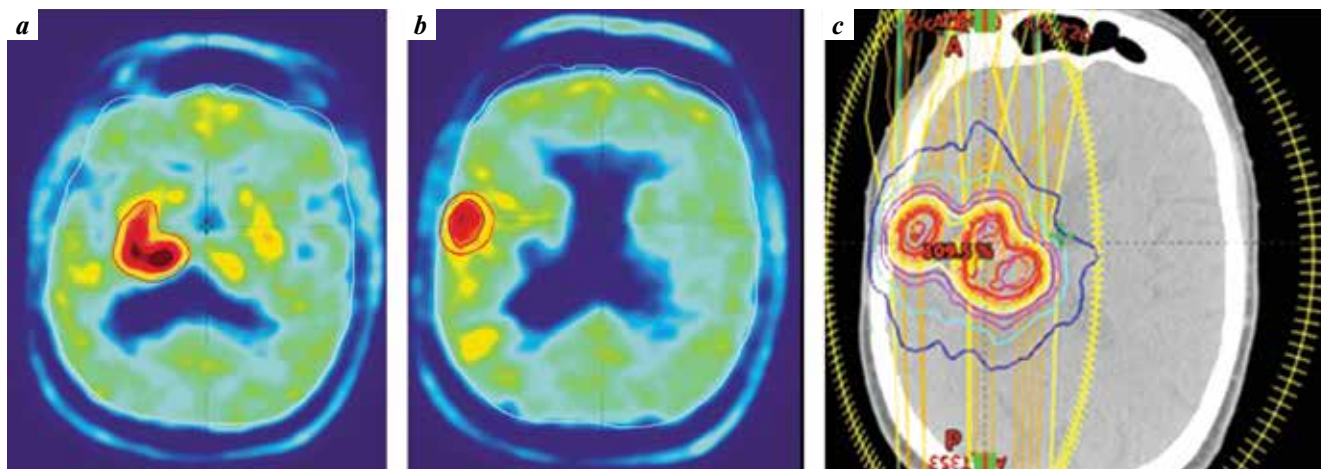


Fig. 10. Elements (a, b, c) of planning the 4<sup>th</sup> course (10.2019) of stereotactic conformal radiation therapy on TrueBeam (linear electron accelerator) to a lesion in the right temporal lobe because of disease recurrence in patient H.

**Table 5.** Increase in median overall survival of patients with glioblastomas from 1999 to 2020 due to changes in chemotherapy regimens

The literature source	Year	Adjuvant treatment regimen after surgery	Median OS, months
[10]	1999	RT	12.6
[11]	2009	RT	12.5
[12]	2014	ChRT (temozolomide)	17.6
[13]	2020	ChRT (temozolomide + bevacizumab)	21.5

*Note.* OS – overall survival; RT – radiation therapy; ChRT – chemoradiation therapy.

The literature source [9] presents an approximate picture of the dynamics of the median OS for patients with glioblastoma in cases of different chemotherapy regimens:

- with temozolomide – from 12.6 months [10] and 12.5 months [11];
- without temozolomide, but also without bevacizumab: up to 17.6 months [12];
- in a series of patients with recurrent glioblastoma: temozolomide + bevacizumab in case of recurrence – up to 21.5 months [13] (Table 5).

Thus, in the last decade, there has been a tendency towards an increase in the median OS for patients with glioblastomas, and in the last few years, according to various authors, an increase in life expectancy cannot help being associated with the use of bevacizumab (probably in the 2<sup>nd</sup> line of treatment) [9]. Younger age, surgical intervention to reduce the tumor volume, ChRT treatment and methylation of the *MGMT* gene promoter are associated with the longer survival of patients with glioblastomas [14].

Our trial also revealed a significant impact on the fact of “longevity” of such clinical factors as age, duration of ChT with temozolomide after the 1<sup>st</sup> operation and bevacizumab after the recurrence onset [15].

However, in our opinion, the role of repeated resections and repeated RT courses in case of disease recurrence is also important. They contribute to the development of “longevity” in glioblastomas. Thus, a major role of repeated resections in improving the survival rates of patients with glioblastomas is noted by A.M. Stark et al. [16] on a large clinical material (492 patients with glioblastomas). Repeated RT plays an important role in patients with the LTS phenomenon [17], which is consistent with our data.

According to S. Mukherjee et al. (2020) [18], a significant effect of the following factors on OS in patients with glioblastomas was revealed: repeated tumor resection (in this group of patients, OS increases by 4 months); young age; high Karnofsky score; later recurrence dates; resection volume of the contrasted part of the tumor more than 80 %; positive expression of *MGMT* [17].

At the same time, according to [5], the radicality of the operation did not significantly affect on the survival of patients over a period of more than 3 years. Long-term survival was affected by the young age of patients and a positive response to ChT with temozolomide. The

following clinical signs did not have a statistically significant effect (2017 and 2019) [5] on survival for more than 3 years: patient gender, Karnofsky performance status; tumor localization; lesion volume or number of affected lobes; number of surgeries and volume of cytoreduction. According to our data, patients with one-lobe lesion without invasion of deep brain structures (lateral ventricles, basal ganglia, corpus callosum) were somewhat more common in the LTS group compared to the control group.

In the present study, when analyzing MRI data in examined groups, no significant differences were found in the overall tumor volume and its contrast-enhancing and non-contrast-enhancing parts. It was also found that long-term survival in glioblastomas was not affected by the fact of hemorrhage into the tumor, the intensity of contrast agent accumulation, and the localization of the tumor relative to the frontal lobe.

One of the most important parameters determining the duration of OS and PFS in glioblastomas is radicality of the surgery [19]. New surgical treatment techniques that have allowed to increase the radicality of surgical interventions for glioblastomas include metabolic navigation, the use of intraoperative ultrasound scanning, and MRI. Thus, the surgery of high-grade gliomas, the frequency of total resections increased from 36 % to 74.5 % when using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) [20]. It should be noted that, according to the literature, over past 10 years, there has been increase in the number of more radical operations for brain gliomas. Thus, the frequency of radical operations for resections of low-grade gliomas has significantly increased from 21.5 % (2006) to 60.8 % (2017) [21].

In the present study, all patients in the LTS group underwent total and subtotal resection of the contrast-enhancing part of the tumor. Unfortunately, there were no early postoperative MRI data in the control group to perform a comparative analysis of the effect of resection radicality on survival in our LTS group. However, in our opinion, the radicality of glioblastoma resection also contributes to “longevity”.

Infiltrative growth of glioblastomas remains a major problem for neurosurgeons. A number of authors have shown that the degree of glioblastoma invasion, according to postmortem studies, is variable: 20–27 % of tumors have infiltration less than 1 cm from the edge of the primary

tumor; 20 % – more than 3 cm; 8 % – pronounced dissemination beyond the tumor [22–24].

One of the most important factors limiting a neurosurgeon in tumor resection (in addition to its localization) is the severity of infiltration, which determines the resectability of the tumor. Naturally, the greater radicality of the operation can be expected in the case of hemispheric, well-demarcated gliomas without invasion of deep structures and FSA of the brain. The influence of the infiltrative properties of gliomas, as well as the ratio of the contrasted and non-contrast parts of glial tumors on surgical tactics are important aspects for future study.

In the present study, no differences were found between the patients of the two groups (LTS and control) in the predominance of the non-contrast-enhancing part of the tumor over the contrast-enhancing part, as well as in the intensity of contrast (see Table 4). The non-contrast-enhancing part of the glioblastoma is where the disease most often relapses, therefore, this part of the tumor (if possible) should also be subjected to combined treatment [25].

It should be taken into account that the non-contrast-enhancing part of the glioblastoma is extremely difficult for a neurosurgeon due to the difficulty of intraoperative determining the tumor borders [26].

The expected difference in the volume of the non-contrast-enhancing part of the tumor in the compared groups of patients with glioblastomas was not found in the present study. At the same time, a worse prognosis regarding OS in patients with glioblastomas (both initially and during treatment with bevacizumab) was noted [27] with an increase in the MR signal in the T1 and T2 FLAIR mode in the tumor and the adjacent brain area.

In the considered series of patients with glioblastomas with the phenomenon of “longevity”, a low frequency of invasion of deep brain structures was noted (6 %), which is extremely important for a neurosurgeon during surgical intervention. The involvement of the corpus callosum and basal ganglia in glioblastoma leads to a decrease in survival rates: OS <6 months [28]. The involvement of the lateral ventricles in tumor growth is also a poor prognostic factor [29].

According to the world literature, tumor localization near the FSA affects OS in glioblastomas. Based on the study of 322 patients, special prognostic scales Sawaya (I, II, III) and Friedlein (A and B) were created, which take into account the proximity of the tumor to the FSA. Using these scales, significantly lower OS periods were shown when glioblastomas were localized in or near the FSA [30]. In the present study, the effect of tumor localization near the FSA on the prognosis of the disease was not revealed. This may be due to the equal distribution in percentage of tumors located in or near the FSA in the compared groups.

There were also no differences in the frequency of detection of positive *IDH1* mutation in the study groups, possibly due to the small number of patients in this study

(15 people), as well as the previously used method [5] of immunohistochemical study of this mutation. The most informative molecular markers in the study of the phenomenon of “longevity” in glioblastomas are mutations of the *IDH1/2* gene and methylation of the *MGMT* gene promoter, which are associated with a better response to standard clinical care [31].

The role of decreased expression of the *CHI3L1*, *FBLN4*, *EMP3*, *IGFBP2*, *IGFBP3*, *LGALS3*, *MAOB*, *PDPN*, *SERPING1* and *TIMP1* genes is also discussed in the literature. Due to the small number of patients with glioblastomas and with the LTS phenomenon, comparative studies of genetic differences with patients with standard OS periods are difficult to conduct. To improve patient management and clinical outcomes, a thorough “omics” or multimodal approach is needed to identify the differences between short-term and long-term survival of patients with glioblastomas [31].

## CONCLUSION

In the presented series of patients, “long-term survival” patients with glioblastomas were significantly younger, had a tendency for one-lobe localization of the tumor, and no invasion into deep brain structures (corpus callosum, basal ganglia, thalamus). Long-term survival was not significantly affected by the total tumor volume, the presence of hemorrhages in tumor, the intensity of contrast, the ratio of the volumes of the contrast and non-contrast parts of the glioblastoma, the side of the lesion, and the proximity of functionally significant areas.

About 50 % of patients with the “longevity” phenomenon, in contrast to patients with low survival, were re-operated upon recurrence of the disease. All patients in the “long-term survival” group received significantly longer courses of chemotherapy both after the 1<sup>st</sup> operation and during recurrence of the disease. The high frequency of repeated radiation therapy for tumor recurrences in patients with the “longevity” phenomenon seems important. Patients in both study groups did not differ in the frequency of *IDH1* mutation detection.

## LIMITATIONS OF THE CURRENT STUDY

A comparative analysis of the effect of glioblastoma resection radicality on the “longevity” phenomenon was not performed, since there were not enough early postoperative MRI scans in the retrospective control group.

*IDH1* mutation was detected in only 15 of all 41 patients in the series; immunohistochemistry (R132H) was used in all cases.

A more detailed genetic study of patients with glioblastomas and the “longevity” phenomenon requires the use of next-generation sequencing to analyze *IDH1/2*, *ATRX*, *TERT*, *p53*, *EGFR*, *PDGFRA*, *MGMT*, and *H3F3*, which was performed in single cases (4 patients) in this study.

## References

- Jiang H., Zeng W., Ren X. et al. Super-early initiation of temozolomide prolongs the survival of glioblastoma patients without gross-total resection: A retrospective cohort study. *J Neurooncol* 2019;144(1):127–35. DOI: 10.1007/s11060-019-03211-1
- Tamimi A.F., Juweid M. Epidemiology and outcome of glioblastoma. Chapter 8. In: *Glioblastoma*. Ed. by S. De Vleeschouwer. Brisbane (AU): Codon Publications, 2017. DOI: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8
- Goryainov S.A., Goldberg M.F., Golanov A.V. et al. The phenomenon of long-term survival in glioblastoma patients. Part I: the role of clinical and demographic factors and an *IDH1* mutation (R 132 H). *Zhurnal voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2017;81(3):5–16. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro20178135-16
- Primary tumors of the central nervous system: Clinical guidelines. Moscow, 2020. Available at: <https://ruans.org/Text/Guidelines/primary-tumors-of-cns-2020.pdf>. (In Russ.).
- Matsko M.V., Matsko D.E., Volkov N.M. et al. Morphological and molecular genetic features of primary glioblastomas in patients with unusually high life expectancy. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian journal of oncology* 2019;18(3):34–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44
- Barbagallo G.M., Paratore S., Caltabiano R. et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: A single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. *Neurosurg Focus* 2014;37(6):E4. DOI: 10.3171/2014.9.FOCUS14502
- Park J.K., Hodges T., Arko L. et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3838–43. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.0582
- Johnston A., Creighton N., Parkinson J. et al. Ongoing improvements in postoperative survival of glioblastoma in the temozolomide era: a population-based data linkage study. *Neurooncol Pract* 2020;7(1):22–30. DOI: 10.1093/nop/npz021
- Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu. et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumours* 2015;(4s):55–79. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79
- Golanov A.V. Glioblastomas of the cerebral hemispheres: results of combined treatment and factors affecting prognosis. Abstract of the dis. ... of doctor of med. sciences. Moscow, 1999. (In Russ.).
- Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Urakov S.V. et al. Antiangiogenic therapy in glioblastoma treatment: review and personal experience. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2009;(1):17–24. (In Russ.).
- Kobyakov G.L., Smolin A.V., Bekyashev A.Kh. et al. Treatment of recurrent glioblastoma: is there any success? *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT)* 2014;(3):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-872-878
- Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Bekyashev A.Kh. et al. Practical guidelines for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumours* 2020;10(3s2-1):109–33. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-07
- Kim I.H. Appraisal of re-irradiation for the recurrent glioblastoma in the era of *MGMT* promotor methylation. *Radiat Oncol J* 2019;37(1):1–12. DOI: 10.3857/roj.2019.00171
- Matsko M.V., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu. et al. Changes in the *MGMT* gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and *MGMT* expression on survival of patients. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian journal of oncology*. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17
- Stark A.M., van de Bergh J., Hedderich J. et al. Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114(7):840–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.026
- Brown N.F., Ottaviani D., Tazare J. et al. Survival outcomes and prognostic factors in glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2022;14(13):3161. DOI: 10.3390/cancers14133161
- Mukherjee S., Wood J., Liaquat I. et al. Craniotomy for recurrent glioblastoma: Is it justified? A comparative cohort study with outcomes over 10 years. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;188:105568. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105568
- Sanai N., Snyder L.A., Honea N.J. et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2011;115(4):740–8. DOI: 10.3171/2011.6.JNS11252
- Kaneko S., Eljamel M.S. Fluorescence image-guided neurosurgery. *Future Oncology* 2017;13(26):2341–8. DOI: 10.2217/fon-2017-0194
- Solomons M.R., Jaunmuktane Z., Weil R.S. et al. Seizure outcomes and survival in adult low-grade glioma over 11 years: living longer and better. *Neurooncol Pract* 2020;7(2):196–201. DOI: 10.1093/nop/npz056
- Scherer H.J. A critical review: The pathology of cerebral gliomas. *J Neurol Psychiatry* 1940;3(2):147–77. DOI: 10.1136/jnnp.3.2.147
- Halperin E.C., Burger P.C., Bullard D.E. The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(2):505–9. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)90036-0
- Parsa A.T., Wachhorst S., Lamborn K.R. et al. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. *J Neurosurg* 2005;102(4):622–8. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.4.0622>
- Jakola A.S., Bouget D., Reinertsen I. et al. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. *J Neurooncol* 2020;146(2):373–80. DOI: 10.1007/s11060-020-03391-1
- Lasocki A., Gaillard F. Non-contrast-enhancing tumor: A new frontier in glioblastoma research. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40(5):758–65. DOI: 10.3174/ajnr.A6025
- Boxerman J.L., Zhang Z., Safriel Y. et al. Prognostic value of contrast enhancement and FLAIR for survival in newly diagnosed glioblastoma treated with and without bevacizumab: results from ACRIn 6686. *Neuro Oncology* 2018;20(10):1400–10. DOI: 10.1093/neuonc/noy049
- Fyllingen E.H., Bø L.E. Survival of glioblastoma in relation to tumor location: a statistical tumor atlas of a population-based cohort. *Acta Neurochirurg* 2021;163:1895–905. DOI: 10.1007/s00701-021-04802-6
- Armocida D., Pesce A., Palmieri M. Periventricular zone involvement as a predictor of survival in glioblastoma patients: A single centre cohort-comparison investigation concerning a distinct clinical entity. *Interdisc Neurosurg* 2021;25:101185. DOI: 10.1016/j.inat.2021.101185
- Friedlein K., Bozhkov Y., Hore N. et al. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients. *Sci Rep* 2015;(5):12373. DOI: 10.1038/srep12373
- Jovčevska I. Genetic secrets of long-term glioblastoma survivors. *Bosn J Basic Med Sci* 2019;19(2):116–24. DOI: 10.17305/bjbm.2018.3717

**Authors' contribution**

S.A. Goryaynov: research idea and design of the study, collection and analysis of archival documents, data analysis and interpretation, writing and editing of the article, search and analysis for literary sources, final scientific editing of the article;

N.N. Maslova, N.V. Yuryeva: editing of the article;

A.Yu. Belyaev: collection and analysis of archival documents;

D.R. Akhmadullina, A.I. Batalov, K.S. Solozhentseva, D.V. Gusev: collection and analysis of archival documents, data analysis and interpretation;

M.V. Ryzhova, G.L. Kobayakov, O.V. Absalyamova: data analysis and interpretation;

D.I. Pitskhelauri, D.Yu. Usachev, N.E. Zakharova, A.V. Golanov, I.N. Pronin: research idea and design of the study;

A.E. Bykanov: data collection and analysis;

A.S. Belyashova: article writing.

**ORCID of authors**

S.A. Goryaynov: <https://orcid.org/0000-0002-6480-3270>

N.N. Maslova: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

N.V. Yuryeva: <https://orcid.org/0000-0001-9419-3533>

A.Yu. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>

D.R. Akhmadullina: <https://orcid.org/0000-0001-6491-2891>

A.I. Batalov: <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

K.S. Solozhentseva: <https://orcid.org/0000-0001-9984-9327>

M.V. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

G.L. Kobayakov: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

O.V. Absalyamova: <https://orcid.org/0000-0002-9062-6212>

D.I. Pitskhelauri: <https://orcid.org/0000-0003-0374-7970>

D.Yu. Usachev: <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>

A.E. Bykanov: <https://orcid.org/0000-0002-0588-4779>

N.E. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-0516-3613>

A.S. Belyashova: <https://orcid.org/0000-0001-6650-7566>

A.V. Golanov: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

D.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0002-0931-1636>

I.N. Pronin: <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

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

**Funding.** This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, grant No. 075-15-2021-1343 “Development of a bioresource collection of human nervous system tumors with molecular genetic certification for personalized treatment of patients with neuro-oncological diseases”.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-27-42>

# Оценка риска разрыва церебральных артериовенозных мальформаций

**Контакты:**

Александр Викторович  
Савелло  
[alexander.savello@gmail.com](mailto:alexander.savello@gmail.com)

А.В. Савелло<sup>1,2</sup>, К.Н. Бабичев<sup>1</sup>, А.В. Сергеев<sup>2</sup>, Д.В. Свистов<sup>1</sup>, С.А. Ландик<sup>1</sup>, Р.С. Мартынов<sup>1</sup>,  
А.В. Станишевский<sup>1</sup>, Ф.А. Чемурзиева<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Актуальность.** Кровоизлияние из церебральной артериовенозной мальформации (цАВМ) – грозное проявление заболевания, которое характеризуется высоким риском смерти и инвалидизации. Индивидуальная оценка риска кровоизлияния из цАВМ позволила бы выбрать наиболее адекватную тактику лечения с учетом предполагаемого риска и возраста пациента при геморрагической манифестации.

**Цель работы** – разработать метод индивидуального прогнозирования риска разрыва цАВМ в период естественного течения заболевания.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ демографических характеристик, клинических проявлений, данных инструментальных методов исследований 104 пациентов с цАВМ, проходивших лечение с 2011 по 2023 г.

**Результаты.** Из 104 пациентов 40 (38,5 %) перенесли кровоизлияние, которое было первым проявлением цАВМ у 35 (33,7 %) больных. Медиана возраста пациента на момент кровоизлияния из цАВМ составила 55 (95 % ДИ 49–61) лет. Разработан новый метод прогнозирования рисков разрыва цАВМ на основе 4 факторов, которые были выделены в результате регрессионного анализа и анализа рисков разрыва (модели Кокса и Вейбулла), а также из клинических соображений. Разработанная шкала ДМСО учитывает: дефицит глубокого оттока ( $p = 0,022$ ), максимальный размер узла ( $p = 0,012$ ), сторону расположения цАВМ ( $p = 0,014$ ), отсутствие фистулы ( $p = 0,072$ ). Пациентов можно разделить на 3 категории, исходя из суммы баллов, полученных при оценке 4 характеристик цАВМ по шкале ДМСО. Предлагаемая система оценки цАВМ: +3 балла – левая сторона головного мозга; –1 балл – максимальный размер узла цАВМ на каждый 1 см; +4 балла – дефицит глубокого оттока; +2 балла – отсутствие фистулы. К группе низкого риска (группа А) относили пациентов со следующим набором показателей: –2 и менее баллов для цАВМ; 43 % выборки; медиана возраста пациента на момент разрыва цАВМ 64 [60, 72] года. К группе умеренного риска (В): от –1 до +1 балла для цАВМ; 39,4 % выборки; медиана возраста пациента на момент разрыва 50 [44, 59] лет. К группе высокого риска (С): +2 и более баллов для цАВМ; 17,3 % выборки; медиана возраста пациента на момент разрыва 38 [30, 48] лет. Риск кровоизлияния из цАВМ для пациентов из группы А составил в 20 лет 0; в 30 – 8; в 40 – 12; в 50 – 17; в 60 – 17 %. В тех же возрастных категориях показатели для группы В – 0, 8, 19, 41 и 80 %, для группы С – 11, 29, 60, 79 и ок. 100 %.

**Заключение.** Предлагаемый метод оценки риска кровоизлияния из цАВМ позволяет ранжировать пациентов по группам с низким, умеренным или высоким риском внутричерепного кровоизлияния, предположить возраст пациента на момент разрыва цАВМ и выбрать тактику лечения, адекватную по агрессивности и времени до элиминации цАВМ.

**Ключевые слова:** артериовенозная мальформация (АВМ) головного мозга, внутричерепное кровоизлияние, риск кровоизлияния, предиктор кровоизлияния, возраст разрыва, отток по глубоким венам мозга, фистула в церебральной артериовенозной мальформации, оптимизированная тактика лечения, размер церебральной АВМ

**Для цитирования:** Савелло А.В., Бабичев К.Н., Сергеев А.В. и др. Оценка риска разрыва церебральных артериовенозных мальформаций. Нейрохирургия 2025;27(2):27–42.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-27-42>

## Rupture risk assessment for cerebral arteriovenous malformations

A. V. Savello<sup>1,2</sup>, K. N. Babichev<sup>1</sup>, A. V. Sergeev<sup>2</sup>, D. V. Svistov<sup>1</sup>, S. A. Landik<sup>1</sup>, R. S. Martynov<sup>1</sup>, A. V. Stanishevskiy<sup>1</sup>, F. A. Chemurzieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Military Academy named after S. M. Kirov; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Aleksandr Viktorovich Savello [alexander.savello@gmail.com](mailto:alexander.savello@gmail.com)

**Background.** Hemorrhage from cerebral arteriovenous malformation (cAVM) is a formidable manifestation of the disease, which is characterized by a high risk of death and disability. Individual assessment of the hemorrhage risk from cAVM would allow choosing the most adequate treatment tactics taking into account the expected rupture risk and the patient's age at hemorrhagic manifestation.

**Aim.** To develop a method for individual prediction of the cAVM risk rupture during the natural course of the disease.

**Material and methods.** A retrospective analysis of demographic characteristics, clinical manifestations, and instrumental research data was performed in 104 patients with cAVM who underwent treatment from 2011 to 2023.

**Results.** Hemorrhage occurred in 40 (38.5 %) of 104 patients, while in 35 (33.7 %) patients it was the first manifestation of cAVM. The median age of patients at time of cAVM rupture was 55 (95 % CI 49–61) years. A new method for predicting the risks of cAVM rupture was developed based on 4 factors that were identified as a result of regression analysis and rupture risk analysis (Cox and Weibull models), as well as clinical considerations. The developed DSSF scale takes into account the following parameters: deep outflow deficit ( $p = 0.022$ ), maximal node size ( $p = 0.012$ ), side of cAVM location ( $p = 0.014$ ), absence of fistula ( $p = 0.072$ ). Patients can be divided into 3 categories based on the sum of points obtained while assessing 4 characteristics of cAVM using the DSSF scale. The proposed cAVM assessment system was the following: +3 points – left side of the brain; –1 point – maximum size of the cAVM node per each 1 cm; +4 points – deep outflow deficiency; +2 points – absence of fistula. The low-risk group (group A) included patients with the following set of parameters: –2 points or less for cAVM; 43 % of the sample; median patients' age at the time of cAVM rupture – 64 [60, 72] years. The moderate risk group (B) included the following parameters: from –1 to +1 points for cAVM; 39.4 % of the sample; median patients' age at the time of cAVM rupture – 50 [44, 59] years. The high risk group (C) included the following parameters: +2 or more points for cAVM; 17.3 % of the sample; median patients' age at the time of cAVM rupture – 38 [30, 48] years. The risk of hemorrhage from cAVM for patients in group A was 0 at 20; 8 at 30; 12 at 40; 17 at 50; 17 % at 60 years old. In the same age categories, these data for group B were 0, 8, 19, 41 and 80 %, for group C – 11, 29, 60, 79 % and about 100 %.

**Conclusion.** The proposed method for assessing the hemorrhage risk for cAVM allows ranking patients into groups with low, moderate or high risk of intracranial bleeding, suggesting the patients' age at time of cAVM rupture and choosing the adequate treatment tactics in terms of surgical aggression and time to cAVM elimination.

**Keywords:** cerebral arteriovenous malformation (cAVM), intracranial hemorrhage, hemorrhage risk, hemorrhage predictor, cAVM rupture risk, deep cerebral vein drainage, fistula, optimized treatment strategy, size of cerebral AVM, patient's age

**For citation:** Savello A.V., Babichev K.N., Sergeev A.V. et al. Rupture risk assessment for cerebral arteriovenous malformations. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):27–42. (In Russ., In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-27-42>

## ВВЕДЕНИЕ

Ранние публикации (1988 г.) свидетельствуют о тяжелых исходах кровоизлияния из церебральной артериовенозной мальформации (цАВМ): в серии из 162 пациентов кровоизлияние произошло у 18,5 % (средняя длительность наблюдения 8,2 года), летальность после разрыва достигала 29 %, риск значимой инвалидизации среди выживших – 23 % [1]. При анализе исходов кровоизлияния из цАВМ в современных условиях (2020 г.) опасность кровоизлияния остается достаточно высокой: летальность после разрыва – 21 %, у 26 % развивается умеренный или тяжелый неврологический дефицит, при этом выполненная ранее эмболизация или проведенное лечение на установке гамма-нож не влияли на клинический исход [2]. Очевидно, что исходы кровоизлияния из цАВМ остаются неблагоприятными на протяжении более 30 лет несмотря на значительный прогресс их лечения. Необходимо отметить, что кровоизлияние из цАВМ в ходе многоэтапного мультимодального лечения имеет ту же структуру исходов.

Примечательно, что первое и повторное кровоизлияния из цАВМ одинаково неблагоприятно влияют на функциональный статус. У поступивших с кровоизлиянием – первичным проявлением цАВМ, доля пациентов с mRs<sup>1</sup> 0–2 балла снижалась к моменту выписки с 100 до 67 %, т.е. у 33 % больных развивался инвалидирующий неврологический дефицит. После второго кровоизлияния доля пациентов с mRs 0–2 балла при выписке снижалась с 97 до 66 %, т.е. инвалидирующий неврологический дефицит развивался у 31 %. В группе пациентов с негеморрагической манифестацией цАВМ, перенесших впоследствии внутричерепное кровоизлияние, доля пациентов с mRs 0–2 балла снижалась с 100 % при поступлении в стационар до 56 % при выписке, т.е. инвалидирующий неврологический дефицит развивался у 44 % [3]. Отсутствие влияния ранее перенесенного кровоизлияния из цАВМ на клинический исход последующих кровоизлияний подтверждают и другие авторы [2].

Таким образом, кровоизлияние из цАВМ – событие, катастрофически влияющее на функциональный

<sup>1</sup>mRS (от англ. modified Rankin Scale) – модифицированная шкала Рэнкина, оценивающая (в баллах) степень инвалидизации и независимость пациента, а также исходы реабилитации.

статус пациента, вне зависимости от типа манифестации цАВМ и факта уже перенесенных кровоизлияний.

Следует отметить один из выводов (и его последствия) окончательного анализа многоцентрового рандомизированного исследования ARUBA, опубликованного в 2020 г., что консервативное лечение пациентов с неразорвавшимися цАВМ показало свое преимущество перед любыми видами вмешательств по таким показателям, как смерть или симптомный инсульт [4]. Несмотря на то, что в последующие годы результаты этого исследования были многократно поставлены под сомнение, данная публикация, вероятно, имела негативные последствия — привела к росту доли пациентов, поступавших в стационары уже с кровоизлиянием из цАВМ (видимо, на фоне сужения показаний к вмешательствам) [5–7].

Очевидно, прогресс в хирургическом лечении цАВМ и достижения анестезиологии и реаниматологии позволяют элиминировать цАВМ с приемлемым риском до наступления внутричерепного кровоизлияния, и это необходимо рассматривать как еще один аргумент для выбора активной лечебной тактики у пациентов с цАВМ. Однако с учетом неясности прогноза течения цАВМ у конкретного пациента выбор оптимального сочетания методов лечения опирается в настоящее время больше на морфологические характеристики и клинические проявления цАВМ, чем на индивидуальное прогнозирование риска кровоизлияния.

Такое положение дел и необходимость выбора наиболее эффективного и быстрого способа лечения пациентов (или последовательного сочетания способов, гибридного вмешательства), очевидно имеющих высокий риск внутричерепного кровоизлияния, заставляют задуматься об оперативной и четкой оценке состояния пациентов и риска разрыва цАВМ. Подобная и индивидуализированная оценка риска кровоизлияния из цАВМ позволит избирать наиболее адекватную тактику лечения с учетом предполагаемого риска и возраста геморрагической манифестации.

Цель проведенного исследования состояла в разработке метода индивидуального прогнозирования риска разрыва цАВМ в период естественного течения заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Провели ретроспективный анализ демографических характеристик, клинических проявлений, данных инструментальных методов исследований 104 пациентов за период 2011–2023 гг. с диагнозом «церебральная артериовенозная мальформация». В качестве периода естественного течения рассматривали промежуток времени от рождения до любого (микрохирургического, эндоваскулярного или радиохимирургического) вмешательства на цАВМ. Пациентов, в зависимости от наличия установленного факта внутричерепного кровоизлияния из цАВМ, разделили на две группы: перенесших

кровоизлияние в ходе естественного этапа течения заболевания (К+) и не перенесших его (К–).

Собрали и проанализировали демографические, клинические, анатомические и гемодинамические характеристики 104 пациентов (30 женщин и 74 мужчин). Средний возраст на момент установления диагноза цАВМ (манифестации или выявления при асимптомном течении) составил  $36,2 \pm 13,9$  года.

Подробные данные о вошедших в исследование пациентах (с учетом перенесенного кровоизлияния) и характеристика цАВМ приведены в табл. 1 и проанализированы ниже.

Как видно из табл. 1, в группе перенесших кровоизлияние (К+) отмечается большая частота (65 %) локализации цАВМ в левом полушарии большого мозга. У пациентов с геморрагическим типом течения цАВМ заболевание было диагностировано позже, чем в группе без геморрагических проявлений (40,1 vs 33,7 года), на момент первичного осмотра в учреждении функциональное состояние у перенесших кровоизлияние из цАВМ (К+) было достоверно хуже ( $mRS$  1,3 vs 0,9 балла). В случаях без геморрагических проявлений доминировали пациенты с торпидным типом течения (93,8 %), среди первых клинических проявлений — судорожный приступ (48,4 %) и головная боль (34,4 %). Примечательно, что перед развитием кровоизлияния цАВМ манифестировала (и была диагностирована) судорожным приступом в 7,5 % случаев, головной болью — в 5 %. Следовательно, теоретически была возможность предотвратить кровоизлияние в случаях выявления цАВМ, а также элиминировать мальформации в догеморрагическом периоде. Локализация цАВМ в обеих группах значимо не отличалась: в 50 % случаев они располагались вне функционально значимых зон. При локализации в функционально значимой зоне цАВМ располагалась несколько чаще в моторной или сенсорной коре у пациентов без кровоизлияния (К–), а в зрительной и речевой коре — у пациентов с кровоизлиянием (К+), однако без статистически значимых различий ( $p = 0,624$ ). Судорожный синдром и головная боль (53,1 и 40,6 % соответственно) достоверно чаще наблюдались в структуре клинических проявлений в группе пациентов с цАВМ, не перенесших кровоизлияние.

**Статистическая обработка данных.** Выполнена средствами языка R (версия 4.4.3) в среде RStudio (версия 2023.06.0+421 (2022) by Posit Software, PBC) с использованием методов описательной статистики, критериев Хи-квадрат и Фишера, анализа выживаемости с применением полупараметрической модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) и параметрической модели (Вейбулла).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для выявления значимых факторов, влияющих на риск кровоизлияния, проведен анализ качественных

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с церебральной артериовенозной мальформацией

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformation

Характеристика Characteristic	Значение* Value*	К– (n = 64) Н– (n = 64)	К+ (n = 40) Н+ (n = 40)	Всего Total	p
Пол Gender	Ж F	20 (31,2)	10 (25,0)	30 (28,8)	0,644
	М M	44 (68,8)	30 (75,0)	74 (71,2)	
Локализация цАВМ (полушарие большого мозга) Localization of cAVM (cerebral hemisphere)	Левое Left	26 (40,6)	26 (65,0)	52 (50,0)	0,027
	Правое Right	38 (59,4)	14 (35,0)	52 (50,0)	
Доминантное полушарие Dominant cerebral hemisphere	Левша Left-handed	2 (3,2)	–	2 (2,0)	0,242
	Правша Right-handed	60 (96,8)	39 (97,5)	99 (97,1)	
	Амбидекстр Ambidexter	–	1 (2,5)	1 (1,0)	
Возраст на момент манифестации или обнаружения цАВМ, лет Patients' age at the time of cAVM manifestation or detection, years old	Mean (SD)	33,7 (12,9)	40,1 (14,8)	36,2 (13,9)	0,022
mRs при первичном осмотре mRs at the time of initial examination	Mean (SD)	0,9 (0,5)	1,3 (0,8)	1,0 (0,7)	0,001
Тип течения Type of disease course	Асимптомный Asymptomatic	4 (6,2)	–	4 (3,8)	<0,001
	Торпидный Torpid	60 (93,8)	–	60 (57,7)	
	Геморрагический Hemorrhagic	–	40 (100,0)	40 (38,5)	
Первое проявление Initial manifestation	Асимптомное течение Asymptomatic	4 (6,2)	–	4 (3,8)	<0,001
	Головная боль Headache	22 (34,4)	2 (5,0)	24 (23,1)	
	Очаговый дефицит Focal neurological deficit	7 (10,9)	–	7 (6,7)	
	Судорожный приступ Seizure disorders	31 (48,4)	3 (7,5)	34 (32,7)	
	Кровоизлияние Hemorrhage	–	35 (87,5)	35 (33,7)	
Функциональная зона локализации цАВМ (значимость) Localization of cAVM in functionally significant area	цАВМ вне значимой зоны cAVM is out of functionally significant area	32 (50,0)	20 (50,0)	52 (50,0)	0,624
	Моторная или сенсорная кора Motor or sensor cortex	18 (28,1)	8 (20,0)	26 (25,0)	
	Зрительная кора Visual cortex	11 (17,2)	9 (22,5)	20 (19,2)	
	Речевая кора Cortical speech areas	2 (3,1)	3 (7,5)	5 (4,8)	
Судорожный синдром Seizure disorders	+	34 (53,1)	7 (17,5)	41 (39,4)	0,001
Головная боль Headache	+	26 (40,6)	1 (2,5)	27 (26,0)	<0,001

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	Значение* Value*	К- (n = 64) H- (n = 64)	К+ (n = 40) H+ (n = 40)	Всего Total	p
Очаговый дефицит Focal neurological deficit	+	8 (12,5)	1 (2,5)	9 (8,7)	0,160

**Примечание.** Группы пациентов в ходе естественного течения заболевания: (К-) – без кровоизлияния; (К+) – перенесшие кровоизлияние. mRS – оценка инвалидности, независимости и исходов реабилитации по модифицированной шкале Рэнкина; p – критерии: Хи-квадрат – для категориальных переменных, Фишера – для непрерывных переменных. цАВМ – церебральная артериовенозная мальформация; (-) – отсутствие пациентов с такой характеристикой в группе; (+) – наличие признака.

\*Значения характеристик: непрерывных числовых – среднее (и стандартное) отклонение Mean (SD); качественных характеристик – абсолютное и относительное число пациентов в группе n (%).

Note. The groups of patients in the natural course of the disease: (H-) – without hemorrhage, (H+) – with hemorrhage. mRS – assessment of disability, independence, and rehabilitation outcomes according to the modified Rankin scale; p – criteria: Chi-square – for categorical variables, Fisher – for continuous variables. cAVM – cerebral arteriovenous malformation; (-) absence of patients with such a characteristic in the group; (+) – presence.

\*The values of characteristics: continuous numerical – mean (and standard) deviation Mean (SD); qualitative characteristics – absolute and relative number of patients in the group n (%).

и количественных характеристик цАВМ. Результаты унивариантной и мультивариантной регрессий с включением наиболее значимых факторов (с точки зрения патофизиологии цАВМ и статистического анализа) приведены в табл. 2.

При унивариантном регрессионном анализе среди характеристик цАВМ (см. табл. 2) выявлены наиболее значимые признаки, влияющие на риск кровоизлияния из цАВМ:

- максимальные размер и объем цАВМ;
- сторона поражения;
- тип строения (наличие фистулы в структуре цАВМ);
- число питающих ветвей;
- число исходящих вен.

С учетом статистической значимости и клинических соображений включено всего 4 характеристики в окончательный вариант предлагаемой модели ДМСО:

- дефицит глубокого оттока;
- максимальный размер цАВМ;
- сторона поражения;
- отсутствие/наличие фистулы.

Модель применима для описания риска геморрагических проявлений цАВМ на протяжении всего времени наблюдения ( $p = 0,82$ ). Исключение из модели таких показателей, как число входящих в цАВМ ветвей и число исходящих вен, не повлияло на ее точность (ANOVA  $p = 0,63$ ), в то же время необходимо отметить наличие статистически достоверного сложного взаимодействия двух указанных факторов в рамках полной модели ( $p = 0,041$ ), что может в перспективе стать предметом отдельного исследования.

**1. Дефицит глубокого оттока.** Отсутствие дефицита глубокого оттока снижало риск геморрагического проявления цАВМ (модель пропорциональных рисков Кокса HR = 0,25,  $p = 0,022$ ). Влияние фактора было равномерным на протяжении времени ( $p = 0,73$ ).

Отсутствие в цАВМ дефицита глубокого оттока увеличивало время до разрыва на 36,2 % (95 % ДИ 3,9–78,6 %), риск разрыва был ниже на 71,1 % (95 % ДИ 11,7–90,6 %) с коррекцией по стороне поражения, максимальному размеру и наличию фистулы.

**2. Максимальный размер.** Увеличение размера цАВМ приводило к снижению риска геморрагических проявлений (модель пропорциональных рисков Кокса HR = 0,67,  $p = 0,012$ ). Влияние фактора было равномерным на протяжении времени ( $p = 0,40$ ). Увеличение максимального размера цАВМ на каждый 1 см увеличивало время до разрыва на 7,1 % (95 % ДИ 0,4–15,2 %), риск разрыва был ниже на 24,2 % (95 % ДИ 0–43,2 %) с коррекцией по стороне поражения, наличию дефицита глубокого оттока и фистулы.

**3. Сторона поражения.** В рамках нашей модели расположение цАВМ в правом полушарии большого мозга снижало риск геморрагического проявления (модель пропорциональных рисков Кокса HR = 0,41,  $p = 0,014$ ). Влияние фактора было равномерным на протяжении времени ( $p = 0,34$ ). Расположение цАВМ в правом полушарии увеличивало время до разрыва на 22,1 % (95 % ДИ 2,7–45,2 %), риск разрыва был ниже на 55,2 % (95 % ДИ 11,1–77,4 %) с коррекцией по максимальному размеру, наличию дефицита глубокого оттока и фистулы.

**4. Отсутствие/наличие фистулы.** Наличие фистулы снижало риск геморрагического проявления цАВМ (модель пропорциональных рисков Кокса HR = 0,52,  $p = 0,072$ ). Влияние фактора было равномерным на протяжении времени ( $p = 0,79$ ). Наличие фистулы в структуре цАВМ увеличивало время до разрыва на 18,8 % (95 % ДИ 0,0–41,2 %), риск разрыва был ниже на 50,0 % (95 % ДИ 11,7–89,9 %) с коррекцией по стороне поражения, максимальному размеру и наличию дефицита глубокого оттока.

На основании данных, полученных в результате регрессионного анализа и анализа рисков разрыва

Таблица 2. Влияние характеристик церебральной артериовенозной мальформации на риск ее разрыва

Table 2. The influence of cerebral arteriovenous malformation characteristics on the risk of its rupture

Характеристика Characteristic	Значение* Value*	Отношение рисков (модель пропорциональных рисков (Кокса)) Risk ratio (Cox proportional hazards model HR)	
		унивариантная модель univariate model	неполная мультивариантная модель (ДМСО) incomplete multivariate model (DSSF)
Объем, см <sup>3</sup> Volume, cm <sup>3</sup>	17,7 (20,8)	0,97 (0,94–0,99, <i>p</i> = 0,013)	–
Максимальный размер, см Maximal size, cm	3,5 (1,4)	0,63 (0,47–0,84, <i>p</i> = 0,002)	0,67 (0,48–0,91, <i>p</i> = 0,012)
Сторона: Side:			
слева left	52 (50,0)	Референсное значение** Reference value**	–
справа right	52 (50,0)	0,51 (0,26–0,98, <i>p</i> = 0,045)	0,41 (0,20–0,83, <i>p</i> = 0,014)
Тип строения цАВМ: Type of cAVM:			
рацемозный racemose	32 (30,8)	Референсное значение** Reference value**	–
смешанный mixed	57 (54,8)	0,39(0,19–0,79, <i>p</i> = 0,009)	–
фистулезный fistulous	15 (14,4)	0,50 (0,19–1,30, <i>p</i> = 0,154)	–
Фистула Fistula	72 (69,2)	0,41 (0,21–0,80, <i>p</i> = 0,009)	0,52 (0,25–1,06, <i>p</i> = 0,072)
Компактность узла цАВМ***: Type of cAVM node***:			
диффузный diffuse	20 (19,2)	Референсное значение** Reference value**	–
компактный compact	84 (80,8)	1,19 (0,52–2,74, <i>p</i> = 0,675)	–
Интраидальная аневризма(ы) Intranidal aneurysm(s)	14 (13,6)	1,32 (0,57–3,04, <i>p</i> = 0,512)	–
Аневризма(ы), не связанная(ые) с потоком Non-flow-related aneurysm(s)	8 (7,8)	0,64 (0,24–1,69, <i>p</i> = 0,369)	–
Потоковая(ые) аневризма(ы)****: Flow-related aneurysm(s) ****:	10 (9,6)	1,12 (0,40–3,19, <i>p</i> = 0,825)	–
проксимальная(ые) proximal	4 (3,8)	0,81 (0,11–6,02, <i>p</i> = 0,840)	–
дистальная(ые) distal	6 (5,8)	1,29 (0,39–4,25, <i>p</i> = 0,678)	–
Компонент цАВМ: Component of cAVM:			
сулькарный sulcal	7 (6,7)	0,65 (0,16–2,73, <i>p</i> = 0,561)	–
гиральный gyral	97 (93,3)	0,70 (0,25–1,98, <i>p</i> = 0,499)	–
субкортикальный subcortical	44 (42,3)	0,80 (0,41–1,55, <i>p</i> = 0,502)	–
паравентрикулярный paraventricular	12 (11,5)	0,75 (0,26–2,13, <i>p</i> = 0,584)	–
Число сосудов: Number of vessels:			
питающих артерий feeding arteries	2,1 (0,9)	0,80 (0,53–1,23, <i>p</i> = 0,315)	–
афферентных сосудов afferents	3,6 (1,9)	0,75 (0,58–0,96, <i>p</i> = 0,025)	–
– поверхностных – superficial	1,8 (0,9)	0,79 (0,53–1,17, <i>p</i> = 0,236)	–
– глубоких – deep	0,2 (0,5)	1,25 (0,57–2,75, <i>p</i> = 0,583)	–

Окончание табл. 2

End of table 2

Характеристика Characteristic	Значение* Value*	Отношение рисков (модель пропорциональных рисков (Кокса)) Risk ratio (Cox proportional hazards model HR)	
		унивариантная модель univariate model	неполная мультивариантная модель (ДМСО) incomplete multivariate model (DSSF)
Тип венозного оттока цАВМ: Type of cAVM venous drainage:			
глубокий deep	4 (3,8)	Референсное значение** Reference value**	—
глубокий + поверхностный deep + superficial	23 (22,1)	0,34 (0,04–2,99, $p = 0,328$ )	—
поверхностный superficial	77 (74,0)	0,57 (0,07–4,30, $p = 0,582$ )	—
Число вен, исходящих из цАВМ Number of veins from cAVM	1,7 (0,7)	0,66 (0,42–1,03, $p = 0,069$ )	—
Венозные эктазии Venous ectasia	0,3 (0,6)	0,78 (0,45–1,37, $p = 0,389$ )	—
Дренирующие вены, достигающие синуса (крупной вены) Drainage veins, reaching the sinus (large vein)	1,7 (0,7)	0,71 (0,46–1,11, $p = 0,138$ )	—
Без дефицита глубокого оттока Without deep outflow deficit	93 (89,4)	0,51 (0,18–1,49, $p = 0,220$ )	0,25 (0,08–0,81, $p = 0,020$ )

**Примечание.** ДМСО – название шкалы (акроним), учитывающей четыре фактора: дефицит глубокого оттока, максимальный размер узла, сторону расположения цАВМ, отсутствие/наличие фистулы (название модели выбрано также из-за совпадения с названием «диметилсульфоксид» – растворителя, применяемого в эмболизатах для лечения АВМ); цАВМ – церебральная артериовенозная мальформация; (–) – не рассчитывались, так как предлагаемая модель ДМСО учитывает только 4 характеристики.

\*Значения характеристик: непрерывных числовых – среднее (и стандартное) отклонение Mean (SD); качественных характеристик – абсолютное и относительное число пациентов в группе  $n$  (%).

\*\* Референсным принято значение, относительно которого рассчитывалось отношение рисков в других группах.

\*\*\* Компактные цАВМ не содержат вещества мозга между сосудами узла мальформации, в диффузных цАВМ узел мальформации содержит вещество мозга.

\*\*\*\* Проксимальные располагаются на магистральных сосудах до уровня их бифуркации, дистальные располагаются на дистальных сегментах афферентных сосудов.

Note. DSSF is the name of the scale (acronym) that takes into account the following four factors: deep outflow deficit, maximal node size, side of cAVM location, absence/presence of fistula (the name of the model in the Russian language was also chosen due to the coincidence with the name “dimethyl sulfoxide” – a solvent used in embolizates for the treatment of AVM); cAVM – cerebral arteriovenous malformation; (–) not calculated, since the proposed DSSF model takes into account only 4 characteristics.

\*The values of characteristics: continuous numerical – mean (and standard) deviation Mean (SD); qualitative characteristics – absolute and relative number of patients in the group  $n$  (%).

\*\*The reference value was taken as the value relative to which the risk ratio in other groups was calculated.

\*\*\* Compact cAVMs do not contain brain matter between the vessels of the malformation node, while in diffuse cAVMs the malformation node contains brain matter.

\*\*\*\*The proximal cAVMs are located on the main vessels before the level of their bifurcation, the distal ones are located on the distal segments of the afferent vessels.

(модели Кокса и Вейбулла), нами разработана шкала для оценки риска геморрагического события у пациентов с церебральной цАВМ (табл. 3). Шкала ДМСО учитывает:

- 1) дефицит глубокого оттока ( $p = 0,022$ );
- 2) максимальный размер узла ( $p = 0,012$ );
- 3) сторону расположения цАВМ ( $p = 0,014$ );
- 4) отсутствие фистулы ( $p = 0,072$ ).

По сумме баллов, полученных при оценке этих четырех характеристик цАВМ, а также с учетом выборки (%) и возраста пациента на момент разрыва, пациентов можно распределить на 3 группы: А – с низким

риском разрыва цАВМ; В – с умеренным риском; С – с высоким риском (табл. 4).

В общей выборке медиана возраста пациента на момент разрыва цАВМ составила 55 (95 % ДИ 49–61) лет.

Как видно из табл. 4, наиболее многочисленную группу в нашей выборке составляют пациенты с церебральными цАВМ низкого риска – группа А (43,3 %). Медиана возраста пациента на момент разрыва в этой группе составила 64 года, а межквартильный интервал (60–72 года) находится в пределах пожилого возраста (60–74 года, по рекомендациям ВОЗ).

Таблица 3. Балльная оценка риска разрыва церебральной артериовенозной мальформации по шкале ДМСО

Table 3. DSSF scoring system for risk assessment of cerebral arteriovenous malformation rupture

Фактор ДМСО Factors of DSSF scale	Характеристика Characteristic	Вклад в оценку риска разрыва цАВМ, баллы Contribution into the assessment of cAVM risk rupture, points
Дефицит глубокого оттока Deep outflow deficit	Наличие глубокого афферентного сосуда при отсутствии глубокой дренирующей вены Presence of deep afferent and absence of deep drainage vein	+4
Максимальный размер цАВМ, см Maximal size of cAVM node, cm	За каждый 1 см начисляется –1 балл –1 point for each 1 cm	–1
Сторона расположения цАВМ Side of cAVM location	В левом полушарии большого мозга Left cerebral hemisphere	+3
Отсутствие фистулы Absence of fistula	Рацемозный тип строения цАВМ, без прямой фистулы Racemose type of cAVM, absence of a direct fistula	+2

Примечание. См. прим. к табл. 2.  
Note. See note to Table 2.

Таблица 4. Характеристики риска разрыва церебральной артериовенозной мальформации (градации по шкале ДМСО)

Table 4. Characteristics of the risk of cerebral arteriovenous malformation rupture (DSSF scale grades)

Категория Racemose type of cAVM, absence of a direct fistula	Сумма баллов Total score	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	HR	95 % ДИ 95 % CI	P-уровень значимости P-value	Возраст пациента на момент разрыва цАВМ Patients' age at the time of cAVM rupture		Риск разрыва цАВМ Rupture risk of cAVM
						В когорте, Me [Q1, Q3] (лет) In cohort, Me [Q1, Q3] (years old)	Вероятный (прогноз по шка- ле ДМСО) Expected (according to DSSF scale)	
A	–2 и менее	45 (43,3 %)	Референсное значение* Reference value*	Референсное значение* Reference value*	Референсное значение* Reference value*	64 [60, 72]	Пожилой Elderly	Низкий Low
B	от –1 до +1	41 (39,4 %)	3,21	1,35, 7,64	0,008	50 [44, 59]	Средний Average	Умеренный Moderate
C	более +1	18 (17,3 %)	10,4	3,98, 27,2	<0,001	38 [30, 48]	Молодой Young	Высокий High

Примечание. HR – оценка по модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). См. прим. к табл. 2.

\*Отношения рисков для группы A приняты референсными, а значения в группах B и C рассчитывались относительно таковых по группе A.

Note. HR is an estimation from the proportional hazards model (Cox regression). See note to Table 2.

\*The risk ratios for group A were taken as reference, and the values in groups B and C were calculated relative to those for group A.

Вторая по численности группа (с умеренным риском разрыва цАВМ) – группа B (39,4 %). Медиана возраста пациента на момент разрыва в этой группе составила 50 лет, межквартильный интервал (44–59 лет) находится в пределах среднего возраста (45–59 лет, по рекомендациям ВОЗ). Риск разрыва цАВМ для группы B статистически достоверно превышает таковой по группе A (в 3,21 раза).

Высокий риск разрыва, в соответствии с разработанной шкалой, имелся у 17,3 % пациентов группы C. Медиана возраста пациента на момент разрыва в этой

группе составила 38 лет, межквартильный интервал (30–48 лет) относится преимущественно ко второй половине молодого возраста (18–44 лет, по рекомендациям ВОЗ). Риск разрыва цАВМ для группы C статистически достоверно превышает таковой по группе A (в 10,4 раза).

Данные о кумулятивной частоте кровоизлияний из цАВМ различных градаций и возрасте пациента на момент их появления приведены на рис. 1. Так, кумулятивная частота и риск кровоизлияния из цАВМ достоверно различались между группами. Например,

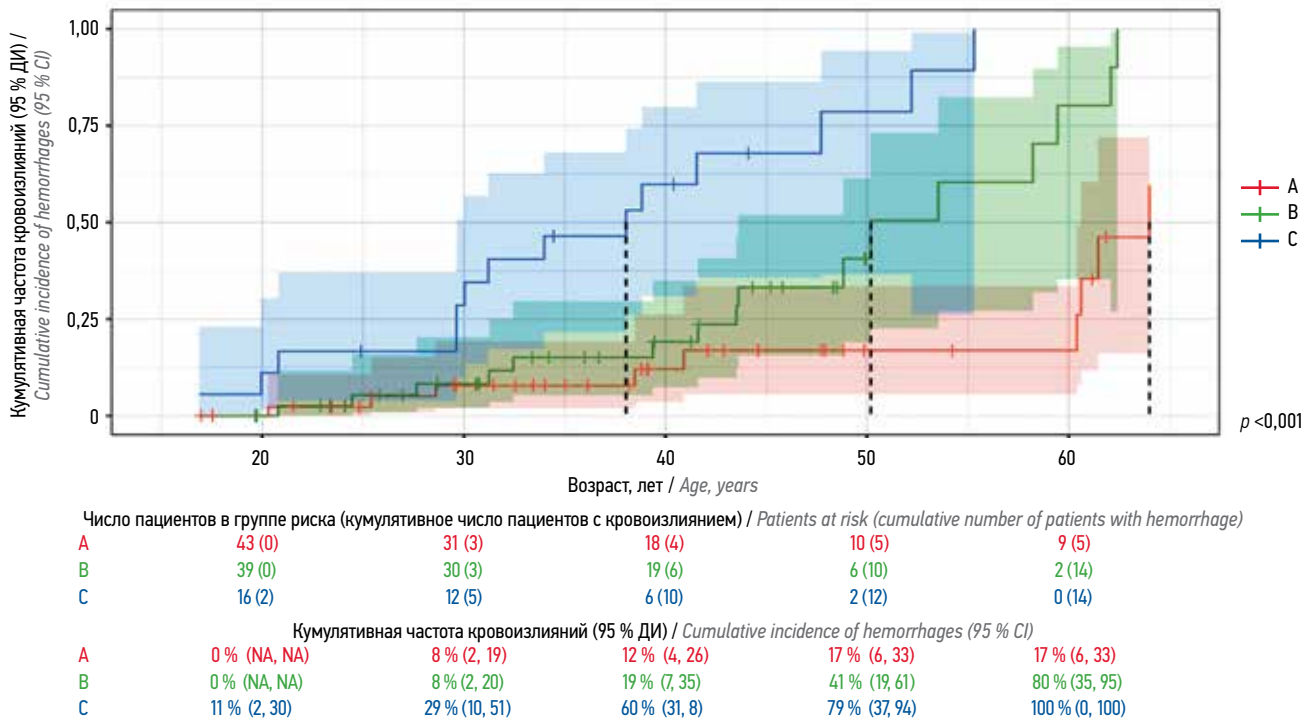


Рис. 1. Прогноз кумулятивного риска разрыва церебральной артериовенозной мальформации для разных категорий пациентов: А – с низким риском; В – с умеренным; С – с высоким. Данные 104 пациентов за период 2011–2023 гг. оценивались по разработанной шкале ДМСО (см. прим. к табл. 2). Графический интерфейс среды RStudio 2023.06.0+421 (Posit Software, PBC, 2022) отражает результаты анализа данных (язык R 4.4.3, пакет tidymprrsk 1.1.0). NA (от англ. not available) – показатель не может быть рассчитан

Fig. 1. The prediction of the cumulative risk of cerebral arteriovenous malformation rupture for different categories of patients: A – with low risk; B – with moderate risk; C – with high risk. Data of 104 patients during the period 2011–2023 were assessed using the developed DSSF scale (see note to Table 2). The graphical interface of the RStudio environment (version 2023.06.0+421 (2022), Posit Software, PBC) reflects the results of data analysis (R language, version 4.4.3, tidymprrsk package 1.1.0). NA (not available) – the indicator cannot be calculated

до достижения 40 лет в группе А цАВМ прогностически разорвутся в среднем у 12 % пациентов (95 % ДИ 4–26 %), в группе В – у 19 % (95 ДИ % 7–35 %), а в группе С – у 60 % (95 % ДИ 31–80 %), что рассматривается нами как показание к активной хирургической тактике лечения пациентов группы С, к подбору методов (или сочетания методов), которые приведут к быстрой и полной элиминации цАВМ до ее разрыва.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сведения о типе клинической манифестации цАВМ из литературы и нашей серии наблюдений приведены в табл. 5. Как видно из этих данных, от 1/3 до 1/2 всех цАВМ впервые проявляются внутримозжечковым кровоизлиянием, а средний возраст манифестации (для всех типов клинического течения) находится в пределах 34–38 лет.

Отметим, что в нашей серии наблюдений (см. табл. 5), по сравнению с аналогичными сериями 2004–2006 гг. [3, 8], доля пациентов с геморрагической манифестацией цАВМ была несколько ниже (33,7 %), а с судорожным приступом и головной болью, выше (32,7 и 23,1 % соответственно). Эти отличия, вероятно, обусловлены более высокой доступностью методов диагностики (в первую очередь – МРТ головного мозга)

в нашей серии наблюдений (2024 г.), что привело к диагностике цАВМ в догеморрагический период в ходе обследования, назначенного по минимальным показаниям (например по поводу жалоб на головную боль) или по другому поводу.

По результатам анализа данных 790 пациентов (Kaiser Permanente Northern California Health Maintenance Organization), единственным статистически значимым предиктором кровоизлияния из цАВМ было ранее перенесенное кровоизлияние, причем риск повторного кровоизлияния достигал 7 % в 1-й год и снижался до 3 % в год в последующий период [3]. Отмечалось также повышение риска кровоизлияния с возрастом, хотя влияние этого фактора находилось на границе статистической значимости [3]. Хотя доля пациентов с кровоизлиянием из цАВМ была выше в группе «небелых» пациентов (38 % vs 25 %), последующий стратифицированный анализ не выявил различий в риске развития кровоизлияния для различных этнических групп [3].

В серии наблюдений из проспективной базы Columbia AVM database [8] обращено внимание на особо неблагоприятные сочетания факторов кровоизлияния из цАВМ: например, в группе пациентов с глубокой локализацией цАВМ, исключительно глубоким

Таблица 5. Клиническая манифестация церебральной артериовенозной мальформации

Table 5. Clinical manifestation of cerebral arteriovenous malformation

Манифестация цАВМ Clinical manifestation of cAVM	Данные из источника Source data			
	Kaiser Permanente Northern California Health Maintenance Organization (n = 790) [3], 2004	Columbia AVM database (n = 662) [8], 2006	Метаанализ (n = 3923) [8], 2012 Meta-analysis (n = 3923) [8], 2012	Наша серия наблю- дений (n = 104), 2024 Our observation series (n = 104), 2024
Возраст манифестации (среднее значение, лет) Patients' age at the time of cAVM manifestation (mean, years old)	38 (95 % CI 33,7–39,3)	34 (95 % CI 32,9–35,2)	33,7 (95 % CI 31,1–36,2)	36,2 (95 % CI 33,5–38,9)
Кровоизлияние, % Hemorrhage, %	47	45	52	33,7
Судорожный приступ, % Seizure disorders, %	24	29	27	32,7
Головная боль, % Headache, %	14	13	–	23,1
Очаговый дефицит, % Focal neurological deficit, %	–	7 %	–	6,7 %
Прочие, % Others, %	15	–	–	–
Асимптомное течение, % Asymptomatic disease course, %	–	6	–	3,8

Примечание. (–) – данные отсутствуют. См. прим. к табл. 2.  
Note. (–) there are no available data. See note to Table 2.

венозным оттоком с геморрагической манифестацией ежегодный риск повторного кровоизлияния составил 34,3 %, а при отсутствии всех трех указанных признаков – всего 0,9 % в год [8]. Особенность Columbia AVM database – достаточно большое количество глубоких и инфратенториальных цАВМ: 9 и 12 % соответственно. В нашем же исследовании цАВМ аналогичных характеристик встречались в другом соотношении – 11,5 и 1,9 %.

Средний возраст манифестации, по данным крупного метаанализа, составил 33,7 года, а среди повышающих риск факторов оказались предшествующее кровоизлияние, глубокая локализация, исключительно глубокий венозный отток, связанные аневризмы [9]. Среди пациентов с негеморрагической манифестацией цАВМ кровоизлияние позднее развилось в 8 % случаев (в нашей серии – в 12,5 % случаев), медиана до разрыва составила 3,7 года [3].

Факторы риска геморрагического проявления цАВМ по данным литературы и в нашей серии приведены в табл. 6, ряд классификаций для формализованной индивидуальной оценки риска кровоизлияния из цАВМ – в табл. 7.

Расчетный метод D. Kondziolka и соавт. [10], основанный на ежегодном риске кровоизлияния из цАВМ,

не учитывает гетерогенности этой патологии и исключает индивидуализированный прогноз, отвечая лишь на вопрос о доле пациентов с геморрагическим проявлением цАВМ в общей выборке больных с течением времени.

Метод U. Mansmann и соавт. [11] индивидуальной оценки риска геморрагической манифестации цАВМ основан на учете 10 различных факторов и их взаимного влияния, однако процесс расчета достаточно трудоемкий.

Метод F. Nataf и соавт. [12] по оценке риска кровоизлияния из цАВМ основан преимущественно на оценке характеристик венозного оттока и подсчете баллов с выделением группы очень высокого риска (>1 балла). Однако в оставшейся группе (от –1 до +1 балла) наблюдалась большая ошибка в оценке риска кровоизлияния, т.е. данная методика не позволяла оценить реальный риск кровоизлияния из цАВМ. На наш взгляд, у предложенного F. Nataf и соавт. метода низкая практическая ценность, поскольку пациенты, не отнесенные к группе очень высокого риска по данной шкале, все равно могут иметь реальный (и даже высокий) риск кровоизлияния, а такая недооценка опасна. Интересная особенность метода состоит в использовании расчетного параметра, который выражается

Таблица 6. Факторы риска кровоизлияния из церебральной артериовенозной мальформации

Table 6. The risk factors for cerebral arteriovenous malformation hemorrhage

Исследование Study	Факторы Factors		
	увеличивающие риск разрыва increasing the risk rupture	снижающие риск разрыва decreasing the risk rupture	индифферентные indifferent
1997 F. Nataf и соавт. F. Nataf et al. (n = 160)*	Исключительно глубокий венозный отток; венозный стеноз; венозный рефлюкс в синус или глубокую вену; вовлечение нетипичных путей венозного оттока Only deep venous drainage; venous stenosis; venous reflux into sinus or into deep vein; involvement of nontypical venous drainage routes	—	—
2004 А.Х. Halim и соавт. A.X. Halim et al. (n = 176)*	Геморрагическая манифестация Hemorrhagic manifestation	—	Пол; этническая принадлежность; размер цАВМ; исключительно глубокий венозный отток Gender; ethnic affiliation; size of cavm; only deep venous drainage
2006 С. Stapf и соавт. C. Stapf et al. (n = 622)*	Возраст; предшествующее кровоизлияние; глубокая локализация; исключительно глубокий венозный отток Age; previous hemorrhage; deep localization; only deep venous drainage	—	Пол; размер цАВМ; интранидальная аневризма или аневризма питающей артерии Gender; size of cavm; intranidal aneurysm or aneurysm on feeding artery
2012 В.А. Gross и соавт. B.A. Gross et al. (n = 3923)**	Предшествующее кровоизлияние; глубокая локализация; исключительно глубокий венозный отток; связанные аневризмы Previous hemorrhage; deep localization; only deep venous drainage; flow-related aneurysms	—	Пол; размер цАВМ <3 см; старший возраст Gender; size of cAVM <3 cm; elder age
2017 F. Padilla-Vazquez и соавт. F. Padilla-Vazquez et al. (n = 639)*	Средняя скорость кровотока в основном афферентном сосуде; тип венозного оттока; размер цАВМ <3 см Average flow velocity in the main afferent; type of venous drainage; size of cAVM <3 cm	—	—
2000 U. Mansmann и соавт. U. Mansmann et al. (n = 662)*	Глубокий венозный отток; глубокая локализация; кортикокаллезная локализация; расположение в задней черепной ямке Deep venous drainage; deep localization; corticocallous localization; posterior cranial fossa localization	Артериальный стеноз; венозная эктазия; артериовенозная фистула; проксимальная аневризма Arterial stenosis; venous ectasia; arteriovenous fistula; proximal aneurysm	—
2024 В.Г. de Liyis и соавт. B.G. de Liyis et al. (n = 4240)**, повторные кровоизлияния repeated hemorrhages	Предшествующее кровоизлияние; глубокий венозный отток; связанные аневризмы Previous hemorrhage; Deep venous drainage; flow-related aneurysms	Объем АВМ: чем больше объем, тем меньше риск. Градация по шкале Spetzler–Martin: чем выше, тем меньше риск Volume of cAVM: the more the volume – the less the rupture risk. The higher score according to Spetzler–Martin – the less the rupture risk	—

Исследование Study	Факторы Factors		
	увеличивающие риск разрыва increasing the risk rupture	снижающие риск разрыва decreasing the risk rupture	индифферентные indifferent
2024 (n = 104), наша серия наблюдений* 2024 (n = 104), our observation series*	Расположение в левом полушарии; дефицит глубокого оттока Left cerebral hemisphere; Deep outflow deficit	Максимальные размер и объем цАВМ: чем они больше, тем ниже риск. наличие фистулы; Число афферентных сосудов: чем их больше, тем ниже риск. Число исходящих из цАВМ вен: чем их больше, тем ниже риск Maximal size and volume of cAVM: decreasing the rupture risk while these parameters are increasing; Presence of fistula; The more the number of afferents – the lower the risk of hemorrhage The more the number of drainage veins – the less the rupture risk	Пол; локализация относительно коры/белого вещества/желудочков; интранидальные аневризмы; не связанные с потоком аневризмы; потоковые аневризмы; венозные эктазии Gender; localization in relation to cortex/white matter/ventricles; intranidal aneurysms; non-flow-related aneurysms; flow-related aneurysms; venous ectasia

**Примечание.** (–) – не обнаружено. См. прим. к табл. 5.

\*Мультивариантный регрессионный анализ.

\*\*Метаанализ нерандомизированных исследований.

Note. (–) not found. See note to Table 5.

\*Multivariate regression analysis.

\*\*Meta-analysis of non-randomized studies.

отношением числа питающих артерий цАВМ к числу дренирующих ее вен [12]. В ходе анализа собственных данных нами также было обнаружено влияние числа афферентов и эфферентов на риск кровоизлияния из цАВМ, однако исключение этих параметров не влияло на точность нашей модели. Более того, нами обнаружено взаимодействие между этими двумя характеристиками цАВМ, которое потенциально может

быть положено в основу метода определения риска кровоизлияния, однако в рамках этой статьи мы воздержимся от более глубокого анализа, оставив его для последующих публикаций.

**Классификация F. Padilla-Vazquez и соавт.** [13] применяет комплексный подход с учетом данных ультразвуковой доплерографии (средняя скорость потока в основном афференте, пороговое значение – 90 см/с),

**Таблица 7.** Методы оценки и прогнозирования риска кровоизлияния при церебральной артериовенозной мальформации

Table 7. The methods for assessing and predicting the risk of hemorrhage in cerebral arteriovenous malformation

Источник, год Source, year	Факторы Factors	Число градаций Gradation number	Валидация Validation	Название метода Name of method
F. Nataf и соавт., 1997 F. Nataf et al., 1997	Исключительно глубокий венозный отток; венозный стеноз; венозный рефлюкс в синус или глубокую вену; вовлечение нетипичных путей венозного оттока; отношение числа афферентов к числу эфферентов Only deep venous drainage; venous stenosis; venous reflux into sinus or into deep vein; involvement of nontypical venous drainage routes afferents/efferents ratio	3	–	–

Окончание табл. 7

End of table 7

Источник, год Source, year	Факторы Factors	Число градаций Gradation number	Валида- ция Validation	На- звание метода Name of method
U. Mansmann и соавт., 2000 U. Mansmann et al., 2000	Размер цАВМ; глубокий венозный отток; кортикальная локализация; кортиковентрикулярная локализация; артериальный стеноз; дуральный венозный стеноз; артериальная эктазия; артериовенозная фистула; выраженность ангиогенеза; кортикальная локализация Size of cAVM; deep venous drainage; cortical localization; corticoventricular localization; arterial stenosis; dural venous stenosis; arterial ectasia; arteriovenous fistula; intensity of angiogenesis	12	—	—
F. Padilla-Vazquez и соавт., 2017 F. Padilla-Vazquez et al., 2017	Средняя скорость кровотока в основном афференте, тип венозного оттока, размер Average flow velocity in the main afferent, type of venous drainage, size	4	—	Padilla
J. Feghali и соавт., 2019 J. Feghali et al., 2019	Раса (белая/не белая), глубокая локализация, размер, исключительного глубокий венозный отток, моноаффе- рентный тип питания Race (white/color (non-white), deep localization, size, only deep venous drainage, mono-afferent type of blood supply	5	+	R <sub>2</sub> eD
Y. Chen и соавт., 2023 Y. Chen et al., 2023	Вовлечение желудочковой системы, наличие венозной аневризмы, глубокая локализация и исключительно глубокий венозный отток Involvement of ventricles, venous aneurysm, deep localization and only deep venous drainage	3	+	VALE
A.V. Савелло и соавт., 2024 A.V. Savello et al., 2024	Дефицит глубокого венозного оттока; максимальный размер узла цАВМ; сторона расположения цАВМ; отсутствие/наличие фистулы Deep outflow deficit; maximal size of cAVM; side of the lesion; absence/presence of fistula	3	—	DMCO DSSF

**Примечание.** (–) – нет; (+) – есть. См. прим. к табл. 3.

**Note.** (–) no; (+) yes. See note to Table 3.

а также размера цАВМ (пороговое значение – 3 см) и типа венозного оттока. Предложена оригинальная классификация: 3 типа оттока с подтипами – в зависимости от направления оттока и вовлечения поверхностных и глубоких вен. Авторами выделено 4 градации цАВМ, различающиеся риском и возрастом пациента на момент разрыва. Интересным представляется тот факт, что градация АВМ по Spetzler–Martin не влияет на риск кровоизлияния, по данным авторов [13].

**Метод R<sub>2</sub>eD AVM Score** (прогнозирование рисков разрыва цАВМ) основан на анализе 5 факторов: раса (белая/не белая), глубокая локализация цАВМ, размер

цАВМ, исключительно глубокий венозный отток и моноафферентный тип [14]. Этот метод основан на логистической регрессии, в которой рассматриваются два потенциальных исхода – наличие и отсутствие кровоизлияния, и не позволяет, в отличие от предлагаемого нами метода, оценить возраст геморрагического проявления цАВМ. Кроме того, такие признаки, как «глубокая локализация» и «исключительно глубокий венозный отток» в R<sub>2</sub>eD AVM Score, на наш взгляд, частично дублируют друг друга.

**Шкала VALE** [15] (определение риска кровоизлияния из неразорвавшихся цАВМ) оценивает 4 признака:

вовлечение желудочковой системы, наличие венозной эктазии, глубокую локализацию и исключительно глубокий венозный отток. В результате подсчета все пациенты, согласно классификации VALE, могут быть разделены на 3 группы риска – низкий, средний и высокий, со средней вероятностью 10-летнего периода без кровоизлияния 95,5, 92,8 и 75,8 % соответственно [15].

**Шкала ДМСО, предлагаемая нами** (оценка риска кровоизлияния из цАВМ) основана на факторах, имеющих ряд особенностей.

Дефицит глубокого оттока из цАВМ, под которым мы понимаем наличие «глубокого» афферента при отсутствии глубокого венозного оттока, служил в нашей серии наблюдений фактором, достоверно увеличивающим риск геморрагического проявления цАВМ. Необходимо отметить, что все цАВМ, имевшие дефицит глубокого оттока, имели глубинно располагавшийся компартмент.

Размер узла цАВМ (и ее объем) в ряде исследований ранее были идентифицированы как характеристики, влияющие на риск кровоизлияния [13, 16], однако в других крупных сериях влияние размера на риск кровоизлияния установлено не было [3, 8, 9]. В нашей работе размер цАВМ и риск кровоизлияния имели обратную зависимость: мальформации меньшего размера имели более высокий риск геморрагического проявления.

Так, сторона расположения цАВМ в нашей серии наблюдений неожиданно оказалась значимым предиктором риска разрыва. Отметим, что в изученной литературе этот признак вообще не включался в перечень анализируемых [11, 12, 14, 15] и потому его влияние не оценивалось. Нельзя исключить, что наблюдаемый в нашей серии более высокий риск разрыва цАВМ в левом полушарии большого мозга обусловлен большей вероятностью клинически манифестного кровоизлияния в доминантном полушарии, что и приводит к своевременному обследованию пациента и обнаружению цАВМ и кровоизлияния при КТ или МРТ.

Наличие фистулы в структуре цАВМ ранее уже идентифицировалось в качестве фактора, влияющего на риск геморрагической манифестации [11]. В нашей серии цАВМ с фистулой имели более низкий риск разрыва, вероятно за счет снижения статического давления текущей крови в узле мальформации.

Отметим, что длительное наблюдение за пациентами с цАВМ для изучения изменений ее морфологии и гемодинамики в течение жизни представляется нам неэтичным. Следует учитывать высокие риски разрыва цАВМ и неблагоприятные последствия этого события [2], а также пожелания пациента об активной лечебной тактике.

Насколько стабильны характеристики, положенные в основу предлагаемой классификации ДМСО? Может ли риск кровоизлияния из цАВМ измениться уже после обследования?

Сторона расположения цАВМ, очевидно, не может измениться в ходе заболевания. Такие характеристики, как максимальный размер и наличие фистулы, теоретически могут изменяться в зависимости от выраженности неоангиогенеза и увеличения интенсивности артериовенозного шунтирования, однако стабильность этих характеристик, молекулярно-генетические механизмы прогрессирования, роль гипоксии, да и сам врожденный характер цАВМ весьма дискуссионны. В литературе увеличение размера цАВМ рассматривается как редкое событие, которое может иметь место в возрасте до 30 лет с неизвестной частотой, а большинство описанных случаев «возникновения» новых цАВМ (или значительного увеличения размера и характера дренирования) относятся к подростковому возрасту [17, 18]. Возникновение дефицита глубокого оттока возможно при тромбозе глубокой дренирующей вены на фоне ее повреждения потоком крови, что само по себе может проявиться кровоизлиянием.

Таким образом, 3 из 4 характеристик цАВМ, положенные в основу предлагаемой классификации ДМСО, стабильны у взрослых пациентов, для которых шкала оценки риска геморрагического проявления цАВМ и разрабатывалась.

Объективная оценка цАВМ по трем предлагаемым характеристикам (сторона, размер, наличие дефицита глубокого оттока) не вызывает трудностей. Выявление же фистульного компонента цАВМ субъективно, однако широко применяется как в нашей серии наблюдений, так и в работах других авторов. Отметим лишь, что выявление фистулы в структуре узла цАВМ достоверно возможно только по данным селективной церебральной ангиографии.

#### ДОПУЩЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ

1. В нашем исследовании предполагалось, что цАВМ – врожденная патология, хотя имеются отдельные клинические наблюдения и серии, свидетельствующие о возможности появления АВМ *de novo* [17, 18].
2. Второе важное допущение – неизменность свойств цАВМ, включенных в модель, на протяжении взрослого периода жизни.
3. Модель не предназначена для оценки рисков кровоизлияния из АВМ у детей. С учетом возраста пациентов, получивших лечение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова, разработанная нами модель прогноза кровоизлияния из цАВМ может применяться в пределах возраста обнаружения заболевания, т. е. в 15–65 лет.
4. Результаты исследования ограничены группой пациентов, обратившихся за лечением в специализированное учреждение. Возможно, характеристики пациентов, поступающих в нейрохирургические

отделения страны по неотложным показаниям, отличаются от полученных нами, а предложенная нами модель требует верификации на более широкой группе пациентов. По той же причине в анализ не вошли пациенты с неоперабельными распространенными цАВМ, в частности с мальформациями подкорковых ганглиев и стволовой локализации.

5. Перечень характеристик, доступных для оценки в клинической практике, ограничен, поэтому мы опирались лишь на эти свойства цАВМ с учетом рекомендаций по их описанию [19]. Возможно, некоторые генетические, биохимические, гемодинамические и прочие характеристики, недоступные на сегодняшний день для регистрации в обычной клинической практике, также имеют значение для оценки риска развития кровоизлияния из АВМ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый метод оценки риска кровоизлияния из цАВМ позволяет отнести пациента к одной из трех групп: с низким (А), умеренным (В) и высоким (С) риском. Метод позволяет не только оценить риск разрыва, но и предположить наиболее вероятный возраст, в котором цАВМ с наибольшей вероятностью приведет к внутричерепному кровоизлиянию с потенциально инвалидизирующими и жизнеопасными последствиями.

У пациентов с высоким риском разрыва АВМ, очевидно, целесообразно придерживаться активной тактики лечения, направленной на быструю элиминацию

АВМ в молодом возрасте. Многоэтапное и (или) комбинированное лечение, растянутое на месяцы и годы, допустимо для пациентов с умеренным или низким риском разрыва (с учетом возраста больного). Вместе с тем необходимо учитывать риски модификации цАВМ в процессе многоэтапного лечения, способствующие повышению риска кровоизлияния. Возможно, у пациентов с низким риском разрыва допустимо и наблюдение, поскольку, по нашим данным, даже к 60 годам доля пациентов с разорвавшимися цАВМ составляла в группе А около 17 %.

С применением нашей методики оценки риска естественного течения может быть выбрана также и тактика элиминации цАВМ: от агрессивной быстрой в молодом возрасте до многоэтапной многолетней (потенциально переходящей с повышением возраста к наблюдению за пациентом). При этом общепринятые характеристики цАВМ, такие как размер, локализация, характер артериального притока и венозного оттока и прочие, безусловно, остаются важными для выбора оптимального объема и последовательности лечебных вмешательств (микрохирургических, радиохирurgicalических и эндоваскулярных).

Предлагаемый метод индивидуальной оценки риска кровоизлияния из цАВМ позволяет отнести пациента к группе с низким, умеренным или высоким риском внутричерепного кровоизлияния, предположить возраст пациента на момент разрыва цАВМ и выбрать тактику лечения, адекватную по агрессивности и времени, до элиминации цАВМ.

## Литература | References

1. Brown R.D.Jr, Wiebers D.O., Forbes G. et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1988;68(3):352–7. DOI: 10.3171/jns.1988.68.3.0352
2. Karlsson B., Jokura H., Yang H.C. et al. Clinical outcome following cerebral AVM hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(7):1759–66. DOI: 10.1007/s00701-020-04380-z
3. Halim A.X., Johnston S.C., Singhet V. et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. *Stroke* 2004;35(7):1697–702. DOI: 10.1161/01.STR.0000130988.44824.29
4. Mohr J.P., Overbey J.R., Hartmann A. et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): Final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19(7):573–81. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30181-2
5. Link T.W., Winston G., Schwarz J.T. et al. Treatment of unruptured brain arteriovenous malformations: A single-center experience of 86 patients and a critique of the randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA) trial. *World Neurosurg* 2018;120:e1156–62. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.025
6. Dicipingaitis A.J., Ogulnick J.V., Mayer S.A. et al. Increase in ruptured cerebral arteriovenous malformations and mortality in the United States: Unintended consequences of the ARUBA trial? *Stroke Vasc Interv Neurol* 2023;3(1):e000442. DOI: 10.1161/SVIN.122.0004
7. Ikedo T., Yamamoto E.H., Mori H. et al. Impact of tailored multimodal treatment for unruptured brain arteriovenous malformation: comparison with a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 2023;165(12):3779–85. DOI: 10.1007/s00701-023-05815-z
8. Stapf C., Mast H., Sciacca R.R. et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006;66(9):1350–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000210524.68507.87
9. Gross B.A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2013;118(2):437–43. DOI: 10.3171/2012.10.JNS121280
10. Kondziolka D., McLaughlin M.R., Kestle J.R. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* 1995;37(5):851–5. DOI: 10.1227/00006123-199511000-00001
11. Mansmann U., Meisel J., Brock M. et al. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000;46(2):272–9. DOI: 10.1097/00006123-200002000-00004
12. Nataf F., Meder J.F., Roux F.X. et al. Angioarchitecture associated with haemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: a prognostic statistical model. *Neuroradiology* 1997;39(1):52–8. DOI: 10.1007/s002340050367
13. Padilla-Vázquez F., Zenteno M.A., Balderrama J. et al. A proposed classification for assessing rupture risk in patients with intracranial

- arteriovenous malformations. *Surg Neurol Int* 2017;8:303. DOI: 10.4103/sni.sni\_273\_17
14. Feghali J., Yang W., Xu R. et al. R(2)eD AVM Score. *Stroke* 2019;50(7):1703–10. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025054
15. Chen Y., Han H., Meng X. et al. Development and validation of a scoring system for hemorrhage risk in brain arteriovenous malformations. *JAMA Network Open* 2023;6(3):e231070. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1070
16. de Liyis B.G., Arini A.A.I.K., Karuniamaya C.P. et al. Risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2024;271(5):2274–84. DOI: 10.1007/s00415-024-12235-1
17. Mendelow A.D., Erfurth A., Grossart K., Macpherson P. Do cerebral arteriovenous malformations increase in size? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(8):980–7. DOI: 10.1136/jnnp.50.8.980
18. Shah A., Patni N., Ramdasi R., Goel A. Progression in size of an arterio-venous malformation. *Asian J Neurosurg* 2017;12(2):207–10. DOI: 10.4103/1793-5482.145150
19. Atkinson R.P., Awad I.A., Batjer H.H. et al. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. *Stroke* 2001;32(6):1430–42. DOI: 10.1161/01.str.32.6.1430

#### Вклад авторов

А.В. Савелло: разработка концепции, плана и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных;  
К.Н. Бабичев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных;  
А.В. Сергеев: сбор и обработка материала, разработка концепции исследования;  
Д.В. Свистов: общее руководство, редактирование статьи;  
С.А. Ландик: анализ и интерпретация данных;  
Р.С. Мартынов, А.В. Станишевский, Ф.А. Чемурзиева: сбор и обработка материала.

#### Authors' contributions

A.V. Savello: research idea, plan and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis;  
K.N. Babichev: research idea and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis;  
A.V. Sergeev: collection and processing of material, research idea of the study;  
D.V. Svistov: overall leadership, editing of the article;  
S.A. Landik: data analysis and interpretation;  
R.S. Martynov, Stanishevskiy A.V., Chemurzieva F.A.: collection and processing of material.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Савелло / A.V. Savello: <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>  
К.Н. Бабичев / K.N. Babichev: <https://orcid.org/0000-0002-4797-2937>  
А.В. Сергеев / A.V. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-7603-5838>  
Д.В. Свистов / D.V. Svistov: <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>  
С.А. Ландик / S.A. Landik: <https://orcid.org/0000-0001-7482-0368>  
Р.С. Мартынов / R.S. Martynov: <https://orcid.org/0000-0002-2769-3551>  
А.В. Станишевский / A.V. Stanishevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2615-269X>  
Ф.А. Чемурзиева / F.A. Chemurzieva: <https://orcid.org/0000-0002-1461-0286>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работы выполнялись без внешнего финансирования.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

Статья поступила: 25.05.2024. Принята к публикации: 19.11.2024. Опубликована онлайн: 11.06.2025.

Article submitted: 25.05.2024. Accepted for publication: 19.11.2024. Published online: 11.06.2025.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-27-42>

# Rupture risk assessment for cerebral arteriovenous malformations

**Contacts:**Aleksandr Viktorovich  
Savello[alexander.savello@gmail.com](mailto:alexander.savello@gmail.com)A.V. Savello<sup>1,2</sup>, K.N. Babichev<sup>1</sup>, A.V. Sergeev<sup>2</sup>, D.V. Svistov<sup>1</sup>, S.A. Landik<sup>1</sup>, R.S. Martynov<sup>1</sup>,  
A.V. Stanishevskiy<sup>1</sup>, F.A. Chemurzieva<sup>2</sup><sup>1</sup>Medical Military Academy named after S.M. Kirov; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;<sup>2</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Background.** Hemorrhage from cerebral arteriovenous malformation (cAVM) is a formidable manifestation of the disease, which is characterized by a high risk of death and disability. Individual assessment of the hemorrhage risk from cAVM would allow choosing the most adequate treatment tactics taking into account the expected rupture risk and the patient's age at hemorrhagic manifestation.

**Aim.** to develop a method for individual prediction of the cAVM risk rupture during the natural course of the disease.

**Material and methods.** A retrospective analysis of demographic characteristics, clinical manifestations, and instrumental research data was performed in 104 patients with cAVM who underwent treatment from 2011 to 2023.

**Results.** Hemorrhage occurred in 40 (38.5 %) of 104 patients, while in 35 (33.7 %) patients it was the first manifestation of cAVM. The median age of patients at time of cAVM rupture was 55 (95 % CI 49–61) years. A new method for predicting the risks of cAVM rupture was developed based on 4 factors that were identified as a result of regression analysis and rupture risk analysis (Cox and Weibull models), as well as clinical considerations. The developed DSSF scale takes into account the following parameters: deep outflow deficit ( $p = 0.022$ ), maximal node size ( $p = 0.012$ ), side of cAVM location ( $p = 0.014$ ), absence of fistula ( $p = 0.072$ ). Patients can be divided into 3 categories based on the sum of points obtained while assessing 4 characteristics of cAVM using the DSSF scale. The proposed cAVM assessment system was the following: +3 points – left side of the brain; – 1 point – maximum size of the cAVM node per each 1 cm; +4 points – deep outflow deficiency; +2 points – absence of fistula. The low-risk group (group A) included patients with the following set of parameters: – 2 points or less for cAVM; 43 % of the sample; median patients' age at the time of cAVM rupture – 64 [60, 72] years. The moderate risk group (B) included the following parameters: from –1 to +1 points for cAVM; 39.4 % of the sample; median patients' age at the time of cAVM rupture – 50 [44, 59] years. The high risk group (C) included the following parameters: +2 or more points for cAVM; 17.3 % of the sample; median patients' age at the time of cAVM rupture – 38 [30, 48] years. The risk of hemorrhage from cAVM for patients in group A was 0 at 20; 8 at 30; 12 at 40; 17 at 50; 17 % at 60 years old. In the same age categories, these data for group B were 0, 8, 19, 41 and 80 %, for group C – 11, 29, 60, 79 % and about 100 %.

**Conclusion.** The proposed method for assessing the hemorrhage risk for cAVM allows ranking patients into groups with low, moderate or high risk of intracranial bleeding, suggesting the patients' age at time of cAVM rupture and choosing the adequate treatment tactics in terms of surgical aggression and time to cAVM elimination.

**Keywords:** cerebral arteriovenous malformation (cAVM), intracranial hemorrhage, hemorrhage risk, hemorrhage predictor, cAVM rupture risk, deep cerebral vein drainage, fistula, optimized treatment strategy, size of cerebral AVM, patient's age

**For citation:** Savello A.V., Babichev K.N., Sergeev A.V. et al. Prediction method for cerebral arteriovenous malformation rupture. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):27–42. (In Russ., In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-27-42>

## BACKGROUND

Early publications (1988) indicate severe outcomes of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformation (cAVM). The hemorrhage occurred in 18.5 % of 162 patients (mean follow-up duration 8.2 years), the mortality after rupture reached 29 %, the risk of significant disability among survivors was 23 % [1].

While analyzing the outcomes of hemorrhage from cAVM in modern conditions (2020), the risk of hemorrhage

remains quite high. The mortality after cAVM rupture is 21 %, the moderate or severe neurological deficit is developed in 26 % of patients, while previously performed embolization or treatment with a gamma knife did not affect the clinical outcome [2]. Obviously, the outcomes after hemorrhage from cAVM remain unfavorable for more than 30 years, despite significant progress in their treatment. It should be noted that hemorrhage from cAVM during multi-stage multimodal treatment has the same structure of outcomes.

It is noteworthy that the first and repeated hemorrhages from cAVM have an equally unfavorable effect on the functional status. In those patients admitted with hemorrhage as the primary cAVM manifestation, the proportion of patients with mRS<sup>1</sup> 0–2 points decreased by the time of discharge from 100 to 67 %, i. e., the disabling neurological deficit developed in 33 % of patients. After the second hemorrhage, the proportion of patients with mRS 0–2 points at discharge decreased from 97 to 66 %, i. e., the disabling neurological deficit developed in 31 %.

In the group of patients with nonhemorrhagic cAVM manifestation who subsequently suffered from intracranial hemorrhage, the proportion of patients with mRS 0–2 points decreased from 100 % during admission to hospital to 56 % at discharge, i. e. the disabling neurological deficit developed in 44 % of patients [3]. The absence of an effect of previously hemorrhage from cAVM on the clinical outcome of the subsequent hemorrhages is also confirmed by other authors [2].

Thus, the hemorrhage from cAVM is an event that has a catastrophic effect on the functional status of the patient, regardless of the type of cAVM manifestation and the fact of previous hemorrhages.

It is worth noting the one of the findings (and its influence) of the final analysis of the multicenter randomized ARUBA trial published in 2020. The conservative treatment of patients with unruptured cAVMs showed its advantage over any type of intervention in terms of death or symptomatic stroke [4]. Although the results of this study have been repeatedly questioned in subsequent years, this publication probably had negative consequences. The publication of ARUBA trial results led to an increase in the proportion of patients admitted to hospitals already with cAVM hemorrhage (apparently against the decreasing of surgical activity in patients with unruptured cAVM) [5–7].

Obviously, the progress in surgical treatment of cAVM and achievements in anesthesiology as well as in intensive-care medicine make it possible to eliminate cAVM with an acceptable risk before intracranial hemorrhage. This should be considered as another argument for choosing an active treatment strategy in patients with cAVM. However, given the uncertainty of the prognosis of the cAVM course in a particular patient, the choice of the optimal combination of treatment methods is currently based more on the morphological characteristics and clinical manifestations of cAVM than on individual prediction of the hemorrhage risk.

This state of affairs and the need to select the most effective and rapid method of treatment (or a sequential combination of methods, hybrid intervention) in patients, who obviously have a high risk of intracranial hemorrhage, make us think about a prompt and clear assessment of the

patient's condition and the risk of cAVM rupture. This individual assessment of the hemorrhage risk from the cAVM will allow us to select the most adequate treatment tactics taking into account the expected risk of cAVM rupture and patients' age at time of hemorrhagic manifestation of the disease.

The aim of the conducted study was to develop a method for individual prediction of the rupture risk of cAVM during the natural course of the disease.

#### MATERIAL AND METHODS

The retrospective analysis of demographic characteristics, clinical manifestations, and instrumental examination data was performed in 104 patients diagnosed with “cerebral arteriovenous malformation” in the period from 2011 to 2023. The natural history period was defined as the time interval from birth to any intervention (microsurgical, endovascular, or radiosurgical) on cAVM. Depending on the presence of an established fact of intracranial hemorrhage from cAVM, patients were divided into two groups – those who had hemorrhage during the natural course of the disease (H+) and those who did not (H–).

The demographic, clinical, anatomical and hemodynamic characteristics of 104 patients (30 women and 74 men) were collected and analyzed. The mean patients' age at the time of cAVM diagnosis (manifestation or detection in asymptomatic course) was  $36.2 \pm 13.9$  years old.

The detailed data of the patients included in the study (in the fact of previous hemorrhage) and the cAVM characteristics are presented in Table 1 and analyzed below.

There is a higher frequency (65 %) of cAVM in the left cerebral hemisphere in the group of patients having a hemorrhage (H+) as can be seen in Table 1. Among patients with the hemorrhagic type of cAVM, the disease was diagnosed later than in the group without hemorrhagic manifestations (40.1 vs 33.7 years); at the time of the initial examination at the hospital, the functional state of patients who had a hemorrhage from cAVM (H+) was significantly worse (mRS 1.3 vs 0.9 points).

In cases without hemorrhagic manifestations, patients with a torpid type of course dominated (93.8 %), among the first clinical manifestations were a seizure (48.4 %) and headache (34.4 %). It is noteworthy that before the development of hemorrhage, cAVM manifested (and was diagnosed) with a seizure in 7.5 % of cases as well as with headache – in 5 % of patients. Therefore, theoretically it was possible to prevent hemorrhage in cases of cAVM detection, as well as to eliminate malformations in the prehemorrhagic period.

The localization of cAVM in both groups did not differ significantly, in 50 % of cases they were located outside the functionally significant areas. While localizing in the

<sup>1</sup>mRS (modified Rankin Scale) – the modified Rankin Scale that evaluates (in points) the degree of disability and dependence in the daily activities of the patients, rehabilitation outcomes.

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformation

Characteristic	Value*	H– (n = 64)	H+ (n = 40)	Total	p
Gender	F	20 (31.2)	10 (25.0)	30 (28.8)	0.644
	M	44 (68.8)	30 (75.0)	74 (71.2)	
Localization of cAVM (cerebral hemisphere)	Left	26 (40.6)	26 (65.0)	52 (50.0)	0.027
	Right	38 (59.4)	14 (35.0)	52 (50.0)	
Dominant cerebral hemisphere	Left-handed	2 (3.2)	–	2 (2.0)	0.242
	Right-handed	60 (96.8)	39 (97.5)	99 (97.1)	
	Ambidexter	–	1 (2.5)	1 (1.0)	
Patients' age at the time of cAVM manifestation or detection, years old	Mean (SD)	33.7 (12.9)	40.1 (14.8)	36.2 (13.9)	0.022
mRs at the time of initial examination	Mean (SD)	0.9 (0.5)	1.3 (0.8)	1.0 (0.7)	0.001
Type of disease course	Asymptomatic	4 (6.2)	–	4 (3.8)	<0.001
	Torpid	60 (93.8)	–	60 (57.7)	
	Hemorrhagic	–	40 (100.0)	40 (38.5)	
Initial manifestation	Asymptomatic	4 (6.2)	–	4 (3.8)	<0.001
	Headache	22 (34.4)	2 (5.0)	24 (23.1)	
	Focal neurological deficit	7 (10.9)	–	7 (6.7)	
	Seizure disorders	31 (48.4)	3 (7.5)	34 (32.7)	
	Hemorrhage	–	35 (87.5)	35 (33.7)	
Localization of cAVM in functionally significant area	cAVM is out of functionally significant area	32 (50.0)	20 (50.0)	52 (50.0)	0.624
	Motor or sensor cortex	18 (28.1)	8 (20.0)	26 (25.0)	
	Visual cortex	11 (17.2)	9 (22.5)	20 (19.2)	
	Cortical speech areas	2 (3.1)	3 (7.5)	5 (4.8)	
Seizure disorders	Presence	34 (53.1)	7 (17.5)	41 (39.4)	0.001
Headache	Presence	26 (40.6)	1 (2.5)	27 (26.0)	<0.001
Focal neurological deficit	Presence	8 (12.5)	1 (2.5)	9 (8.7)	0.160

**Note.** The groups of patients in the natural course of the disease: (H–) – without hemorrhage, (H+) – with hemorrhage. mRS – assessment of disability, independence, and rehabilitation outcomes according to the modified Rankin scale; p – criteria: Chi-square – for categorical variables, Fisher – for continuous variables. cAVM – cerebral arteriovenous malformation; (–) – absence of patients with such a characteristic in the group.

\*The values of characteristics: continuous numerical – mean (and standard) deviation Mean (SD); qualitative characteristics – absolute and relative number of patients in the group n (%).

functionally significant area, cAVM was found somewhat more often in the motor or sensory cortex in patients without hemorrhage (H–), but in the visual and speech cortex in patients with hemorrhage (H+) without statistically significant differences ( $p = 0.624$ ). The seizure disorders and headache (53.1 and 40.6 %, respectively) were significantly more often observed in patients without cAVM rupture.

**Statistical data processing.** It was performed by means of the R language (version 4.4.3) in the RStudio environment (version 2023.06.0+421 (2022) by Posit Software, PBC)

using descriptive statistics methods, Chi-square and Fisher criteria, survival analysis using a semiparametric proportional hazards model (Cox regression) and a parametric model (Weibull).

## RESULTS

The analysis of the qualitative and quantitative characteristics of cAVM was performed to identify the significant factors influencing the risk of hemorrhage. The results of univariate and multivariate regressions with the inclusion of the most significant factors (cAVM

pathophysiology and statistical analysis) are presented in Table 2.

The univariate regression analysis of cAVM characteristics revealed the most significant features influencing the risk of hemorrhage from cAVM (see Table 2):

- maximal size and volume of cAVM;
- side of the lesion;
- type of structure (presence of a fistula in the structure of cAVM);
- number of feeding branches (afferents);
- number of outgoing veins (efferents).

Taking into account the statistical significance and clinical considerations, only 4 characteristics were included in the final version of the proposed DSSF model:

- 1) deep outflow deficit;
- 2) maximal size of cAVM;
- 3) side of the lesion;
- 4) absence/presence of fistula.

The model is applicable for describing the risk of hemorrhagic manifestations of cAVM throughout the entire observation period ( $p = 0.82$ ). The exclusion of such parameters from the model as the number of branches entering the cAVM and the number of outgoing veins did not affect its accuracy (ANOVA  $p = 0.63$ ), while it is necessary to note the presence of a statistically significant complex interaction of the two specified factors within the full model ( $p = 0.041$ ), which may in the future become the subject of a separate study.

**1. Deep outflow deficit.** The absence of deep outflow deficit reduced the risk of hemorrhagic manifestation of cAVM (Cox proportional hazards model HR = 0.25,  $p = 0.022$ ). The effect of the factor was uniform over time ( $p = 0.73$ ). The absence of deep outflow deficit in cAVM increased the time to rupture by 36.2 % (95 % CI 3.9–78.6 %), the risk of rupture was lower by 71.1 % (95 % CI 11.7–90.6 %) with correction for the side of the lesion, maximum size and the presence of a fistula.

**2. Maximal size.** The increase in the cAVM size led to the decrease in the risk of hemorrhagic manifestations (Cox proportional hazards model HR = 0.67,  $p = 0.012$ ). The effect of this factor was uniform over time ( $p = 0.40$ ). The increase per each 1 cm in the maximal cAVM size increased the time to rupture by 7.1 % (95 % CI 0.4–15.2 %), the risk of rupture was lower by 24.2 % (95 % CI 0–43.2 %) with adjustment for the side of the lesion, the presence of deep outflow deficiency and fistula.

**3. Side of the lesion.** In our model, the location of cAVM in the right cerebral hemisphere decreased the risk of hemorrhagic manifestation (Cox proportional hazards model HR = 0.41,  $p = 0.014$ ). The effect of this factor was uniform over time ( $p = 0.34$ ). The location of cAVM in the right cerebral hemisphere increased the time to rupture by 22.1 % (95 % CI 2.7–45.2 %), the risk of rupture was lower by 55.2 % (95 % CI 11.1–77.4 %) with adjustment for maximal size, presence of deep outflow deficit and fistula.

**4. Absence/presence of fistula.** The presence of fistula reduced the risk of hemorrhagic manifestation of cAVM (Cox proportional hazards model HR = 0.52,  $p = 0.072$ ). The effect of this factor was uniform over time ( $p = 0.79$ ). The presence of fistula in the cAVM structure increased the time to rupture by 18.8 % (95 % CI 0.0–41.2 %), the risk of rupture was lower by 50.0 % (95 % CI 11.7–89.9 %) with correction for the side of the lesion, maximal size and the presence of deep outflow deficit.

Based on the data obtained from the regression analysis and rupture risk analysis (Cox and Weibull models), we developed a scale for assessing the risk of a hemorrhagic event in patients with cerebral cAVM (Table 3). The DSSF scale takes into account:

- 1) deep outflow deficit ( $p = 0.022$ );
- 2) maximal node size ( $p = 0.012$ );
- 3) side of cAVM location ( $p = 0.014$ );
- 4) absence of fistula ( $p = 0.072$ ).

Based on the sum of the scores obtained while assessing these four characteristics of cAVM, as well as taking into account the sample (%) and patients' age at the time of cAVM rupture, patients can be divided into 3 groups: A – with a low risk of cAVM rupture; B – with a moderate risk; C – with a high risk (Table 4).

In the total sample, the median patients' age at the time of cAVM rupture was 55 (95 % CI 49–61) years old. As can be seen from Table 4, the largest group in our sample consists of patients with low-risk cerebral cAVMs – group A (43.3 %). The median patients' age at the time of cAVM rupture in this group was 64 years, and the interquartile range (60–72 years) is within the elderly age range (60–74 years, according to WHO recommendations).

The second largest group (with a moderate risk of cAVM rupture) is group B (39.4 %). The median patients' age at the time of cAVM rupture in this group was 50 years old, the interquartile range (44–59 years) is within the average age (45–59 years, according to WHO recommendations). The risk of cAVM rupture for group B statistically significantly exceeds this value for group A (by 3.21 times).

The high risk of cAVM rupture, according to the developed scale, was present in 17.3 % of patients in group C. The median patients' age at the time of cAVM rupture in this group was 38 years old, the interquartile range (30–48 years) refers mainly to the second half of young age (18–44 years, according to WHO recommendations). The risk of cAVM rupture for group C statistically significantly exceeds this value for group A (by 10.4 times).

The data of the cumulative incidence of hemorrhages from cAVM of different grades and the patients' age of hemorrhage occurrence are shown in Fig. 1. Thus, the cumulative incidence and risk of hemorrhage from cAVM significantly differed between the groups. For example, before reaching the age of 40 years old in patients of group A, cAVM will prognostically rupture in an average of 12 % of patients (95 % CI 4–26 %), in group B – in 19 % (95 %

**Table 2.** The influence of cerebral arteriovenous malformation characteristics on the risk of its rupture

Characteristic	Value*	Risk ratio (Cox proportional hazards model HR)	
		univariate model	incomplete multivariate model (DSSF)
Volume, cm <sup>3</sup>	17.7 (20.8)	0.97 (0.94–0.99, $p = 0.013$ )	–
Maximal size, cm	3.5 (1.4)	0.63 (0.47–0.84, $p = 0.002$ )	0.67 (0.48–0.91, $p = 0.012$ )
Side:			
left	52 (50.0)	Reference value**	–
right	52 (50.0)	0.51 (0.26–0.98, $p = 0.045$ )	0.41 (0.20–0.83, $p = 0.014$ )
Type of cAVM:			
racemose	32 (30.8)	Reference value**	–
mixed	57 (54.8)	0.39 (0.19–0.79, $p = 0.009$ )	–
fistulous	15 (14.4)	0.50 (0.19–1.30, $p = 0.154$ )	–
Fistula	72 (69.2)	0.41 (0.21–0.80, $p = 0.009$ )	0.52 (0.25–1.06, $p = 0.072$ )
Type of cAVM node***:			
diffuse	20 (19.2)	Reference value**	–
compact	84 (80.8)	1.19 (0.52–2.74, $p = 0.675$ )	–
Intranidal aneurysm(s)	14 (13.6)	1.32 (0.57–3.04, $p = 0.512$ )	–
Non-flow-related aneurysm(s)	8 (7.8)	0.64 (0.24–1.69, $p = 0.369$ )	–
Flow-related aneurysm(s)****:			
proximal	10 (9.6)	1.12 (0.40–3.19, $p = 0.825$ )	–
distal	4 (3.8)	0.81 (0.11–6.02, $p = 0.840$ )	–
	6 (5.8)	1.29 (0.39–4.25, $p = 0.678$ )	–
Component of cAVM:			
sulcal	7 (6.7)	0.65 (0.16–2.73, $p = 0.561$ )	–
gyral	97 (93.3)	0.70 (0.25–1.98, $p = 0.499$ )	–
subcortical	44 (42.3)	0.80 (0.41–1.55, $p = 0.502$ )	–
paraventricular	12 (11.5)	0.75 (0.26–2.13, $p = 0.584$ )	–
Number of vessels:			
feeding arteries	2.1 (0.9)	0.80 (0.53–1.23, $p = 0.315$ )	–
afferents	3.6 (1.9)	0.75 (0.58–0.96, $p = 0.025$ )	–
– superficial	1.8 (0.9)	0.79 (0.53–1.17, $p = 0.236$ )	–
– deep	0.2 (0.5)	1.25 (0.57–2.75, $p = 0.583$ )	–
Type of cAVM venous drainage:			
deep	4 (3.8)	Reference value**	–
deep + superficial	23 (22.1)	0.34 (0.04–2.99, $p = 0.328$ )	–
superficial	77 (74.0)	0.57 (0.07–4.30, $p = 0.582$ )	–
Number of veins from cAVM	1.7 (0.7)	0.66 (0.42–1.03, $p = 0.069$ )	–
Venous ectasia	0.3 (0.6)	0.78 (0.45–1.37, $p = 0.389$ )	–
Drainage veins, reaching the sinus (large vein)	1.7 (0.7)	0.71 (0.46–1.11, $p = 0.138$ )	–
Without deep outflow deficit	93 (89.4)	0.51 (0.18–1.49, $p = 0.220$ )	0.25 (0.08–0.81, $p = 0.020$ )

**Note.** DSSF is the name of the scale (acronym) that takes into account the following four factors: deep outflow deficit, maximal node size, side of cAVM location, absence/presence of fistula (the name of the model in the Russian language was also chosen due to the coincidence with the name “dimethyl sulfoxide” – a solvent used in embolizates for the treatment of AVM); cAVM – cerebral arteriovenous malformation; (–) not calculated, since the proposed DSSF model takes into account only 4 characteristics.

\*The values of characteristics: continuous numerical – mean (and standard) deviation Mean (SD); qualitative characteristics – absolute and relative number of patients in the group n (%).

\*\*The reference value was taken as the value relative to which the risk ratio in other groups was calculated.

\*\*\*Compact cAVMs do not contain brain matter between the vessels of the malformation node, while in diffuse cAVMs the malformation node contains brain matter.

\*\*\*\*The proximal cAVMs are located on the main vessels before the level of their bifurcation, the distal ones are located on the distal segments of the afferent vessels.

**Table 3.** DSSF scoring system for risk assessment of cerebral arteriovenous malformation rupture

Factors of DSSF scale	Characteristic	Contribution into the assessment of cAVM risk rupture, points
Deep outflow deficit	Presence of deep afferent and absence of deep drainage vein	+4
Maximal size of cAVM node, cm	1 point for each 1 cm	-1
Side of cAVM location	Left cerebral hemisphere	+3
Absence of fistula	Racemose type of cAVM, absence of a direct fistula	+2

*Note.* See note to Table 2.

**Table 4.** Characteristics of the risk of cerebral arteriovenous malformation rupture (DSSF scale grades)

Category (group)	Total score	Number of patients, n (%)	HR	95 % CI	P-value	Patients' age at the time of cAVM rupture		Rupture risk of cAVM
						In cohort, Me [Q1, Q3] (years old)	Expected (according to DSSF scale)	
A	-2 and less	45 (43,3 %)	Reference value*	Reference value*	Reference value*	64 [60, 72]	Elderly	Low
B	from -1 to +1	41 (39,4 %)	3.21	1.35, 7.64	0.008	50 [44, 59]	Average	Moderate
C	More than +1	18 (17,3 %)	10.4	3.98, 27.2	<0.001	38 [30, 48]	Young	High

*Note.* HR is an estimation from the proportional hazards model (Cox regression). See note to Table 2.

\*The risk ratios for group A were taken as reference, and the values in groups B and C were calculated relative to those for group A.

CI 7–35 %), and in group C – in 60 % (95 % CI 31–80 %). These findings we consider as the indication for active surgical treatment tactics for patients in group C as well as for the selection of methods (or a combination of methods) which will lead to the rapid and complete elimination of cAVM before its rupture.

## DISCUSSION

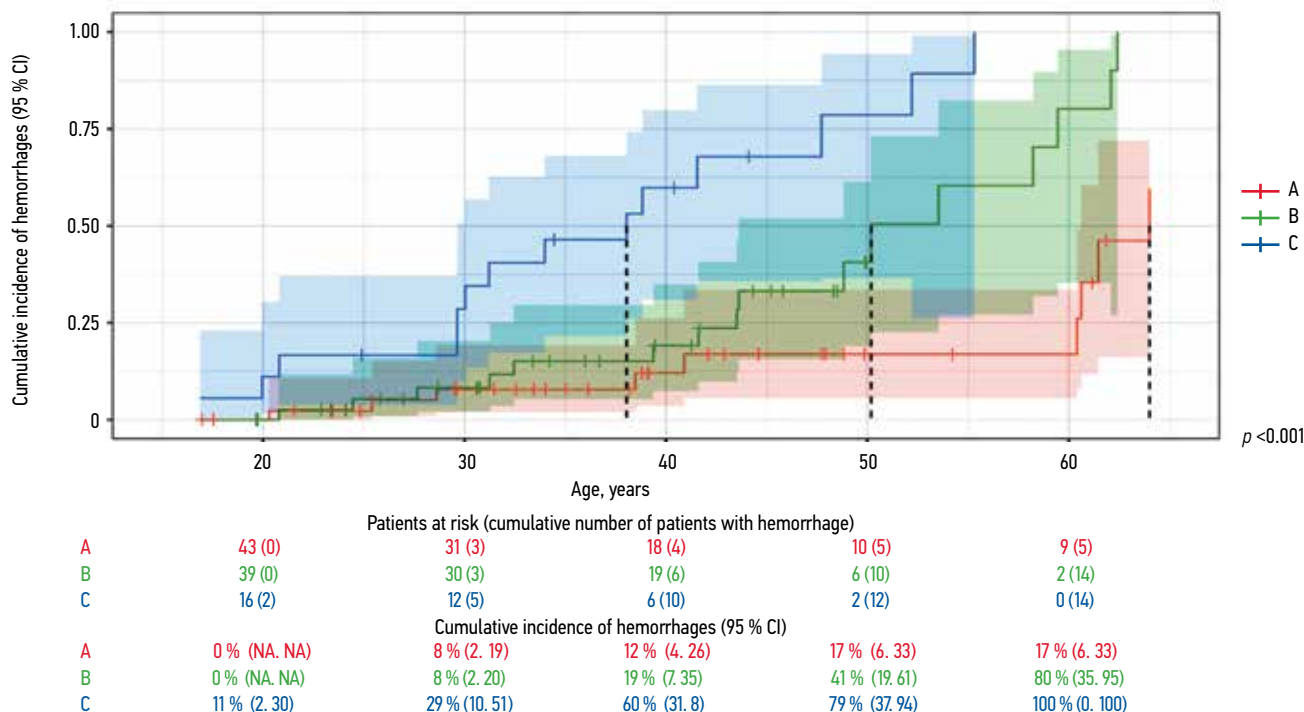
The information about the type of clinical manifestation of cAVM from the literature and from our observation series is presented in Table 5. As it can be seen from these data, the first manifestation of 1/3 to 1/2 of all cAVMs is the intracranial hemorrhage, and the average patients' age at the time of cAVM manifestation (for all types of clinical course) is within 34–38 years old.

It should be noted that in our series of observations (see Table 5), the proportion of patients with hemorrhagic manifestation of cAVM was slightly lower (33.7 %), and with a seizure and headache was higher (32.7 and 23.1 %, respectively) compared with similar series of 2004–2006 [3, 8]. These differences are probably due to the higher availability of diagnostic methods (firstly MRI of the brain) in our series of observations (2024), which led to the diagnosis of cAVM in the pre-hemorrhagic period during an examination prescribed for minimal indications (for example, due to complaints of headache) or for another reason.

According to the results of the data analysis in 790 patients (Kaiser Permanente Northern California Health Maintenance Organization), the only statistically significant predictor of hemorrhage from cAVM was a previous hemorrhage, with the risk of recurrent hemorrhage reaching 7 % in the first year and decreasing to 3 % per year thereafter [3]. The increase of the hemorrhage risk with increasing the patients' age was also noted, although the influence of this factor was at the border of statistical significance [3].

Although the proportion of patients with cAVM hemorrhage was higher in the colored (non-white) group (38 vs 25 %), the subsequent stratified analysis revealed no differences in the risk of hemorrhage between ethnic groups [3].

In the series of observations from the prospective Columbia AVM database [8], the attention was drawn to particularly unfavorable combinations of factors for hemorrhage from cAVM. For example, in a group of patients with deep localization of cAVM and exclusively deep venous outflow with hemorrhagic manifestation, the annual risk of recurrent hemorrhage was 34.3 %, and in the absence of all three of these signs – only 0.9 % per year [8]. The feature of the Columbia AVM database is a fairly large number of deep and infratentorial cAVMs – 9 and 12 %, respectively. In our study, cAVMs of similar characteristics were found in a different ratio – 11.5 and 1.9 %.



**Fig. 1.** The prediction of the cumulative risk of cerebral arteriovenous malformation rupture for different categories of patients: A – with low risk; B – with moderate risk; C – with high risk. Data of 104 patients during the period 2011–2023 were assessed using the developed DSSF scale (see note to Table 2). The graphical interface of the RStudio environment (version 2023.06.0+421 (2022), Posit Software, PBC) reflects the results of data analysis, version 4.4.3, tidycmprsk package 1.1.0). NA (not available) – the indicator cannot be calculated

**Table 5.** Clinical manifestation of cerebral arteriovenous malformation

Clinical manifestation of cAVM	Source data			
	Kaiser Permanente Northern California Health Maintenance Organization (n = 790) [3], 2004	Columbia AVM database (n = 662) [8], 2006	Meta-analysis (n = 3923) [8], 2012	Our observation series (n = 104), 2024
Patients' age at the time of cAVM manifestation (mean, years old)	38 (95% CI 33.7–39.3)	34 (95% CI 32.9–35.2)	33,7 (95% CI 31.1–36.2)	36,2 (95% CI 33.5–38.9)
Hemorrhage, %	47	45	52	33.7
Seizure disorders, %	24	29	27	32.7
Headache, %	14	13	–	23.1
Focal neurological deficit, %	–	7	–	6.7
Others, %	15	6	–	–
Asymptomatic disease course, %	–		–	3.8

*Note.* (–) there are no available data. See note to Table 2.

The average patients' age at the time of cAVM manifestation, according to a large meta-analysis, was 33.7 years old, and risk-increasing factors included previous hemorrhage, deep localization, exceptionally deep venous outflow, and associated aneurysms [9]. Among patients with nonhemorrhagic manifestation of cAVM, the hemorrhage developed later in 8 % of cases (in our series, in 12.5 % of cases) as well as the median to rupture was 3.7 years [3].

The risk factors for hemorrhagic manifestation of cAVM according to literature data and in our series are presented in Table 6, a number of classifications for formalized individual assessment of the risk of hemorrhage from cAVM are presented in Table 7.

The calculation method of D. Kondziolka et al. [10], based on the annual risk of hemorrhage from cAVM, does not take into account the heterogeneity of this pathology

and excludes an individualized prognosis, answering only the question about the proportion of patients with hemorrhagic manifestation of cAVM in the total sample of patients over time.

**The method of U. Mansmann et al.** [11] for individual assessment of the risk of hemorrhagic manifestation of cAVM is based on taking into account 10 different factors and their mutual influence, but the calculation process is quite labor-intensive.

**The method of F. Nataf et al.** [12] for assessing the risk of hemorrhage from cAVM is based primarily on the

assessment of venous outflow characteristics and scoring with the allocation of a very high-risk group (>1 point). However, in the remaining group (from -1 to +1 point), a large error in assessing the risk of hemorrhage was observed, i. e. this technique did not allow assessing the real risk of hemorrhage from cAVM. In our opinion, the method proposed by F. Nataf et al. has low practical value, since patients who are not classified as very high risk according to this scale may still have a real (and even high) risk of hemorrhage, and such underestimation is dangerous.

**Table 6.** The risk factors for cerebral arteriovenous malformation hemorrhage

Study	Factors		
	Increasing the risk rupture	Decreasing the risk rupture	Indifferent
1997 F. Nataf et al. (n = 160)*	Only deep venous drainage; venous stenosis; venous reflux into sinus or into deep vein; involvement of nontypical venous drainage routes	—	—
2004 A.X. Halim et al. (n = 176)*	Hemorrhagic manifestation	—	Gender; ethnic affiliation; size of cavm; only deep venous drainage
2006 C. Stapf et al. (n = 622)*	Age; previous hemorrhage; deep localization; only deep venous drainage	—	Gender; size of cavm; intranidal aneurysm or aneurysm on feeding artery
2012 B.A. Gross et al. (n = 3923)**	Previous hemorrhage; deep localization; only deep venous drainage; flow-related aneurysms	—	Gender; Size of cAVM <3 cm; elder age
2017 F. Padilla-Vazquez et al. (n = 639)*	Average flow velocity in the main afferent; type of venous drainage; size of cAVM <3 cm	—	—
2000 U. Mansmann et al. (n = 662)*	Deep venous drainage; deep localization; corticocallosal localization; posterior cranial fossa localization	Arterial stenosis; venous ectasia; arteriovenous fistula; proximal aneurysm	—
2024 B. G. de Liyis at al. (n = 4240)**, repeated hemorrhages	Previous hemorrhage; deep venous drainage; flow-related aneurysms	Volume of cAVM: the more the volume – the less the rupture risk; The higher score according to Spetzler – Martin – the less the rupture risk	—
2024 (n = 104), our observation series*	Left cerebral hemisphere; deep outflow deficit	Maximal size and volume of cAVM: decreasing the rupture risk while these parameters are increasing; Presence of fistula. The more the number of afferents – the lower the risk of hemorrhage. The more the number of drainage veins – the less the rupture risk	Gender; Localization in relation to cortex/white matter/ventricles; Intranidal aneurysms; non-flow-related aneurysms; flow-related aneurysms; Venous ectasia

*Note.* (–) not found. See note to Table 5.

\*Multivariate regression analysis.

\*\*Meta-analysis of non-randomized studies.

The interesting feature of the method is the use of a calculation parameter that is expressed as the ratio of the number of arteries feeding the cAVM to the number of drainage veins [12]. While analyzing our own data, we also found an effect of the number of afferents and efferents on the risk of hemorrhage from cAVM, but excluding these parameters did not affect the accuracy of our model. Moreover, we found an interaction between these two characteristics of cAVM, which could potentially form the basis of a method for determining the risk of hemorrhage, but in this article, we will refrain from a more in-depth analysis, leaving it for subsequent publications.

**The classification by F. Padilla-Vazquez et al.** [13] is based on the comprehensive approach taking into account Doppler ultrasound data (average flow velocity in the main afferent, threshold value is 90 cm/s), as well as the size of the cAVM (threshold value is 3 cm) and the type of venous outflow. The original classification is proposed 3 types of outflow with subtypes which depends on the direction of outflow and the involvement of superficial and deep veins. The authors identified 4 gradations of cAVM, differing in the risk and patients' age at the time of cAVM rupture. It is interesting that the Spetzler – Martin gradation of cAVM does not affect the risk of hemorrhage, according to the authors [13].

**The R<sub>2</sub>eD AVM Score** (prediction of risks of cAVM rupture) method [14] is based on the analysis of 5 factors

such as the race (white/color (non-white)), deep localization of cAVM, size of cAVM, exceptionally deep venous outflow, and mono-afferent type. This method is based on logistic regression, which considers two potential outcomes – the presence and absence of hemorrhage, and does not allow, unlike our method, to estimate the patients' age at the time of hemorrhagic manifestation of cAVM. In addition, such features as “deep localization” and “exceptionally deep venous outflow” in the R<sub>2</sub>eD AVM Score, in our opinion, partially duplicate each other.

**The VALE scale** (determination of the risk of hemorrhage from unruptured cAVMs) [15] evaluates 4 features such as the involvement of the ventricular system, presence of venous ectasia, deep localization and exceptionally deep venous outflow. As a result of the calculation, all patients, according to the VALE classification, can be divided into 3 risk groups – low, medium and high, with an average probability of a 10-year hemorrhage-free period of 95.5, 92.8 and 75.8 %, respectively [15].

**The DSSF scale** proposed by us (the assessment of the risk of hemorrhage from cAVM) is based on the factors that have a number of features.

Deficient of deep outflow from cAVM, by which we mean the presence of a “deep” afferent in the absence of deep venous outflow, served as a factor that reliably increased the risk of hemorrhagic manifestation of cAVM

**Table 7.** The methods for assessing and predicting the risk of hemorrhage in cerebral arteriovenous malformation

Authors, year	Factors	Gradation number	Validation	Name of method
F. Nataf et al., 1997	Only deep venous drainage; Venous stenosis; Venous reflux into sinus or into deep vein; Involvement of nontypical venous drainage routes Afferents/efferents ratio	3	No	–
U. Mansmann et al., 2000	Size of cAVM; Deep venous drainage; Cortical localization; Corticoventricular localization; Arterial stenosis; Dural venous stenosis; Arterial ectasia; Arteriovenous fistula; Intensity of angiogenesis	12	No	–
F. Padilla-Vazquez et al., 2017	Average flow velocity in the main afferent, type of venous drainage, size	4	No	Padilla
J. Feghali et al., 2019	Race (white/color (non-white), deep localization, size, only deep venous drainage, mono-afferent type of blood supply	5	Yes	R <sub>2</sub> eD
Y. Chen et al., 2023	Involvement of ventricles, venous aneurysm, deep localization and only deep venous drainage	3	Yes	VALE
A.V. Savello et al., 2024	deep outflow deficit; maximal size of cAVM; side of the lesion; absence/presence of fistula	3	No	DSSF

*Note.* See note to Table 3.

in our observational series. It should be noted that all cAVMs that had a deficit of deep outflow had a deeply located compartment.

The size of the cAVM node (and its volume) have previously been identified in a number of studies as characteristics influencing the risk of hemorrhage [13, 16], however, in other large series, the effect of size on the risk of hemorrhage was not established [3, 8, 9]. In our study, the size of the cAVM and the risk of hemorrhage had an inverse relationship – the smaller malformations had a higher risk of hemorrhagic manifestation.

Thus, the side of the cAVM location in our observation series unexpectedly turned out to be a significant predictor of the rupture risk. It should be noted that in the studied literature this sign was not included in the list of analyzed characteristics at all [11, 12, 14, 15] and therefore its influence was not assessed. It cannot be ruled out that the higher risk of cAVM rupture in the left cerebral hemisphere observed in our series is due to a higher probability of clinically manifest hemorrhage in the dominant hemisphere, which leads to timely examination of the patient and detection of cAVM and hemorrhage in CT or MRI.

The presence of a fistula in the cAVM structure has previously been identified as a factor influencing the risk of hemorrhagic manifestation [11]. In our series, cAVMs with a fistula had a lower risk of rupture, probably due to a decrease in the static pressure of the flowing blood in the malformation node.

It should be noted that long-term observation of patients with cAVM to study changes in its morphology and hemodynamics during life seems unethical to us. It is necessary to take into account the high risks of cAVM rupture and the adverse consequences of this event [2], as well as the patient's wishes for active treatment tactics.

**The stability of the characteristics.** How stable are the characteristics underlying the proposed DSSF classification? Can the risk of hemorrhage from cAVM change after examination? The side of cAVM location obviously cannot change during the course of the disease. The such characteristics as maximal size and presence of fistula can theoretically change depending on the severity of neoangiogenesis and increase in the intensity of arteriovenous shunting, however, the stability of these characteristics, molecular genetic mechanisms of progression, the role of hypoxia, and even the congenital nature of cAVM itself are highly discussable. In the literature, an increase in the size of a cAVM is considered as a rare event that can occur before the age of 30 years old with an unknown frequency, and the most of the described cases of the “appearing” of new cAVMs (or a significant increase in the size and nature of drainage) relate to adolescence [17, 18]. The occurrence of a deep outflow deficit is possible with thrombosis of a deep draining vein against the background of its damage by the blood flow, which in itself can manifest as a hemorrhage.

Thus, 3 of the 4 characteristics of cAVM, which form the basis of the proposed DSSF classification, are stable in adult patients, for whom the risk assessment scale for hemorrhagic manifestation of cAVM was developed. An objective assessment of cAVM by the three proposed characteristics (side, size, presence of deep outflow deficiency) does not cause difficulties. The detection of the fistula component of cAVM is subjective, but it is widely used both in our observation series and in the studies of other authors. We will only note that the detection of a fistula in the cAVM structure is reliably possible only according to the data of digital subtraction cerebral angiography.

#### Assumptions and limitations of the study

1. It was assumed in our study, that cerebral AVM is a congenital pathology, although there are individual clinical observations and series indicating the possibility of the appearance of cAVM *de novo* [17, 18].
2. The second important assumption is the constancy of the properties of the cAVM included in the model throughout adult life.
3. This model is not intended to assess the risks of hemorrhage from cAVM in children. Taking into account the age of patients treated at the Medical Military Academy and the Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), the model we developed for predicting hemorrhage from cerebral AVM can be used within the age of disease detection, i. e., 15–65 years.
4. The results of the study are limited to a group of patients who sought treatment at a specialized hospital. It is possible that the characteristics of patients admitted to neurosurgical departments of our country for emergency indications differ from those obtained by us, and the model we proposed requires verification on a wider group of patients. For the same reason, the patients with unoperable widespread cAVMs, in particular with malformations of the basal ganglia and brainstem localization, were not included in the analysis.
5. The list of characteristics available for assessment in clinical practice is limited, so we relied only on these properties of cAVM, taking into account the recommendations for their description [19]. It is possible that some genetic, biochemical, hemodynamic and other characteristics that are currently unavailable for registration in routine clinical practice are also important for assessing the risk of hemorrhage from cAVM.

#### CONCLUSION

The proposed method for assessing the risk of hemorrhage from cAVM allows us to classify a patient into one of three groups: low (A), moderate (B), and high (C) risk. The method allows us not only to assess the risk of rupture, but also to assume the most probable patients'

age at which cAVM is most likely to lead to intracranial hemorrhage with potentially disabling and life-threatening consequences.

In patients with a high risk of cAVM rupture, it is obviously advisable to adhere to an active treatment strategy aimed to the rapid elimination of cAVM at a young patient's age. The multistage and/or combined treatment, spread over months and years, is acceptable for patients with a moderate or low risk of rupture (taking into account the patient's age). At the same time, it is necessary to consider the risks of cAVM modification during multistage treatment, which contribute to an increased risk of hemorrhage. Perhaps, in patients with a low risk of rupture, observation is also acceptable, since, according to our data, even by the age of 60, the proportion of patients with ruptured cAVMs in group A was about 17 %.

Using our method of assessing the risk of natural course, the tactics of cAVM elimination can also be selected from aggressive rapid at a young age to multi-stage long-term (potentially moving to observation while increasing patient's age). At the same time, generally accepted characteristics of cAVM, such as size, localization, nature of arterial inflow and venous outflow, etc., certainly remain important for choosing the optimal volume and sequence of therapeutic interventions (microsurgical, radiosurgical and endovascular).

The proposed method of individual assessment of the hemorrhage risk from cAVM allows us to classify a patient into a group with a low, moderate or high risk of intracranial hemorrhage, to assume the patient's age at the time of possible cAVM rupture and to choose a treatment tactic that is adequate in aggression and time until the elimination of cAVM.

## References

- Brown R.D.Jr, Wiebers D.O., Forbes G. et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1988;68(3):352–7. DOI: 10.3171/jns.1988.68.3.0352 PMID: 3343606
- Karlsson B., Jokura H., Yang H.C. et al. Clinical outcome following cerebral AVM hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(7): 1759–66. DOI: 10.1007/s00701-020-04380-z PMID: 32385636
- Halim A.X., Johnston S.C., Singhet V. et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. *Stroke* 2004;35(7):1697–702. DOI: 10.1161/01.STR.0000130988.44824.29
- Mohr J.P., Overbey J.R., Hartmann A. et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): Final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2020;19(7):573–81. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30181-2
- Link T.W., G. Winston, Schwarz J.T. et al. Treatment of unruptured brain arteriovenous malformations: A single-center experience of 86 patients and a critique of the randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA) trial. *World Neurosurg* 2018;120:e1156–62. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.025 PMID: 30218805
- Dicpinigaitis A.J., Ogulnick J.V., Mayer S.A. et al. Increase in ruptured cerebral arteriovenous malformations and mortality in the United States: Unintended consequences of the ARUBA trial? *Stroke Vasc Interv Neuro* 2023;3(1):e000442. DOI: 10.1161/SVIN.122.0004
- Ikedo T., Yamamoto E.H., Mori H. et al. Impact of tailored multimodal treatment for unruptured brain arteriovenous malformation: comparison with a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 2023;165(12):3779–85. DOI: 10.1007/s00701-023-05815-z PMID: 37779178
- Stapf C., Mast H., Sciacca R.R. et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006;66(9):1350–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000210524.68507.87
- Gross B.A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2013;118(2):437–43. DOI: 10.3171/2012.10.JNS121280
- Kondziolka D., McLaughlin M.R., Kestle J.R. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* 1995;37(5):851–5. DOI: 10.1227/00006123-199511000-00001 PMID: 8559331
- Mansmann U., Meisel J., Brock M. et al. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000;46(2):272–9. DOI: 10.1097/00006123-200002000-00004 PMID: 10690716
- Nataf F., Meder J.F., Roux F.X. et al. Angioarchitecture associated with haemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: a prognostic statistical model. *Neuroradiology* 1997;39(1):52–8. DOI: 10.1007/s002340050367 PMID: 9121650
- Padilla-Vazquez F., Zenteno M.A., Balderrama J. et al. A proposed classification for assessing rupture risk in patients with intracranial arteriovenous malformations. *Surg Neurol Int* 2017;8:303. DOI: 10.4103/sni.sni\_273\_17 PMID: 29404190
- Feghali J., Yang W., Xu R. et al. R(2)eD AVM Score. *Stroke* 2019;50(7):1703–10. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025054 PMID: 31167618
- Chen Y., Han H., Meng X. et al. Development and validation of a scoring system for hemorrhage risk in brain arteriovenous malformations. *JAMA Network Open* 2023;6(3):e231070. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1070 PMID: 36857052
- de Liyis B.G., Arini A.A.I.K., Karuniamaya C.P. et al. Risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2024;271(5): 2274–84. DOI: 10.1007/s00415-024-12235-1 PMID: 38396103
- Mendelow A.D., Erfurth A., Grossart K., Macpherson P. Do cerebral arteriovenous malformations increase in size? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(8):980–7. DOI: 10.1136/jnnp.50.8.980 PMID: 3655833
- Shah A., Patni N., Ramdasi R., Goel A. Progression in size of an arterio-venous malformation. *Asian J Neurosurg* 2017;12(2):207–10. DOI: 10.4103/1793-5482.145150 PMID: 28484532
- Atkinson R.P., Awad I.A., Batjer H.H. et al. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. *Stroke* 2001;32(6):1430–42. DOI: 10.1161/01.str.32.6.1430

**Authors' contributions**

Savello A.V.: research idea, plan and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis;  
Babichev K.N.: research idea and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis;  
Sergeev A.V.: collection and processing of material, research idea of the study;  
Svistov D.V.: overall leadership, editing of the article;  
Landik S.A.: data analysis and interpretation;  
Martynov R.S., Stanishevskiy A.V., Chemurzieva F.A.: collection and processing of material.

**ORCID of authors**

A.V. Savello: <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>  
K.N. Babichev: <https://orcid.org/0000-0002-4797-2937>  
A.V. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-7603-5838>  
D.V. Svistov: <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>  
S.A. Landik: <https://orcid.org/0000-0001-7482-0368>  
R.S. Martynov: <https://orcid.org/0000-0002-2769-3551>  
A.V. Stanishevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2615-269X>  
F.A. Chemurzieva: <https://orcid.org/0000-0002-1461-0286>

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

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-43-69>

# Клеточная терапия пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени (фаза I/IIa): оценка безопасности и первичной эффективности терапии

**Контакты:**

Владимир Александрович  
Смирнов  
[vla\\_smirnov@mail.ru](mailto:vla_smirnov@mail.ru)

В. А. Смирнов<sup>1</sup>, М. А. Хвостова<sup>1</sup>, Я. В. Морозова<sup>1,2</sup>, С. М. Радаев<sup>1</sup>, С. Е. Зуев<sup>1</sup>, В. А. Каранадзе<sup>1</sup>,  
З. А. Барбакадзе<sup>1</sup>, С. И. Рябов<sup>2</sup>, М. А. Звягинцева<sup>2</sup>, С. А. Базанович<sup>2</sup>, А. Ю. Кордонский<sup>1</sup>, А. В. Царев<sup>1</sup>,  
А. Э. Талыпов<sup>1,2</sup>, А. А. Гринь<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, ул. Академика Чазова, 15а

**Введение.** Крайне остро стоит проблема патогенетического лечения травм спинного мозга (ТСМ), особенно на фоне растущего числа ТСМ в современных условиях. В мировой литературе широко представлены научные изыскания по разработке и применению регенеративных технологий и клеточной терапии, эффективных для пациентов с ТСМ. Одно из наиболее перспективных направлений – применение стволовых клеток. Один из источников их получения – клетки пуповинно-плацентарной крови человека (ППКЧ), которые обладают рядом серьезных преимуществ, в том числе высокой эффективностью в лечении пациентов с травматическими поражениями центральной нервной системы.

**Цель работы** – оценка безопасности и первичной эффективности серийных системных (внутривенных) введений аллогенных мононуклеарных клеток ППКЧ взрослым пациентам с ушибом спинного мозга тяжелой степени в остром периоде и с грубым неврологическим дефицитом.

**Материал и методы.** В фазу I исследования SUBSCI I/IIa включены 10 пациентов (опытная и контрольная группы) с ушибом спинного мозга (шейного/грудного/верхнепоясничного отделов) тяжелой степени в остром периоде и с грубым неврологическим дефицитом (А/В по шкале ASIA). Проведенное лечение: 4 системных (внутривенных) введения клеток ППКЧ (аллогенных и совместимых по АВ0 и резус-фактору) в течение 3 сут с момента получения травмы спинного мозга, строго после проведения первичного хирургического вмешательства. Обсервационный период – 12 мес после получения травмы. Оценка безопасности: регистрация всех нежелательных явлений (НЯ) за период наблюдения, их дальнейшая классификация по тяжести (СТСАЕ v. 5.0) и потенциальной связи с проводимой клеточной терапией. Оценка первичной эффективности: выявление динамики неврологического дефицита (ASIA) – оценка степени восстановления двигательной и чувствительной функций нижних конечностей в течение 1-го года.

**Результаты и обсуждение.** У 10 пациентов суммарно выявлено 419 НЯ. Только 2 из них (клинически незначимые) расценены как вероятно связанные с проведением клеточной терапии, остальные 417 не были связаны с терапией. У всех обследованных пациентов отсутствовали признаки иммунизации к введенным образцам ППКЧ. Анализ динамики неврологического дефицита свидетельствует о достоверном восстановлении двигательных функций пациентов после клеточной терапии, в том числе, по сравнению с группой контроля.

**Заключение.** Системное введение аллогенных клеток ППКЧ, подобранных без учета системы HLA, на основании полученных результатов можно считать безопасным и эффективным методом лечения контузионной ТСМ в остром периоде.

**Ключевые слова:** травма спинного мозга (ТСМ), ушиб спинного мозга, травматические поражения центральной нервной системы, неврологический дефицит, регенеративная терапия, клеточно-регенеративная терапия (КРТ), терапия стволовыми клетками, мононуклеарные клетки пуповинной крови человека, пуповинно-плацентарная кровь человека, шкала ASIA

**Для цитирования:** Смирнов В.А., Хвостова М.А., Морозова Я.В. и др. Клеточная терапия пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени (фаза I/IIa): оценка безопасности и первичной эффективности терапии. Нейрохирургия 2025;27(2):43–69.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-43-69>

## Cell therapy for patients with severe spinal cord injury (phase I/IIa): Assessment of safety and primary efficacy of therapy

V.A. Smirnov<sup>1</sup>, M.A. Khvostova<sup>1</sup>, Ya.V. Morozova<sup>1,2</sup>, S.M. Radaev<sup>1</sup>, S.E. Zuev<sup>1</sup>, V.A. Karanadze<sup>1</sup>, Z.A. Barbakadze<sup>1</sup>, S.I. Ryabov<sup>2</sup>, M.A. Zvyagintseva<sup>2</sup>, S.A. Bazanovich<sup>2</sup>, A.Yu. Kordonskiy<sup>1</sup>, A.V. Tsarev<sup>1</sup>, A.E. Talygov<sup>1,2</sup>, A.A. Grin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;*

<sup>2</sup>*National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 5a, Akademika Chazova St., Moscow 121552, Russia*

Contacts: Vladimir Aleksandrovich Smirnov [vla\\_smirnov@mail.ru](mailto:vla_smirnov@mail.ru)

**Background.** The problem of pathogenetic treatment of spinal cord injury (SCI) is extremely acute, especially against the background of the growing number of SCI in modern conditions. The world literature widely presents the scientific research on the development and application of regenerative technologies and cell therapy effective for patients with SCI. One of the most promising areas is the use of stem cells. The human umbilical cord blood cells (HUCBCs) is one of the sources for obtaining stem cells having a number of serious advantages such as high efficiency in the patients' treatment with traumatic lesions of the central nervous system.

**Aim.** To evaluate the safety and primary efficacy of serial systemic (intravenous) administration of allogeneic mononuclear cells of the HUCBC to adult patients with gross neurological deficit because of acute period of severe contusion SCI.

**Material and methods.** Phase I of the SUBSCI I/IIa study included 10 patients (experimental and control groups) with severe SCI (cervical/thoracic/upper lumbar) in the acute period with gross neurological deficit (A/B on the ASIA scale). The conducted treatment included 4 systemic (intravenous) administrations of HUPBC (allogeneic and compatible by ABO and Rh factor) within 3 days from the moment of SCI, strictly after the primary surgical intervention. Observation period lasted 12 months after trauma. Safety assessment included the registration of all adverse events (AE) during the observation period with their further classification by severity (CTCAE v. 5.0) and potential connection with the cell therapy. The primary efficacy assessment was the identification of the neurological deficit dynamics (ASIA) – assessment of the restoration degree of motor and sensory functions of the lower extremities during the 1st year.

**Results and discussion.** A total of 419 AEs were detected in 10 patients, but only 2 of them (clinically insignificant) were assessed as probably related to cell therapy, the remaining 417 were not related to therapy. All patients had no signs of immunization to the administered HUPBC samples. The analysis of the neurological deficit dynamics indicates the reliable restoration of motor functions in patients after cell therapy, compared with the control group.

**Conclusion.** Based on the results obtained, the systemic administration of allogeneic HUPBC, selected without taking into account the HLA system, can be considered as a safe and effective method for treating contusion SCI in the acute period.

**Keywords:** spinal cord injury (SCI), contusion spinal cord injury, traumatic injury of central nervous system, neurological deficit, regenerative therapy, cellular regenerative therapy (CRT), stem cell therapy, human cord blood mononuclear cells, human cord-placental blood, ASIA scale

**For citation:** Smirnov V.A., Khvostova M.A., Morozova Ya.V. et al. Cell therapy for patients with severe spinal cord injury (phase I/IIa): Assessment of safety and primary efficacy of therapy. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):43–69. (In Russ., In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-43-69>

### ВВЕДЕНИЕ

Травма спинного мозга (ТСМ) – это тяжелое поражение центральной нервной системы, приводящее к формированию грубого неврологического дефицита, значительному снижению качества жизни и стойкой инвалидизации. В активных условиях современного мира наблюдается неуклонный рост числа пациентов с ТСМ, особенно в наиболее развитых странах.

Ежегодно в России регистрируется в среднем до 70–90 взрослых пострадавших с ТСМ на 1 млн населения. Более 200 тыс. пациентов имеют двигательные нарушения вследствие перенесенной ранее ТСМ, из них более 35 тыс. – грубые двигательные нарушения: пара- или тетраплегию [1, 2]. Показатели встречаемости ТСМ в других развитых странах неоднородны, но также остаются высокими: на 1 млн населения до 27–83 случаев в США и Канаде [3], до 18–30 –

в странах Европейского союза [4]. Наибольшее число случаев ТСМ отмечается среди самых молодых и трудоспособных лиц. Так, в России более 80 % пострадавших с ТСМ моложе 30 лет [1, 2]. В США наблюдается бимодальное возрастное распределение: первый пик приходится на пациентов 15–29 лет, второй – старше 65,5 года [4, 5].

Доступные методы лечения ТСМ весьма ограничены в своей эффективности и либо представлены симптоматической терапией, либо являются экспериментальными. В то же время патогенетические методы терапии, одобренные разрешительными органами различных государств и направленные на нейропротекцию и (или) нейрорепарацию спинного мозга либо влияющие на ключевые механизмы патогенеза травматического процесса, отсутствуют [2, 6]. Применяемые в настоящее время методы лечения ТСМ включают

хирургическое лечение, физиотерапию, медикаментозное лечение и регенеративные технологии/клеточную терапию [6].

Учитывая, что ТСМ является следствием травмы позвоночника, обязательным первым этапом лечения каждого пациента с ТСМ должно быть хирургическое лечение [7, 8]. Тем не менее в отношении именно спинного мозга хирургическая декомпрессия и стабилизация служат скорее паллиативными, а не патогенетическими методами лечения, и направлены на восстановление структуры позвоночного столба, а не спинного мозга [7, 9]. Хирургическая декомпрессия и стабилизация фактически лишь обеспечивают условия для самовосстановления спинного мозга [8]. Во многих доклинических и клинических исследованиях показано, что результаты лечения пострадавших с ТСМ имеют лучшие исходы при проведении оперативного вмешательства в более ранние сроки от момента получения травмы [6–8]. Однако степень регресса неврологического дефицита и восстановления функций спинного мозга в значительной степени зависит от степени повреждения нервной системы и остается низкой даже при условии выполнения ранней и полноценной хирургической декомпрессии спинного мозга и стабилизации поврежденных сегментов позвоночного столба [5].

Методы лечения, такие как физические (контролируемая гипотермия, гипербарическая оксигенация, лечебная физкультура) [8] и медикаментозные (применяют глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, ганглиозиды, антиоксиданты, аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов и др.) [10], в основном направлены на вторичные факторы повреждения. Однако их эффективность также остается низкой и не обеспечивает достаточный уровень восстановления функций спинного мозга [10]. Более того, многие препараты могут быть противопоказаны пациентам или ассоциированы с серьезными побочными эффектами (с высокой частотой) [11]. Имеющиеся ограничения в лечении ТСМ диктуют острую необходимость в разработке альтернативных эффективных и безопасных, в идеале патогенетических, методов лечения в остром периоде.

В последние десятилетия активно развивается направление по разработке новых регенеративных технологий и клеточной терапии ТСМ. Перспективные регенеративные технологии включают блокаторы миелин-ассоциированных ингибиторов роста аксонов (антитела, блокирующие Nogo A), растворимый NgR, рекомбинантные ДНК-вакцины, ингибиторы Rho, а также применение различных нейротрофических и нейропротективных факторов (нейротрофический фактор головного мозга, фактор роста нервов, нейротрофины и др.) [12]. Во многих доклинических и ряде клинических исследований все упомянутые методы показали свою терапевтическую эффективность [12],

однако в значительной степени ограниченную. Даже сочетание нескольких указанных методов обеспечивает относительно невысокую степень восстановления неврологических функций у пострадавших [13].

Одно из наиболее активно развивающихся и перспективных направлений — клеточная регенеративная терапия. Различным видам стволовых клеток свойственно множество терапевтических эффектов [14]:

- паракринный, реализуемый через секрецию трофических и протективных факторов;
- активация эндогенных стволовых клеток и клеток-предшественников (нейрональных стволовых клеток эпендимы в случае ТСМ);
- прямой нейрорегенеративный/нейрорепаративный;
- противовоспалительный;
- ангиогенный;
- потенциальная дифференцировка стволовых клеток в клетки поврежденных структур.

Практически все виды стволовых клеток реализуют вышеперечисленные механизмы, однако степень реализации каждого из механизмов в терапевтическом действии отличается у разных видов клеток [15]. Во многих доклинических и ряде клинических исследований описывается терапевтический потенциал в лечении ТСМ следующих видов стволовых клеток — эмбриональных, индуцированных плюрипотентных, нейрональных и мезенхимальных [15].

Один из наиболее перспективных источников стволовых клеток для клеточной терапии — пуповинно-плацентарная кровь человека (ППКЧ) [16]. Клетки ППКЧ имеют ряд преимуществ (по сравнению с иными источниками стволовых клеток):

- по своей природе все они постнатальные, что полностью устраняет какие-либо этические ограничения [17];
- представляют собой легкодоступный криоконсервированный материал, подходящий для длительного хранения в замороженном виде в условиях криобанка;
- легко доступны практически в неограниченном количестве [18];
- подготовка образца к введению быстрая (до нескольких часов), не требует предварительного сбора и культивирования аутологичных клеток пациента;
- это иммунологически наивные клетки, доступные для применения у иммунокомпетентных пациентов без учета системы совместимости HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens — человеческие лейкоцитарные антигены, отвечающие за регуляцию иммунного ответа и тканевую совместимость), что позволяет проводить неродственное лечение и использовать аллогенные клетки;
- возможно введение различными путями, включая системный (внутривенный и внутриартериальный)

и локальный (интраспинальный и интратекальный);

- реализуют большинство из перечисленных терапевтических эффектов, за исключением прямой дифференцировки в нервные клетки.

Наиболее выражены следующие механизмы воздействия клеток ППКЧ: паракринный, реализуемый за счет секреции протективных, трофических и регенеративных факторов; иммуномодулирующий, направленный на предотвращение инфильтрации поврежденных зон спинного мозга нейтрофилами и макрофагами [16].

Эффективность и безопасность применения клеток ППКЧ подтверждены во многих доклинических и клинических исследованиях. Доклинические данные нашей группы также подтверждают, что в экспериментах на животных моделях ТСМ клетки ППКЧ обеспечивают восстановление функций поврежденного спинного мозга до 63 % по сравнению с контрольной группой [18, 19].

Текущее клиническое комплексное исследование «Системное применение клеток пуповинно-плацентарной крови человека у пациентов с ушибом спинного мозга тяжелой степени в остром периоде» (англ. Systemic Umbilical Cord Blood Administration in Patients with Acute Severe Contusion Spinal Cord Injury, SUBSCI) разделено на две части: первая представлена в настоящей публикации, вторая будет описана в последующих.

Цель первой части исследования состояла в оценке безопасности и первичной эффективности серийных системных (внутривенных) введений аллогенных мононуклеарных клеток ППКЧ взрослым пациентам с ушибом спинного мозга (УСМ) тяжелой степени в остром периоде и с грубым неврологическим дефицитом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн и обзор исследования

Исследование было проспективным, одноцентровым, открытым и проводилось на базе научного отдела неотложной нейрохирургии и нейрореанимации ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (далее – НИИ скорой помощи).

Образцы аллогенных мононуклеарных клеток ППКЧ получены из ГБУЗ «МЦ Династия» (г. Самара, Россия) в рамках научного гранта № 2312-18/22 АНО ДЗМ «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

Исследование одобрено Ученым советом и Этическим комитетом НИИ скорой помощи и научным руководством криобанка ГБУЗ «МЦ Династия», зарегистрировано на портале [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (идентификатор NCT04331405) [20].

В исследование были включены 10 пациентов с УСМ тяжелой степени в остром периоде и с наиболее выраженным неврологическим дефицитом А/В по классификации, предложенной Американской ассоциацией травмы позвоночника (англ. American Spinal Injury Association, ASIA), с диапазоном от А до Е (А – наиболее выраженный неврологический дефицит, Е – норма) [21]. Первичное хирургическое лечение проведено всем пациентам в течение 3 сут с момента получения травмы. Участники исследования получали с интервалом в 1 нед по 4 внутривенных введения образцов мононуклеарных клеток ППКЧ (аллогенных, банкированных, неродственных, без учета HLA-антигенной системы), подобранных по группе крови и резус-фактору. В каждом случае первое введение проводили не позднее первых 3 сут после получения травмы. В период набора группы между пациентами № 3 и № 4 был сделан перерыв в 3 мес для проведения мониторинга безопасности данных (англ. Data Safety Monitoring Board, DSMB). После выписки наблюдательный период составил 12 мес, пациентам настоятельно рекомендовали прохождение курсов реабилитации. В течение всего наблюдательного периода все выявленные нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы и проанализированы исследовательской группой и членами DSMB.

**Критерии включения и исключения.** В исследование включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, имеющие УСМ тяжелой степени в остром периоде и грубый неврологический дефицит, исключительно А или В по шкале ASIA.

Структуру повреждения позвоночника и спинного мозга оценивали с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В исследование были включены только пациенты с подтвержденным УСМ (по данным нейровизуализации). Кроме того, обязательным условием включения было выполнение 1-го этапа декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства по поводу травмы позвоночника в течение первых 3 сут с момента получения травмы.

Критерии исключения: тяжелая сочетанная травма (ISS >35); нарушение жизненно важных функций (искусственная вентиляция легких, выраженная гипотония/гипертензивная поддержка, неконтролируемая артериальная гипертензия, острый инфаркт миокарда и др.); недостаточность внутренних органов; заболевания иммунной системы (аутоиммунные заболевания, проходящие иммуносупрессивную терапию); выявленные аллергические реакции на компоненты образцов ППКЧ; гематологические заболевания и персистирующая коагулопатия; отягощенный онкологический анамнез, наличие онкологических заболеваний или не оперированные доброкачественные опухоли. Подробный список критериев включения и исключения представлен в табл. 1.

### ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА 1-М ЭТАПЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа DSMB была организована с целью оценки безопасности клеточной терапии на первом этапе проведения исследования. В ее состав вошли два нейрохирурга, невролог, реаниматолог и специалист по клиническим исследованиям. Мониторинги безопасности проводились каждые 2 мес на протяжении всего наблюдательного периода пациентов, вошедших в исследование. Более детальный мониторинг был проведен до включения в исследование пациента № 4. Внеплановый мониторинг DSMB был проведен после смерти пациента № 5 (в результате подтвержденной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) на фоне флотирующего тромбоза вен нижних конечностей). Все зарегистрированные НЯ были проанализированы и обсуждены членами группы и классифицированы с использованием протокола СТСАЕ v. 5.0. Заключительный обзор и анализ НЯ были выполнены по окончании наблюдательного периода, спустя 12 мес после ТСМ у последнего пациента (пациент № 10).

**Отбор и подготовка образцов клеток пуповинно-платцентарной крови человека.** Образцы клеток ППКЧ получены из аккредитованного банка пуповинной крови ГБУЗ «МЦ Династия». Образцы отбирали с учетом группы крови и резус-фактора. Дополнительный (желательный, но не обязательный) критерий: возможность отбора 4 образцов от 1 донора для введения 1 пациенту (для исключения потенциальных перекрестных реакций при создании химерной смеси). Для 3 пациентов были отобраны образцы от 2 доноров.

Критерии отбора образцов клеток ППКЧ:

- 1)  $TNCC > 250 \times 10^6$ , где TNCC (от англ. total number of nucleated cells) – общее число ядросодержащих клеток;
- 2) жизнеспособность клеток: более 90 % (по результатам теста с трипановым синим);
- 3) совместимость по показателям АВ0 и резус-фактору;
- 4) отсутствие любых гемотрансмиссивных инфекций;
- 5) общая стерильность.

На получение всех образцов было дано информированное согласие матерями-донорами не менее чем за 6 мес до отбора образцов. Все отобранные образцы успешно прошли карантинный период. Жизнеспособность клеток оценивалась дважды: во время обработки образцов и после их размораживания. Приемлемой считалась жизнеспособность более 92 %.

Анализ материнской крови сделаны в сертифицированной донорской лаборатории ГБУЗ «МЦ Династия» и включали анализ на антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) IgM, вирусам гепатита В (HBV), гепатита С (HCV), вирусу простого герпеса (HSV) IgM, токсоплазме IgM, Т-клеточному лимфотропному вирусу I и II типа (IgG), вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) I и II и поверхностным антигенам гепатита В,

сифилиса, ЦМВ, ВПГ I и II, *Toxoplasma gondii* (335ТОG) и ВГС. Отобрали только образцы с отрицательными результатами для всех вышеперечисленных агентов. Далее образцы были заморожены по стандартному протоколу и хранились в емкости Дьюара на протяжении не менее 6 мес до момента введения. В последующем доноры повторно обследовались на предмет вышеперечисленных инфекционных агентов. После окончания карантина образцы были допущены для клинических испытаний. Плазма клеток ППКЧ также была проверена на наличие гемотрансмиссивных инфекций и общую стерильность.

На первом этапе отобранные образцы перемещали из жидкого азота в пары азота на 12–24 ч, затем размораживали в Декстрате 30–40 (АО «Биохимик», Саранск, Россия), 5 % растворе человеческого сывороточного альбумина (АО НПО «Микроген», Москва, Россия) и стерильном физиологическом растворе (ООО «Солофарм», Санкт-Петербург, Россия). Охлажденный раствор ППКЧ разбавляли до объема 45 мл. Пробирки центрифугировали с охлаждением при 600 g в течение 10 мин. Супернатант удаляли, затем ресуспендировали в 10 мл раствора. Для исследования жизнеспособности клеток отбирали 100 мкл охлажденного отмытого раствора. Все образцы с жизнеспособностью клеток менее 92 % утилизировали. Полученный объем клеточного концентрата довели до 100 мл при помощи буферного раствора, перенесли в стерильный трансфузионный пакет, в течение 3 ч доставили в НИИ скорой помощи. Вводили пациентам клетки ППКЧ в соответствии со стандартным протоколом трансфузии внутривенно капельно.

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Согласно критериям включения/исключения, в исследовании участвовали пациенты с УСМ тяжелой степени в остром периоде, поступившие в стационар не позднее 3 сут с момента получения ТСМ. Все исследования, включая КТ и МРТ, были выполнены в течение 3 ч с момента поступления. Первичная декомпрессия спинного мозга и стабилизация поврежденных сегментов позвоночного столба были выполнены во всех случаях в течение 12–72 ч с момента получения травмы, с учетом общего состояния пациента и тяжести травмы. Первое введение клеток ППКЧ выполняли после первого этапа хирургического лечения. Второй этап оперативного вмешательства проводили в 5 случаях в течение 1–3 мес после травмы.

### НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Всем пациентам при поступлении провели комплексное обследование, в том числе КТ и МРТ поврежденного участка позвоночника и спинного мозга. В исследование включили больных с подтвержденным на МРТ диагнозом УСМ (ключевой критерий – наличие очага миелопатии на уровне травмы). В 2 случаях

**Таблица 1.** Критерии включения и исключения в исследовании SUBSCI I/IIa\*

**Table 1.** Inclusion and exclusion criteria for the SUBSCI I/IIa study\*

<b>Критерии Criteria</b>	
<b>включения inclusion</b>	<b>исключения exclusion</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст 18–75 лет. 1. Both males and females, 18 to 75 years old.</li> <li>2. Контузионная ТСМ на уровне шейного/грудного/поясничного отдела позвоночника.</li> <li>2. Contusion SCI at cervical, thoracic or upper lumbar (cone level) levels.</li> <li>3. Острый период ТСМ (в течение первых 3 сут после травмы).</li> <li>3. Acute period of SCI (first 3 days after trauma).</li> <li>4. Наличие УСМ, подтвержденного по данным МРТ (T1- и T2-взвешенные изображения, STIR).</li> <li>4. Presence of contusion SCI confirmed using MRI (T1- and T2-weighted images, STIR).</li> <li>5. Уровень неврологического дефицита при поступлении – А или В (ASIA).</li> <li>5. ASIA A/B neurological deficit.</li> <li>6. Возможность выполнения первичной хирургической декомпрессии и стабилизации с последующим введением 1-й дозы концентрата клеток ППКЧ в течение первых 3 сут после травмы.</li> <li>6. Possibility of primary decompressive and stabilizing surgery with the following administration of 1st sample of HUCBCs during first 3 days after trauma.</li> <li>7. Уровень неврологического дефицита в течение 3 сут после ТСМ такой же, как исходный.</li> <li>7. The level of neurological deficit during first 3 days after SCI is the identical to this parameter at the moment of trauma.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. При поступлении сохранение любых движений в нижних конечностях (LEMS &gt;0) или уровень неврологического дефицита С, D или E (ASIA).</li> <li>1. Motor function preserved in lower limbs at admission (LEMS &gt;0 points) or ASIA C, D or E deficit level.</li> <li>2. Подтвержденный неконтузионный характер ТСМ (по данным МРТ).</li> <li>2. The confirmed non-contusion character of SCI (according to MRI data).</li> <li>3. Тяжелая сочетанная травма (шкала ISS &gt;35).</li> <li>3. Severe combined trauma (ISS &gt;35 points).</li> <li>4. Невозможность проведения первичной хирургической декомпрессии спинного мозга и стабилизации позвоночника, а также введения 1-й дозы концентрата клеток ППКЧ по любым причинам в течение первых 3 сут после ТСМ.</li> <li>4. Inability to perform the primary decompression of spinal cord and stabilizing of vertebral column as well as impossibility (for any reason) of 1st sample of HUCBCs infusion during first 3 days after SCI.</li> <li>5. Постоянное систолическое АД &gt;185 мм рт. ст. или диастолическое АД &gt;105 мм рт. ст. или необходимость агрессивного снижения АД с помощью внутривенных антигипертензивных препаратов.</li> <li>5. Persistent systolic arterial pressure (AP) &gt;185 mmHg or diastolic AP &gt;105 mmHg or need of aggressive AP lowering using systemic antihypertensive medication at the moment of patient inclusion.</li> <li>6. Острый инфаркт миокарда.</li> <li>6. Acute myocardial infarction.</li> <li>7. Гликемия &lt;3,5 или &gt;21 ммоль/л.</li> <li>7. Blood glucose level &lt;3.5 Mmol/L or &gt;21 Mmol/L.</li> <li>8. Острые заболевания или обострение хронических заболеваний ЦНС (инсульт, нетравматические субарахноидальные кровоизлияния, внутричерепные гематомы и любые другие заболевания ЦНС, по мнению исследователя).</li> <li>8. Acute or deterioration of chronic diseases of central nervous system (CNS) (e. g. stroke, non-traumatic subarachnoid hemorrhages, intracranial hemorrhages and others CNS diseases at the discretion of investigator).</li> <li>9. Гипотония – систолическое АД &lt;90 мм рт. ст. или необходимость внутривенной инфузионной поддержки АД.</li> <li>9. Hypotension – systolic AP &lt;90 mmHg or need for intensive systemic inotropic therapy.</li> <li>10. Необходимость искусственной вентиляции легких при поступлении или перед операцией 1-го этапа.</li> <li>10. Objective need for artificial lung ventilation (ALV) at admission or prior to the surgery of 1st stage.</li> <li>11. Острая почечная недостаточность или обострение хронической почечной недостаточности (креатинин &gt;250 мкмоль/л, мочевины &gt;25 ммоль/л).</li> <li>11. Acute kidney failure or deterioration of chronic kidney failure (creatinin level &gt;250 mumol/L or carbamide level &gt;25 Mmol/L).</li> <li>12. Печеночная недостаточность (билирубин общий &gt;25 мкмоль/л, более чем 4-кратное увеличение концентрации трансаминаз (АЛТ, АСТ)).</li> <li>12. Liver failure (general bilirubin level &gt;25 mumol/L, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels &gt;4 times exceeding upper reference limit).</li> <li>13. Иное тяжелое нарушение жизненно важных функций.</li> <li>13. Other significant disorders of vital functions.</li> <li>14. Острые заболевания или обострение хронических заболеваний внутренних органов, препятствующих введению концентрата клеток ППКЧ.</li> <li>14. Acute or deterioration of chronic diseases of internal organs preventing from HUCBCs samples infusion.</li> <li>15. Аутоиммунные заболевания (активные или анамнестические).</li> <li>15. Autoimmune diseases (active or anamnestic).</li> <li>16. Анамнестические указания на аллергические реакции любого типа на любой компонент концентрата клеток ППКЧ.</li> <li>16. History of allergic reactions of any type for any component of HUCBCs samples.</li> <li>17. Беременность или активная лактация.</li> <li>17. Pregnancy or lactation.</li> <li>18. Клинически значимое хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение 3 мес до поступления в стационар.</li> <li>18. Significant surgeries or severe traumas within 3 months prior to patient inclusion in this study.</li> <li>19. Острый инфекционный процесс либо обострение хронического инфекционного процесса (туберкулез, сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С).</li> <li>19. Acute or chronic infection diseases (tuberculosis, lues, HIV, hepatitis B, hepatitis C).</li> <li>20. Тяжелые гематологические или онкогематологические заболевания.</li> <li>20. Moderate or severe hematological and/or oncohematological diseases.</li> <li>21. Любые известные злокачественные опухоли (как неоперированные, так и оперированные) или любые клинические признаки злокачественных опухолей, выявленные до поступления.</li> <li>21. Any known malignant tumors (both operated and not operated) or any clinical signs of malignant tumors revealed before inclusion in the study.</li> </ol>

Окончание табл. 1

End of table 1

Критерии Criteria	
включения inclusion	исключения exclusion
<p>8. Получение добровольного информированного согласия, подписанного пациентом или его законным представителем</p> <p>8. Informed consent signed by the patient or his legal representative</p>	<p>22. Доброкачественные опухоли – не оперированные или не полностью удаленные до момента поступления.</p> <p>22. Any benign tumors (not operated or not totally removed) at the moment of patient inclusion in the study.</p> <p>23. Неврологические и (или) психические расстройства, препятствующие пониманию любой части протокола или предотвращающие соблюдение протокола.</p> <p>23. Neurological and/or psychiatric diseases preventing patient from complete understanding of study protocol or fulfillment of the study protocol requirements.</p> <p>24. Неспособность пациента соблюдать протокол клинического исследования или следовать плану исследования, невозможность контрольных визитов после выписки.</p> <p>24. Other reasons preventing patient from complete understanding of study protocol or fulfillment of the study protocol requirements.</p> <p>25. Включение в любые другие клинические исследования в течение 6 мес до проведения текущего исследования.</p> <p>25. Patient's participation in any other clinical trials or studies within 6 months prior to inclusion in this study.</p> <p>26. Постоянный прием каких-либо иммунодепрессантов.</p> <p>26. Constant immunosuppressive therapy for any reason.</p> <p>27. Любые анамнестические нежелательные реакции на переливание крови или ее компонентов.</p> <p>27. History of any reaction for full blood or blood component transfusion.</p> <p>28. Потребность в диализе при поступлении.</p> <p>28. Need for hemodialysis at the moment of admission.</p> <p>29. Анамнестическая трансплантация костного мозга или внутренних органов.</p> <p>29. History of bone marrow or internal organs (both donor and relative) transplantation.</p> <p>30. Анамнестическое или текущее лечение с использованием любых регенеративных технологий (факторы роста, цитокины, стволовые клетки, генная терапия и т. д.).</p> <p>30. Previous or current treatment using any regenerative technologies (grow factors, cytokines, cell therapy, gene therapy etc.).</p> <p>31. Любое другое состояние, препятствующее включению пациента, по мнению исследователей</p> <p>31. Any other reasons preventing patient's inclusion according to the investigator's opinion</p>

**Примечание.** ASIA – шкала Американской ассоциации травмы позвоночника с диапазоном от А до Е (А – наиболее выраженный неврологический дефицит, Е – норма); ISS – индекс тяжести сочетанной травмы; LEMS – шкала моторной функции нижних конечностей (максимум 50 баллов в 5 ключевых группах мышц нижних конечностей); STIR – инверсия-восстановление спинного эхо (режим МРТ); АД – артериальное давление; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; МРТ – магнитно-резонансная томография, ППКЧ – пуповинно-платцентарная кровь человека; ТСМ – травма спинного мозга; УСМ – ушиб спинного мозга; ЦНС – центральная нервная система.

*Note.* ASIA – American Spinal Injury Association scale with a range from A to E (A – the most severe neurological deficit, E – normal); ISS – index of severity of combined injury; LEMS – lower extremity motor score (maximum 50 points in 5 key muscle groups of the lower limbs); STIR – Short Tau Inversion Recovery (MRI mode); BP – blood pressure; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; HIV – human immunodeficiency virus; MRI – magnetic resonance imaging, HUCBCs – human umbilical cord blood cells; SCI – spinal cord injury; CNS – central nervous system.

\*<https://ctv.veeva.com/study/cord-blood-cells-in-patients-with-acute-sci>

предприняли попытку выполнения МР-трактографии. Однако трактографическая картина оказалась малоинформативной как при поступлении, так и после хирургического лечения. В первом случае это было обусловлено отеком спинного мозга, тогда как после операции трактографический протокол нарушался вследствие близости металлоконструкций к области интереса, и картина искажалась из-за артефактов. В дальнейшем было решено исключить МР-трактографию из перечня обследований. Участникам исследования после хирургического вмешательства выполняли КТ с целью определения корректности установки фиксирующей системы и контроля полноценности

декомпрессии, затем КТ повторяли через 3, 6 и 12 мес после ТСМ. Контрольная МРТ проводилась через 6 и 12 мес после ТСМ.

#### ВВЕДЕНИЕ ОБРАЗЦОВ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Образцы клеток ППКЧ доставляли из криобанка при температуре +4°C в закрытом боксе, полностью готовыми для введения. Срок годности образцов ППКЧ составил 3 ч с момента разморозки. Испытуемые не принимали иммунодепрессанты или миелоаблативные препараты в течение всего периода исследования. Участникам исследования за 30 мин

до введения клеток проводили премедикацию 1 % раствором хлоропирамина (0,5 мг/кг). Необходимые лекарственные препараты, включая антигипертензивные, противоаритмические, противоаллергические, стероидные и жаропонижающие, при необходимости были доступны для пациентов. Введение клеточного концентрата проводили через периферический венозный катетер под постоянным контролем врача, строго в соответствии со стандартными требованиями к трансфузии компонентов крови, включая индивидуальные и биологические пробы: по 5 мл концентрата клеток ППКЧ вводили медленно (1 мл в течение 1–1,5 мин) капельно с последующей 5-минутной паузой для оценки потенциальных реакций. При отсутствии реакций оставшийся объем вводили непрерывно капельно. Мешки от введенных образцов хранили при 4 °С в течение 72 ч, затем утилизировали, если не было зарегистрировано никаких реакций. Проводили также дополнительную внутривенную гидратационную терапию – 400–800 мл физиологического раствора.

#### ЗАДАЧИ 1-Й ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичная задача – оценка безопасности системного применения клеток ППКЧ. Для этого регистрировали все НЯ в течение 1-го года после получения травмы у всех включенных в исследование пациентов. Кроме того, провели оценку потенциальных случаев проявления симптомов реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в течение всего наблюдательного периода (12 мес после травмы). Вторичная задача – оценка динамики выраженности неврологического дефицита и уровня восстановления двигательной функции нижних конечностей.

#### 1. Оценка безопасности

Безопасность применения клеточного препарата оценивали во время каждой инфузии клеток ППКЧ, ежедневно на протяжении всего срока стационарного лечения и после выписки через 3, 6 и 12 мес с момента получения травмы. На стационарном этапе лечения состояние пациентов ежедневно оценивал исследователь, а при необходимости привлекались иные специалисты. На следующий день после каждого введения проводили комплекс анализов крови и мочи (анализы крови – общеклинический, биохимический и коагулограмма, общий анализ мочи). В день введения клеточного препарата контролировали состояние пациентов непосредственно перед введением, постоянно во время введения, каждые 15 мин в течение последующих 2 ч, каждые 30 мин в течение последующих 4 ч и однократно в течение следующих 6 ч с целью выявления потенциальных НЯ и оценки функционального состояния.

Все НЯ, зарегистрированные в течение 12 мес наблюдения, классифицировали при помощи общей системы критериев нежелательных явлений (СТСАЕ v.5.0)

и обобщили в соответствии с тяжестью и потенциальной связью НЯ с проводимой клеточной терапией. В соответствии с системой СТСАЕ по тяжести состояния все НЯ разделили на 5 категорий (grade 1–5): легкие, умеренные, тяжелые, опасные для жизни и летальные. Другой параметр – потенциальная связь между клеточной терапией и выявленными НЯ, имеющая четыре уровня, включая определенно не связанные (А), возможно связанные (В), вероятно связанные (С) и определенно связанные с клеточной терапией (D). Окончательный анализ НЯ провели два исследователя независимо друг от друга.

Дополнительная оценка безопасности включала определение уровня иммунизации пациентов к введенным образцам клеток ППКЧ (реакция Кумбса). Такая оценка была выполнена для 5 пациентов во время заключительного визита (через 12 мес после получения травмы). Кроме того, на протяжении всего наблюдательного периода (12 мес) тщательно контролировали возможные клинические проявления РТПХ.

#### 2. Первичная оценка эффективности

В период стационарного лечения каждому пациенту ежедневно проводили общее физикальное и неврологическое обследование. После выписки, во время контрольных визитов совместное обследование проводили два исследователя. В 1-й части исследования основными оцениваемыми параметрами служили двигательная функция нижних конечностей и уровень неврологического дефицита (ASIA), включающий 5 степеней выраженности (ASIA А – наиболее грубый дефицит, ASIA Е – отсутствие неврологического дефицита). Мышечную силу оценивали в 5 ключевых группах мышц верхних и нижних конечностей по 5-балльной шкале (0 баллов – парез, 5 баллов – норма). Оценивали суммарный результат по верхним (upper extremities motor scale, UEMS), нижним конечностям (lower extremities motor scale, LEMS – шкала моторной функции нижних конечностей с максимумом 50 баллов в 5 ключевых группах мышц нижних конечностей), а также суммарный показатель. В связи с тем, что опытная группа пациентов была неоднородна по уровням травмы (травма шейного отдела позвоночника и неврологический дефицит в верхних конечностях; травма грудного и верхнепоясничного отделов позвоночника без дефицита в верхних конечностях и пр.), в дальнейшем анализе первичной эффективности учитывали только показатель LEMS. Первичную оценку уровня неврологического дефицита проводили всем пациентам при поступлении в стационар. В исследовании участвовали только пациенты с уровнем неврологического дефицита А или В по шкале ASIA (ключевой показатель – отсутствие двигательных функций ниже уровня травмы). В дальнейшем оценку двигательной функции и динамики неврологического дефицита проводили ежедневно на этапе стационарного лечения

и во время контрольных визитов после выписки из стационара.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика участников исследования

В 1-ю часть исследования SUBSCI I/IIa были включены 10 взрослых пациентов, из них 9 мужчин. Средний возраст составил 41,9 года (25–66 лет), средний вес – 86,4 (58–122) кг. Три пациента включены в исследование с января 2015 г. по сентябрь 2015 г., остальные – с января 2016 г. по февраль 2017 г. У всех пациентов диагностирован УСМ на шейном ( $n = 4$ ), грудном ( $n = 4$ ) или верхнепоясничном ( $n = 2$ ) уровнях. Уровень неврологического дефицита соответствовал ASIA A ( $n = 6$ ) или ASIA B ( $n = 4$ ). Исходный уровень LEMS во всех случаях оценен в 0 баллов. Самообслуживание у всех пациентов не было нарушено до момента получения ТСМ. Имелись сопутствующие заболевания, усугубляющие тяжесть течения травматического процесса: анкилозирующий спондилит ( $n = 1$ ) и дегенеративный стеноз позвоночного канала на шейном уровне ( $n = 1$ ). Причины травмы: падение с высоты ( $n = 6$ ), спортивная ( $n = 2$ ), при нырянии ( $n = 1$ ) и мотоциклетная травма ( $n = 1$ ). Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 2, исходные индивидуальные характеристики – в табл. 3.

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В половине случаев ( $n = 5$ ) 1-й этап хирургического лечения был единственным (первичная хирургическая декомпрессия и стабилизация поврежденных сегментов позвоночного столба), в других ( $n = 5$ ) требовалось проведение 2-го этапа хирургического лечения, которое выполняли в отсроченном периоде: через 1–3 мес с момента получения травмы.

Интраоперационная кровопотеря и продолжительность операций были сопоставимы в подгруппах пациентов с ТСМ как на шейном уровне ( $75 \pm 30$  мл), так и на грудном/верхнепоясничном ( $920 \pm 240$  мл) уровнях и не влияли на послеоперационный уровень неврологического дефицита: у пациентов наблюдались одинаковые исходные и послеоперационные уровни по шкалам LEMS и ASIA. Всех больных оперировали сравнимые по опыту нейрохирурги. Все пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 1–9 сут после операции. Первое введение клеток ППКЧ проводили на следующий после хирургического вмешательства день.

**Первый этап хирургического лечения.** Проведен в течение 12–72 ч с момента получения травмы, всем пациентам выполнены:

- передняя декомпрессия, вправление вывиха (при наличии), корпорэктомия (при наличии), дискэктомия и передний межтеловой шейный спондилодез пластиной и винтами – в случаях ТСМ на шейном уровне;

**Таблица 2.** Исходные характеристики включенных в исследование пациентов и введенных аллогенных образцов клеток пуповинно-плацентарной крови человека

Table 2. Baseline characteristics of patients included in the study as well as characteristics of administrated allogeneic human umbilical cord blood cells samples

Характеристика Characteristics	Значение Value
<b>Пациенты Patients</b>	
Пол, $n$ (%): Gender, $n$ (%): мужчины male женщины female	9 (90,0) 1 (10,0)
Возраст: среднее значение (средний диапазон), лет Mean age (average range), years old	41,9 (25–66)
Вес: среднее значение (средний диапазон), кг Mean weight (average range), kg	86,4 (58–122)
<b>Уровень неврологического дефицита по шкале ASIA, <math>n</math> (%) Severity of neurological deficit according to ASIA scale, <math>n</math> (%)</b>	
ASIA A	6 (60,0)
ASIA B	4 (40,0)
ASIA C	0
ASIA D	0
ASIA E	0
<b>Характеристики клеток ППКЧ, диапазон показателей Characteristics of cells HUCBCs, values range</b>	
TNCC за 4 инфузии, ( $\times 10^9$ ) TNCC for 4 infusions, ( $\times 10^9$ )	1,2 (1,04–1,39)
TNCC за 1 инфузию, ( $\times 10^6$ ) TNCC for 1 infusion, ( $\times 10^6$ )	299,9 (252,6–378,1)
Введенная клеточная доза, ( $\times 10^7$ ) кл/кг Administered cell dose, ( $\times 10^7$ ) cell/kg	1,48 (0,89–2,14)
Жизнеспособность клеток (тест с трипановым синим), % Cell viability level (trypan blue test), %	96,9 (93,2–99,1)
Введенные жизнеспособные клетки CD34+, ( $\times 10^6$ ) кл/кг Administered viable CD34+ cells, ( $\times 10^6$ ) cell/kg	1,21 (0,73–1,76)
<i>Примечание. TNCC (от англ. total nucleated cell count) – общее число ядросодержащих клеток. См. прим. к табл. 1. Note. TNCC – total number of nucleated cells. See note to Table 1.</i>	

- ламинэктомия, декомпрессия спинного мозга, вправление вывиха (при наличии), винтовая или комбинированная крючково-винтовая фиксация поврежденного сегмента позвоночного столба – в случаях ТСМ на грудном и верхнепоясничном уровнях.

**Второй этап хирургического лечения.** Выполнен во всех случаях в среднем в течение 3 мес после ТСМ (в диапазоне от 3 нед до 3 мес). Для восстановления

полной опороспособности позвоночника половине пациентов ( $n = 5$ ) потребовалось провести:

- дополнительную заднюю винтовую фиксацию в случаях ТСМ шейного отдела позвоночника ( $n = 2$ );
- переднюю торакоскопическую/торакотомическую или ретроперитонеальную дискэктомию/корпорэктомию и межтеловой спондилодез телескопическим протезом тела позвонка в случаях ТСМ грудного и верхнепоясничного отделов позвоночника ( $n = 3$ ).

В табл. 4 представлены индивидуальные параметры хирургического лечения пациентов, включенных в исследование, и подробная информация о типах и уровнях травмы позвоночника и спинного мозга, а также ряд уточняющих характеристик 1-го и 2-го этапов хирургического лечения.

#### ВВЕДЕНИЕ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Все образцы клеток ППКЧ были совместимы по группе крови (система АВ0) и резус-фактору (Rh). Один из критериев исключения из исследования – наличие нарушений со стороны иммунной системы больного, поэтому совместимость по системе HLA не нужно было учитывать. Все пациенты получили по 4 курса инфузии клеток ППКЧ с TNCC =  $1,48 \times 10^7$  ( $(0,89–2,14) \times 10^7$ ), кроме одного пациента (№ 5), умершего на 16-е сутки с момента травмы в результате подтвержденного эпизода ТЭЛА. Данный пациент был исключен из дальнейшего анализа эффективности

клеточной терапии. Однако, учитывая 2 проведенные инфузии клеточного препарата, больной был включен в анализ безопасности. Общие характеристики введенных образцов клеток ППКЧ представлены в табл. 2, а индивидуальные характеристики каждого образца, введенного пациенту, – в табл. 3. Все пациенты получили сопоставимое общее число клеток, относительно равномерно разделенных на 4 введения – в среднем  $1,2 \times 10^9$  (диапазон  $(1,04–1,39) \times 10^9$ ). Каждый введенный образец содержал общее число мононуклеарных клеток  $(252,6–378,1) \times 10^6$  (медиана –  $299,9 \times 10^6$ ). Среднее число введенных жизнеспособных CD34+ клеток составило  $1,21 \times 10^6$  (диапазон  $(0,73–1,76) \times 10^6$ ). Уровень жизнеспособности клеток как на этапе хранения, так и после разморозки во всех использованных образцах превышал 92 %: в среднем 96,9 (93,2–99,1) %.

#### ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ СИСТЕМНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

По результатам анализа в течение обсервационного периода (12 мес) было выявлено 419 НЯ у 10 пациентов; среднее значение на каждого пациента – 34,6 (14–72) НЯ.

Все НЯ, зарегистрированные в течение 12 мес наблюдения, классифицировали по критериям СТСАЕ (v. 5.0), в соответствии с тяжестью НЯ, а также с потенциальной связью НЯ с проводимой клеточной терапией (рис. 1 и 2, табл. 5).

Отметим обратную зависимость числа и степени НЯ, т. е. тяжелых НЯ было зарегистрировано меньше:

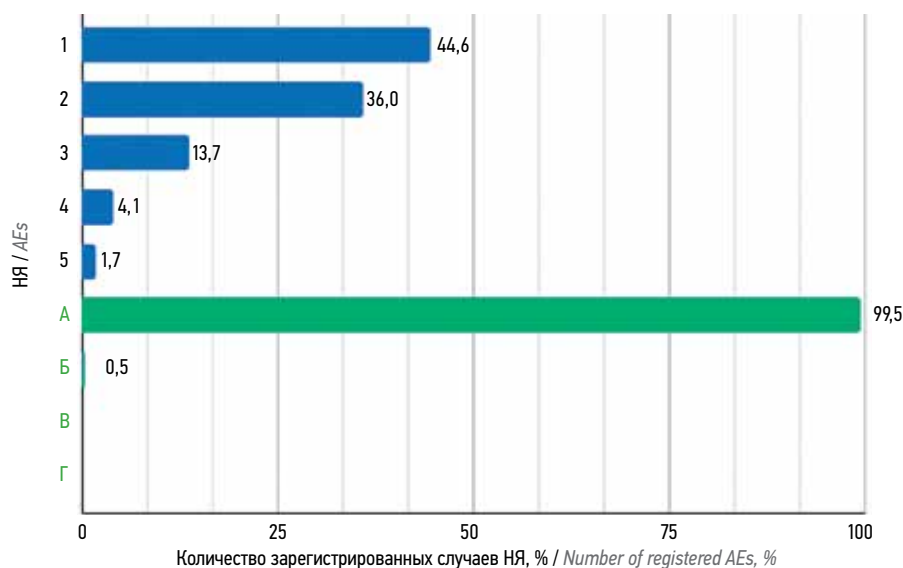


Рис. 1. Сводная информация о зарегистрированных нежелательных явлениях (НЯ) у 10 пациентов. Представлены зависимости НЯ от степени их тяжести и проводимой терапии клетками пуповинно-плацентарной крови человека. Степени тяжести НЯ: 1 – легкие; 2 – средней тяжести; 3 – тяжелые; 4 – опасные для жизни; 5 – летальные. Уровни связи между клеточной терапией и выявленными НЯ: А – определенно не связанные с клеточной терапией; В – возможно связанные; С – вероятно связанные; D – определенно связанные

Fig. 1. Summary of adverse events (AE) reported in 10 patients. The dependence of AE on their severity and the therapy with human umbilical cord blood cells is presented. AE severity levels: 1 – mild; 2 – moderate; 3 – severe; 4 – life-threatening; 5 – fatal. Levels of association between cell therapy and identified AE: A – definitely not related to cell therapy; B – possibly related; C – probably related; D – definitely related

**Таблица 3.** Индивидуальные характеристики включенных в исследование пациентов, образцов клеток пуповинно-плацентарной крови человека и методов хирургического лечения  
**Table 3.** Individual characteristics of the included patients, human umbilical cord blood cells samples and surgical treatment methods

Пациент (№) Patient (No.)	Возраст, лет Age, years old	Пол Gender	Вес при поступлении, кг Weight at admission, kg	Тип ПСМТ (классификация AO Spine) Type of Spine Injury (AO Spine classification)	Механизм травмы Cause of injury	Уровень неврологического дефицита при поступлении (по шкале ASIA) Neurological deficit severity at admission (ASIA scale)	Инфузия TNCC, ( $\times 10^9$ ) TNCC infusion, ( $\times 10^9$ )	Введенная клеточная доза, ( $\times 10^7$ ) кл./кг Administered cell dose, ( $\times 10^7$ ) cell/kg	Число инфузий Number of infusions	День выполнения оперативного вмешательства* Day of surgery*	День 1-го введения клеточек ШПКЧ* Day of first HUCBCs administration*
1	43	М M	122	Перелом Th6 (A4) Th6 fracture (A4)	Падение с высоты 3,5 м Fall from a height 3.5 m	A	1,09	0,89	4	0	2
2	51	М M	91	Вывих C7 (C), перелом Th1 (A3) C7 dislocation (C), Th1 fracture (A3)	Падение с высоты 1 м (сопутствующий анкилозирующий спондилит) Fall from a height 1 m (concomitant ankylosing spondylitis)	B	1,20	1,32	4	1	2
3	65	М M	112	Переломы Th12, L1 (A4) Fractures of Th12, L1 (A4)	Падение с высоты 3 м Fall from a height 3 m	A	1,18	1,06	4	2	3
4	29	М M	74	Двусторонний вывих C4 (C), травматическая грыжа C4–C5 Bilateral C4 dislocation (C), traumatic C4–C5 hernia	Спортивная травма (борьба) + алкогольная интоксикация Sport injury (wrestling) + alcoholic intoxication	B	1,39	1,88	4	0	2
5	34	М M	92	Переломовывих Th5 (C), перелом Th6 (A3) Th5 fracture – dislocation (C), Th6 fracture (A3)	Авария на мотоцикле Motorcycle accident	A	0,69	0,75	2	2	3
6	28	Ж F	65	Двусторонний вывих Th11 (C), перелом Th12 (A1) Bilateral Th11 (C), Th12 fracture (A1)	Спортивная травма (прыжок на батуте) Sport injury (trampoline tumbling)	A	1,15	1,77	4	1	2
7	28	М M	75	Переломовывих C5 (C), перелом C6 (A4) C5 fracture – dislocation (C), C6 fracture (A4)	Травма при нырянии Diving	A	1,23	1,64	4	1	3

Окончание табл. 3  
End of table 3

Пациент (№) Patient (No.)	Возраст, лет Age, years old	Пол Gender	Вес при поступлении, кг Weight at admission, kg	Тип ПСМТ (классификация АО Spine) Type of Spine Injury (AO Spine classification)	Механизм травмы Cause of injury	Уровень неврологического дефицита при поступлении (по шкале ASIA) Neurological deficit severity at admission (ASIA scale)	Инфузия TNCC, (× 10 <sup>9</sup> ) TNCC infusion, (× 10 <sup>9</sup> )	Введенная клеточная доза, (× 10 <sup>7</sup> ) кл/кг Administered cell dose, (× 10 <sup>7</sup> ) cell/kg	Число инфузий Number of infusions	День выполнения оперативного вмешательства Day of surgery*	День 1-го введения клеточек ППКЧ* Day of first HUCBCs administration*
8	25	M M	58	Переломы L1, L2 (A4) Fractures of L1, L2 (A4)	Падение с высоты 15 м Fall from a height 15 m	B	1,24	2,14	4	2	3
9	66	M M	86	Переломы Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4) Fractures of Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4)	Падение с высоты 4 м Fall from a height 4 m	A	1,04	1,21	4	2	3
10	50	M M	89	Вывих C5 (C), разрыв диска C5–C6 C5 dislocation (C), ruptured C5–C6 disc	Падение с высоты 3 м (сопутствующий дегенеративный стеноз на уровне C4–C7) Fall from a height 3 m (concomitant degenerative stenosis of the vertebral canal at the C4–C7 level)	B	1,28	1,44	4	1	3

**Примечание.** Ж – женщины; М – мужчины. См. прим. к табл. 1, 2.

\*Сутки с момента получения ТСМ.

Note. F – female, M – male. See note to Tables 1, 2.

\* Day from the SCI.

**Таблица 4.** Индивидуальные характеристики включенных в исследование пациентов и хирургического лечения (1-й и 2-й этапы)

**Table 4.** Individual characteristics of patients included in the study as well as surgical treatment (stages 1 and 2)

Пациент (№) Patient (No.)	Тип ПСМТ (классификация АО Spine) Type of SI (AO Spine classification)	Этапы оперативного вмешательства Stages of surgical treatment	
		1	2
1	Перелом Th6 (A4) Th6 fracture (A4)	Ламинэктомия Th5, комбинированная винтово-крючковая фиксация Th4–Th5–Th7–Th8 Th5 laminectomy, combined hook-screw fixation of Th4–Th5–Th7–Th8	–
2	Вывих C7 (C), перелом Th1 (A3) C7 dislocation (C), Th1 fracture (A3)	Дискэктомия C7–Th1, спондилодез пластиной C7–Th1 Discectomy C7–Th1, C7–Th1 fusion by plate	Фиксация крючками C6–Th1 Posterior screw fixation C6–Th1
3	Переломы Th12, L1 (A4) Fractures of Th12, L1 (A4)	Ламинэктомия Th12, L1, винтовая фиксация Th10–Th11–L2–L3 Th12 laminectomy, L1, screw fixation of Th10–Th11–L2–L3	Торакоскопическая дискэктомия Th11–Th12, Th12–L1, L1–L2, межтеловой спондилодез кейджами Thoracoscopic discectomy of Th11–Th12, Th12–L1, L1–L2, interbody fusion by cage
4	Двусторонний вывих C4 (C), травматическая грыжа C4–C5 Bilateral C4 dislocation (C), traumatic C4–C5 hernia	Вправление вывиха, дискэктомия C4–C5, спондилодез пластиной C4–C5 Reduction of dislocation, C4–C5 discectomy, C4–C5 fusion by plate	–
5	Переломовывих Th5 (C), перелом Th6 (A3) Th5 fracture – dislocation (C), Th6 fracture (A3)	Комбинированная винтово-крючковая фиксация Th4–Th5–Th7–Th8–Th9 Combined hook-screw fixation of Th4–Th5–Th7–Th8–Th9	–
6	Двусторонний вывих Th11 (C), перелом Th12 (A1) Bilateral Th11 (C), Th12 fracture (A1)	Вправление вывиха, ламинэктомия Th11–Th12, винтовая фиксация Th10–Th11–Th12–L1 Reduction of dislocation, laminectomy Th11–Th12, screw fixation Th10–Th11–Th12–L1	Торакоскопическая дискэктомия Th11–Th12, межтеловой спондилодез Th11–Th12 кейджем Thoracoscopic discectomy of Th11–Th12, interbody fusion of Th11–Th12 by cage
7	Переломовывих C5 (C), перелом C6 (A4) C5 fracture – dislocation (C), C6 fracture (A4)	1. Корпорэктомия C6, спондилодез пластиной C5–C7. 1. Corpectomy C6, C5–C7 fusion by plate. 2. Ревизия, дискэктомия C7–Th1, замена пластины C5–Th1 2. Revision, discectomy C7–Th1, plate replacement C5–Th1	–
8	Переломы L1, L2 (A4) Fractures of L1, L2 (A4)	Ламинэктомия L1, L2, винтовая фиксация Th11–Th12–L3–L4 Laminectomy of L1 and L2, screw fixation Th11–Th12–L3–L4	Торакоскопическая корпорэктомия L1, L2, межтеловой спондилодез Th12–L3 протезом тела позвонка Thoracoscopic corpectomy of L1, L2, interbody fusion of Th12–L3 by vertebral body prosthesis
9	Переломы Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4) Fractures of Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4)	1. Ламинэктомия Th3, Th4, комбинированная крючко-винтовая фиксация Th1–Th2–Th4–Th5–Th6. 1. Laminectomy Th3, Th4, combined hook-screw fixation of Th1–Th2–Th4–Th5–Th6. 2. Ревизия и дренирование раны 2. Revision and wound drainage	–
10	Вывих C5 (C), разрыв диска C5–C6 C5 dislocation (C), ruptured C5–C6 disc	Корпорэктомия C5–C6, спондилодез пластиной C4–C7 Corpectomy C5–C6, C4–C7 fusion by plate	Винтовая фиксация C4–C5–C6–C7 за боковые массы Screw fixation of C4–C5–C6–C7 by lateral masses

**Примечание.** ПСМТ – позвоночно-спинномозговая травма. (–) – 2-й этап не потребовался. См. прим. к табл. 1, 2.

**Note.** SI – spinal injury. (–) stage 2 was not required. See notes to Tables 1, 2.

легких – 187; средней степени тяжести – 151; тяжелых – 57; опасных для жизни – 17; критических (летальных) – 7.

В подавляющем большинстве случаев НЯ оказались или следствием ТСМ, или сопутствующими патологиями, выявленными у пациентов после выписки. Частота встречаемости зарегистрированных НЯ у 10 пациентов: желудочно-кишечные расстройства –

87 (20,8 %); расстройства нервной системы – 50 (11,9 %); отклонения лабораторных показателей – 49 (11,7 %); инфекции и инвазии – 45 (10,7 %); общие расстройства – 31 (7,4 %); расстройства системы крови – 30 (7,2 %); метаболические нарушения и нарушения питания – 28 (6,7 %); сосудистые нарушения – 17 (4,1 %); нарушения функции почек и мочевыводящих путей – 15 (3,6 %). Частота встречаемости иных НЯ составила



Рис. 2. Частота нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных у 10 пациентов, включенных в исследование SUBSCI, в течение 12 мес наблюдения (классификация СТСАЕ, в. 5.0). кППКЧ – клетки пуповинно-плацентарной крови человека

Fig. 2. Frequency of adverse events (AEs) reported in 10 patients included in the SUBSCI study during 12 months of follow-up (CTCAE classification, v. 5.0). HUCBCs – human umbilical cord blood cells

**Таблица 5.** Список зарегистрированных у пациентов ( $n = 10$ ) всех нежелательных явлений (419), классифицированных по критериям СТСАЕ (v. 5.0) и разделенных по тяжести на 5 степенейTable 5. List of all adverse events (419) reported in patients ( $n = 10$ ), classified according to CTCAE (v. 5.0) criteria and divided by severity into 5 degrees

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
<b>Расстройства кровеносной и лимфатической системы</b> Blood and lymphatic systems disorders							
Анемия Anemia	7	5	3	4	—	19	7
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови Disseminated intravascular blood coagulation	—	1	—	—	—	1	1
Другие: лейкоцитоз менее 100 000/мм <sup>3</sup> Others: leucocytosis less than 100,000/mm <sup>3</sup>	8	2	—	—	—	10	10
<b>Всего</b> Total	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>—</b>	<b>30</b>	<b>*</b>
<b>Сердечно-сосудистые расстройства</b> Cardiovascular disorders							
Асистолия Asystole	—	—	—	—	1	1	1
Атриовентрикулярная блокада 1-й степени Auriculoventricular block 1 grade	1	—	—	—	—	1	1
Расстройства проведения Disorders of heart conduction	—	1	—	—	—	1	1
Дисфункция правого желудочка Right ventricular dysfunction	—	—	—	—	1	1	1
Синусовая тахикардия Sinoventricular tachycardia	2	1	—	—	—	3	3
<b>Всего</b> Total	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>*</b>
<b>Расстройства слухового анализатора</b> Acoustic analyzer disorders							
Снижение слуха Hearing loss	1	1	—	—	—	2	2
Воспаление среднего уха Otitis media	—	2	—	—	—	2	1
Вестибулярные расстройства Vestibular disturbance	—	1	—	—	—	1	1
<b>Всего</b> Total	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>5</b>	<b>*</b>
<b>Эндокринные расстройства</b> Endocrine disorders							
Синдром Кушинга Cushing syndrome	1	—	—	—	—	1	1
<b>Всего</b> Total	<b>1</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Расстройства зрительного анализатора</b> Visual analyzer disorders							
Катаракта Cataract	—	—	1	—	—	1	1
Глазная боль Eye pain	1	—	—	—	—	1	1

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Кератит Keratitis	2	–	–	–	–	2	1
Ретинопатия Retinopathy	–	1	–	–	–	1	1
Снижение зрения Visual impairment	–	3	1	–	–	4	4
<b>Всего</b> Total	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>9</b>	<b>*</b>
<b>Желудочно-кишечные расстройства</b> Gastrointestinal disorders							
Боль в животе Abdominal pain	2	–	1	–	–	3	3
Анальное кровотечение Anal bleeding	–	1	–	–	–	1	1
Вздутие живота Abdominal distention	4	2	–	–	–	6	4
Колит Colitis	–	1	–	–	–	1	1
Запор Constipation	6	3	2	–	–	11	6
Диарея Diarrhea	7	4	1	–	–	12	8
Сухость во рту Dry mouth	1	1	–	–	–	2	2
Язва двенадцатиперстной кишки Duodenal ulcer	–	1	–	–	–	1	1
Диспепсия Dyspepsia	4	–	–	–	–	4	2
Недержание кала Faecal incontinence	2	6	–	–	–	8	8
Метеоризм Gaseous distention	3	4	–	–	–	7	7
Язва желудка Stomach ulcer	–	1	–	–	–	1	1
Гастрит Gastritis	8	2	–	–	–	10	8
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Gastroesophageal reflux disease	3	1	–	–	–	4	2
Гастропарез Gastroparesis	2	–	–	–	–	2	2
Геморроидальное кровотечение Hemorrhoidal bleeding	2	–	–	–	–	2	2
Геморрой Haemorrhoids	–	1	–	–	–	1	1
Тошнота Nausea	1	–	–	–	–	1	1

Продолжение табл. 5

Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Панкреатит Pancreatitis	–	1	–	–	–	1	1
Пародонтоз Paradontosis	2	–	–	–	–	2	2
Зубная боль Tooth ache	3	1	–	–	–	4	3
Рвота Vomiting	2	1	–	–	–	3	3
<b>Всего</b> Total	<b>52</b>	<b>31</b>	<b>4</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>87</b>	<b>*</b>
<b>Общие расстройства и осложнения в месте введения</b> General disorders, complications on site of injection							
Озноб Chills	1	1	–	–	–	2	2
Усталость Fatigue	3	–	–	–	–	3	3
Лихорадка Fever	8	1	–	–	–	9	6
Симптомы ОРВИ ARI symptoms	2	3	1	–	–	6	6
Боль Pain	4	4	1	–	–	9	9
Другое: транзиторная гипертермия менее 38 °С после введения клеточного концентрата Other: transient hyperthermia less than 38 °C after administration of cell concentrate	2	–	–	–	–	2	2
<b>Всего</b> Total	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>31</b>	<b>*</b>
<b>Гепатобилиарные расстройства</b> Hepatobiliary disorders							
Холецистит Cholecystitis	–	1	–	–	–	1	1
<b>Всего</b> Total	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Инфекции и инвазии</b> Infections and infestations							
Аппендицит Appendicitis	–	–	1	–	–	1	1
Инфекции мочевого пузыря Bladder infections	–	5	2	–	–	7	5
Инфекции бронхов Bronchial infections	–	2	1	–	–	3	3
Катетер-ассоциированные инфекции Catheter-associated infections	–	1	–	–	–	1	1
Конъюнктивит Conjunctivitis	1	–	–	–	–	1	1
Имплант-ассоциированные инфекции Implant-associated infections	–	–	–	1	–	1	1

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Инфекции почек Kidney infections	–	2	1	–	–	3	1
Ларингит Laryngitis	–	1	–	–	–	1	1
Инфекции легких Lung infections	–	–	2	–	–	2	2
Средний отит Otitis media	–	2	–	–	–	2	1
Инфекции полового члена Penile infections	1	–	–	–	–	1	1
Фарингит Pharyngitis	–	1	–	–	–	1	1
Инфекции слюнных желез Salivary gland infections	–	1	–	–	–	1	1
Синусит Sinusitis	–	–	1	–	–	1	1
Инфекции мягких тканей Soft tissue infections	–	–	–	1	–	1	1
Уретральные инфекции Urethral infections	–	3	2	–	–	5	4
Инфекции мочевыводящих путей Urinary tract infections	–	8	4	–	–	12	5
Прочее: гнойное воспаление, связанное с имплантатом Other: implant-associated suppurative inflammation	–	–	–	1	–	1	1
<b>Всего</b> Total	<b>2</b>	<b>26</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>–</b>	<b>45</b>	<b>*</b>
<b>Травмы, отравления и осложнения манипуляций</b> Trauma, intoxication and complications of manipulations							
Интраоперационное кровотечение Intraoperative bleeding	–	–	1	–	–	1	1
Серома Seroma	1	–	–	–	–	1	1
Осложнения со стороны раны Wound complications	1	1	–	–	–	2	2
Диастаз краев раны Diastasis of wound edges	–	1	–	–	–	1	1
<b>Всего</b> Total	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>5</b>	<b>*</b>
<b>Изменения лабораторных данных</b> Laboratory abnormalities							
Повышение АЧТВ Increased APTT	6	4	–	–	–	10	10
Повышение АЛТ Increased ALT	4	1	–	–	–	5	4
Повышение щелочной фосфатазы Increased alkaline phosphatase	1	–	–	–	–	1	1

Продолжение табл. 5

Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Повышение АСТ Increased AST	3	1	–	–	–	4	4
Повышение общего билирубина Increased total bilirubin	1	–	–	–	–	1	1
Повышение тропонина (Т) Increased troponin (T)	–	–	1	–	–	1	1
Повышение КФК Increased CPK	–	–	1	–	–	1	1
Повышение креатинина Increased creatinine	2	1	–	–	–	3	3
Снижение фибриногена Decreased fibrinogen	2	–	–	–	–	2	2
Повышение МНО Increased INR	4	–	1	–	–	5	5
Снижение количества тромбоцитов Decreased platelet count	1	1	1	–	–	3	3
Повышение сывороточной амилазы Increased serum amylase	1	–	–	–	–	1	1
Потеря веса Weight loss	2	2	6	–	–	10	10
Другое: повышение уровня Д-димера Other: increased D-dimer	–	1	1	–	–	2	2
<b>Всего</b> Total	<b>27</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>49</b>	<b>*</b>
<b>Расстройства метаболизма и пищевые расстройства</b> Metabolic and nutritional disorders							
Ацидоз Acidosis	2	–	1	–	1	4	4
Дегидратация Dehydration	1	2	–	–	–	3	3
Гипергликемия Hyperglycemia	4	–	1	–	–	5	5
Гиперкалиемия Hyperkalemia	1	–	–	–	–	1	1
Гиперлипидемия Hyperlipidemia	2	–	–	–	–	2	2
Гипернатриемия Hypernatremia	2	–	–	–	1	3	3
Гипоальбуминемия Hypoalbuminemia	5	2	1	–	–	8	8
Гипокальциемия Hypocalcemia	2	–	–	–	–	2	2
<b>Всего</b> Total	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>–</b>	<b>2</b>	<b>28</b>	<b>*</b>
<b>Мышечно-скелетные и соединительнотканнные нарушения</b> Musculoskeletal and connective-tissue disorder							
Мышечные спазмы Muscle spasms	4	1	1	–	–	6	6

Продолжение табл. 5  
Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Миалгия Myalgia	1	2	2	–	–	5	5
Остеопороз Osteoporosis	3	1	–	–	–	4	4
Боль в конечностях Pain in extremities	3	2	2	–	–	7	7
Сколиоз Scoliosis	1	–	–	–	–	1	1
<b>Всего</b> Total	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>23</b>	<b>*</b>
<b>Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные</b> Neoplasms (benign, malignant and unspecified)							
Другое: хирургически удаленные полипы кишечника Other: surgically removed intestinal polyps	–	1	–	–	–	1	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	–	1	–	–	–	1	*
<b>Расстройства нервной системы</b> Nervous system disorders							
Плечевая плексопатия Brachial plexopathy	–	1	–	–	–	1	1
Истечение ЦСЖ CSF leakage	1	–	–	–	–	1	1
Головная боль Head ache	3	1	–	–	–	4	4
Невралгия Neuralgia	–	1	1	–	–	2	2
Парестезии Paresthesia	1	2	–	–	–	3	3
Припадки Seizures	–	–	–	–	1	1	1
Спастичность Spasticity	4	3	1	–	–	8	8
Компрессия спинного мозга Compression of spinal cord	–	–	–	10	–	10	10
Снижение сухожильных рефлексов Decrease of tendon reflexes	2	8	–	–	–	10	10
Другое: нижняя параплегия вследствие ТСМ Other: lower paraplegia as a consequence of SCI	–	10	–	–	–	10	10
<b>Всего</b> Total	<b>11</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>50</b>	<b>*</b>
<b>Психические расстройства</b> Psychiatric disorders							
Тревожность Anxiety	1	–	–	–	–	1	1
Депрессия Depression	3	–	1	–	–	4	4

Продолжение табл. 5

Continuation of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Эйфория Euphory	–	1	–	–	–	1	1
<b>Всего</b> Total	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	–	–	<b>6</b>	<b>*</b>
<b>Нарушения функции почек и мочевыводящих путей</b> Renal and urinary tract disorders							
Глюкозурия Glycosuria	2	–	–	–	–	2	2
Гематурия Hematuria	1	1	–	–	–	2	2
Протеинурия Proteinuria	4	1	–	–	–	5	5
Почечные камни Kidney stones	–	1	–	–	–	1	1
Недержание мочи Incontinence of urine	2	3	–	–	–	5	5
<b>Всего</b> Total	<b>9</b>	<b>6</b>	–	–	–	<b>15</b>	<b>*</b>
<b>Расстройства репродуктивной системы и молочных желез</b> Disorders of reproductive system and mammary glands							
Эректильная дисфункция Erectile dysfunction	–	–	4	–	–	4	4
Нерегулярный менструальный цикл Menstrual disorders	–	1	–	–	–	1	1
<b>Всего</b> Total	–	<b>1</b>	<b>4</b>	–	–	<b>5</b>	<b>*</b>
<b>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</b> Respiratory, breast and mediastinal disorders							
Другое: послеоперационный гидроторакс Other: postoperative hydrothorax	–	–	1	–	–	1	1
<b>Всего</b> Total	–	–	<b>1</b>	–	–	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</b> Diseases of the skin and subcutaneous tissue							
Другое: поверхностные пролежни в ягодичной и пяточной областях Other: superficial bed-sores in gluteal and calcaneal areas	–	1	1	–	–	2	2
<b>Всего</b> Total	–	<b>1</b>	<b>1</b>	–	–	<b>2</b>	<b>*</b>
<b>Хирургические и другие медицинские манипуляции</b> Surgical and other medical interventions							
Другое: миграция и/или отторжение импланта Other: migration and/or implant rejection	–	–	1	–	–	1	1
<b>Всего</b> Total	–	–	<b>1</b>	–	–	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Сосудистые расстройства</b> Vascular disorders							
Гематома Hematoma	–	1	1	–	–	2	2

Окончание табл. 5

End of table 5

СТСАЕ (v. 5.0)	Степень Grade					Общее число НЯ Common number of AEs	Число пациентов с НЯ Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Гипертензия Hypertension	1	3	—	—	—	4	4
Гипотензия Hypotension	2	2	—	—	1	5	5
Тромбоэмболические осложнения tromboembolic complications	—	—	—	—	1	1	1
Другое: тромбоз глубоких вен нижних конечностей Other: deep vein thrombosis	3	1	1	—	—	5	5
<b>Всего</b> Total	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>—</b>	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>*</b>
<b>ВСЕГО</b> TOTAL	<b>187</b>	<b>151</b>	<b>57</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>419</b>	<b>*</b>

**Примечание.** АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; КФК – креатинфосфокиназа; МНО – международное нормализованное отношение; НЯ – нежелательные явления; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость. Степени тяжести НЯ: 1 – легкие, 2 – умеренные, 3 – тяжелые, 4 – опасные для жизни, 5 – летальные НЯ; (—) – нет; (\*) – данные соответствующего столбца нельзя суммировать, поскольку некоторые НЯ могли быть зарегистрированы у одного пациента несколько раз в течение 12 мес наблюдения, а значит, число пациентов с НЯ может быть меньше общего числа НЯ. См. прим. к табл. 1.  
**Note.** APTT – activated partial thromboplastin time; CPK – creatine phosphokinase; INR – international normalized ratio; AE – adverse events; ARVI – acute respiratory viral infection; CSF – cerebrospinal fluid. AE severity grades: 1 – mild, 2 – moderate, 3 – severe, 4 – life-threatening, 5 – fatal AE; (—) no; (\*) data in the corresponding column cannot be summed up, since some AEs could be registered in one patient several times during 12 months of observation, which means that the number of patients with AEs could be less than the total number of AEs. See note to Table 1.

Таблица 6. Первичная оценка эффективности клеточной терапии

Table 6. Initial evaluation of the cell therapy effectiveness

Пациент (№) Patient (No.)	Уровень неврологического дефицита (ASIA) Severity of neurological deficit (ASIA)			Разница в тяжести неврологического дефицита между исходным уровнем и через 12 месяцев (ASIA), баллы Difference in the severity of neurological deficit between baseline and in 12 months (ASIA), scores	Моторные функции (LEMS), баллы Motor functions (LEMS), scores	
	исходно baseline	через 6 мес in 6 months	через 12 мес in 12 months		исходно baseline	через 12 мес in 12 months
1	A	C	C	2	0	14
2	B	D	E	3	0	50
3	A	D	D	3	0	39
4	B	D	E	3	0	50
5	A	—	—	—	0	—
6	A	B	B	1	0	0
7	A	C	C	2	0	9
8	B	D	D	2	0	46
9	A	C	C	2	0	26
10	B	D	D	2	0	45
<b>Среднее значение</b> Mean value				<b>2,2</b>	<b>0</b>	<b>31</b>
<b>Диапазон</b> Range				<b>1–3</b>	<b>0–0</b>	<b>0–50</b>

**Примечание.** См. прим. к табл. 1.  
**Note.** See notes to Table 1.

менее 3 %. Диаграмма, отражающая распределение зарегистрированных НЯ по группам, представлена на рис. 2.

**Нежелательные явления 4-й степени тяжести (опасные для жизни).** Выявлено 17 таких НЯ, в том числе 4 случая анемии (тяжелой степени,  $Hb < 60$  г/л), развившихся у 3 пациентов после хирургического вмешательства и у 1 – после перенесенной ТЭЛА. Остальные НЯ 4-й степени включали случаи имплант-ассоциированного воспаления ( $n = 2$ ) и инфицирования мягких тканей в области операции ( $n = 1$ ), связанные с послеоперационной ликвореей. В обоих случаях были проведены ревизионные оперативные вмешательства и терапия антибиотиками широкого спектра действия (и их комбинациями). Неврологические осложнения 4-й степени: 10 случаев нижней параплегии, которые, очевидно, были связаны с ТСМ.

**Нежелательные явления 5-й степени тяжести (летальные).** Все такие НЯ были зарегистрированы у 1 пациента, скончавшегося на 16-е сутки после травмы вследствие массивной ТЭЛА на фоне флотирующего тромбоза вен нижних конечностей. Причина смерти была подтверждена данными судебно-медицинской экспертизы. Данный пациент не был включен в дальнейший анализ эффективности клеточной терапии. Подробный список выявленных НЯ представлен в табл. 5.

**Потенциальная связь нежелательных явлений с проводимой клеточной терапией.** По данным анализа всех 419 НЯ у 10 пациентов в течение наблюдательного периода (12 мес) определенно связанных и вероятно связанных с клеточной терапией НЯ не выявлено. Два НЯ отнесены к группе «возможно связанных»: в обоих случаях это была кратковременная субфебрильная гипертермия ( $< 38$  °С) в течение 3 ч после введения клеток ППКЧ. Для купирования гипертермии введение дополнительных лекарственных средств или иные вмешательства не потребовались. Остальные 417 НЯ отнесены к группе «определенно не связанных с проводимой клеточной терапией». Подробная информация о структуре взаимосвязи выявленных НЯ с проводимой клеточной терапией представлена на рис. 1 и в табл. 5.

В ходе анализа потенциальных проявлений РТПХ в течение всего наблюдательного периода не было выявлено ни одного случая. Учитывали общие симптомы РТПХ, кожные реакции, проявления со стороны печеночной системы и органов пищеварения. В конце наблюдательного периода для 5 пациентов была проведена непрямая реакция Кумбса с введенными образцами клеток для исключения наличия эффекта иммунизации. Во всех 5 случаях результат был отрицательным, что подтверждает иммунологическую наивность моноклеарных клеток ППКЧ и отсутствие у всех обследованных пациентов иммунизации к введенным образцам.

## ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Оценивали два взаимосвязанных параметра: уровень неврологического дефицита (ASIA) и двигательную функцию нижних конечностей (LEMS). Исходно все включенные в исследование пациенты имели уровень дефицита ASIA А или В и 0 баллов по шкале LEMS.

**Уровень неврологического дефицита.** Анализ проводили у 9 пациентов, так как 1 пациент был исключен из анализа эффективности после эпизода ТЭЛА. Все больные продемонстрировали хороший ответ на клеточную терапию, за исключением одной пациентки. У большинства пациентов ( $n = 5$  (56 %)) отмечено повышение показателя ASIA на 2 балла: с уровня ASIA А до С ( $n = 3$  (30 %)) либо с уровня ASIA В до D ( $n = 2$  (22 %)). У некоторых пациентов ( $n = 3$  (30 %)) отмечено увеличение показателя ASIA на 3 балла: с уровня ASIA В до E ( $n = 2$  (22 %)) либо с уровня ASIA А до D ( $n = 1$  (11 %)). У пациентки с полным сцепившимся вывихом позвонка Th11 показатель ASIA достиг уровня В (исходный уровень – ASIA А); у нее зафиксировано частичное восстановление глубокой чувствительности. Однако восстановления двигательной функции не произошло. После окончания наблюдательного периода (12 мес) у данной пациентки выявлен дальнейший регресс неврологического дефицита до уровня ASIA С (через 2 года 4 месяца после ТСМ): появились движения в нижних конечностях с силой мышц до 1–2 баллов, что, однако, не повлияло на возможность вертикализации и самостоятельного передвижения. Тем не менее мы не учитывали этот результат в нашем анализе, поскольку эти симптомы проявились после наблюдательного периода. Средний уровень регресса неврологического дефицита по шкале ASIA – 2,2 балла (диапазон составил 1–3 балла).

**Динамика восстановления двигательной функции в конечностях.** У 6 (67 %) пациентов показатель по шкале LEMS через 12 мес превысил 25 баллов. Порог в 25 баллов критически важен для пациентов с ТСМ: это минимальное значение для самостоятельной вертикализации.

У 2 (22 %) пациентов отмечено полное восстановление функций спинного мозга: показатель LEMS достигал 50 баллов (норма), а уровень неврологического дефицита регрессировал до ASIA E (отсутствие дефицита). У 2 других пациентов выявлено частичное восстановление двигательной функции: 14 и 9 баллов по шкале LEMS. У 1 пациентки эффекта клеточной терапии в отношении двигательной функции не было: к концу наблюдательного периода (12 мес после травмы) показатель LEMS составил 0 баллов; через 2 года 4 месяца – 6 баллов. Общий средний уровень LEMS в конце срока наблюдения – 31 балл (диапазон составил 0–50 баллов). Подробное описание неврологического статуса и исходов лечения представлено в табл. 6.

Неврологические исходы лечения пациентов с острым УСМ тяжелой степени после проведения терапии клетками ППКЧ были проанализированы путем сравнения исходных показателей, а также данных через 6 и 12 мес после травмы. Показатель LEMS оценивался по 5-балльной шкале в 5 ключевых группах мышц нижних конечностей. У всех пациентов данный показатель составлял 0 баллов на исходном уровне, что соответствовало уровню ASIA A или B. Исходные значения оценивали при поступлении пациентов и перед первичным оперативным вмешательством. Показатели через 6 мес оценивали в телефонном опросе или во время личных посещений, через 1 год — при личном посещении пациентов по окончании срока наблюдения.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР

Представленное открытое рандомизированное клиническое исследование, фаза I (SUBSCI I) ставило целью оценку безопасности и первичной эффективности клеточной терапии, проведенной 10 взрослым пациентам с УСМ (на шейном/грудном/верхнепоясничном уровне) тяжелой степени в остром периоде и с грубым неврологическим дефицитом (ASIA A или B). Проведено 4 внутривенных введения аллогенных банкированных криоконсервированных моноклеарных клеток ППКЧ, подобранных по группе крови и резус-фактору, но без учета HLA (антигенной совместимости). Средняя доза жизнеспособных моноклеарных клеток ППКЧ составила  $1,48 \times 10^7$  клеток. Первое введение в курсе проводили не позднее 3 сут после получения пациентом травмы.

Точное значение эффективной терапевтической дозы моноклеарных клеток ППКЧ для системной клеточной терапии контузионной ТСМ в остром периоде пока остается не известным. В случае представленного исследования дозы были определены эмпирически, с учетом имеющейся информации о безопасности и эффективности в других зарегистрированных клинических исследованиях [22]. Важно отметить, что общее число ядросодержащих клеток, полученных участниками и разделенных на 4 инфузии, было сопоставимо с однократной дозой, вводимой пациентам в других клинических исследованиях, например в клиническом исследовании D. T. Laskowitz и соавт. [22] однократная инфузия составила  $(0,83-3,34) \times 10^7$  клеток.

Основная задача 1-й фазы исследования — оценка безопасности клеточной терапии. Анализ всех НЯ, выявленных в течение наблюдательного периода (12 мес), продемонстрировал, что системное введение аллогенных банкированных криоконсервированных моноклеарных клеток ППКЧ, подобранных по группе и резус-фактору, но без учета HLA антигенной совместимости, оказалось безопасным и хорошо переносилось всеми включенными в исследование

пациентами. Подавляющее большинство зарегистрированных НЯ относилось к легкой степени тяжести (187 (44,6 %)) и средней тяжести (151 (36,0 %)). Тяжелых НЯ (57 (13,7 %)) и опасных для жизни (17 (4,1 %)) было значительно меньше. У 1 пациента зарегистрировано 7 (1,7 %) НЯ 5-й степени тяжести (из-за перенесенной фатальной массивной ТЭЛА) на фоне флотирующих тромбозов вен нижних конечностей (см. табл. 5). Данные посмертного исследования подтвердили, что причиной смерти послужила ТЭЛА, которая и привела к развитию всех выявленных НЯ 5-й степени. Нежелательные явления 3-й и 4-й степеней включали множественные осложнения и сопутствующую патологию, связанную с ТСМ (желудочно-кишечные и инфекционные осложнения, нарушения обмена веществ, миалгии, мышечно-тонический синдром и пр.), хирургическим лечением (тяжелая анемия вследствие интраоперационной кровопотери) и длительным нахождением в постели (снижение веса, тромбоз вен) (см. табл. 5). Характер связи НЯ с проводимой клеточной терапией: почти все зарегистрированные НЯ (417 (99,5 %)) были «определенно не связаны с клеточной терапией». Только в 2 (0,5 %) случаях выявленные НЯ легкой степени были «возможно, связаны с проводимой клеточной терапией». Оба события представляли собой кратковременную субфебрильную гипертермию (менее 38 °C) в течение 2 ч после введения клеток. В обоих случаях не потребовалось применения лекарственных препаратов, так как гипертермия регрессировала самостоятельно. Очевидно, что у пострадавших с ТСМ нередко наблюдаются различные инфекционные осложнения, приводящие к эпизодам гипертермии. При этом у всех испытуемых не было выявлено признаков РТПХ. По истечении наблюдательного периода нам также удалось провести анализ на наличие иммунных реакций в отношении введенных образцов клеток у 5 пациентов (другие пациенты на момент анализа были недоступны), во всех случаях результат был отрицательным. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что аллогенные клетки ППКЧ безопасны и хорошо переносятся пациентами с ТСМ.

Вопрос о сроках восстановления пациентов после ТСМ или о сроках проведения регенеративной терапии до сих пор вызывает споры в научном сообществе [23]. Доказана значимость раннего проведения хирургической декомпрессии и стабилизации позвоночника у пациентов с ТСМ [7, 8]. Тем не менее до сих пор не определены доказанные оптимальные сроки проведения клеточной терапии. У большинства пациентов с ТСМ наблюдалась наибольшая степень восстановления неврологических функций в течение 6 мес после травмы, при этом самая высокая скорость восстановления наблюдалась в течение первых 3 мес [5]. Как правило, функциональное улучшение могло развиваться в течение 12 мес, в некоторых случаях — дольше.

Это послужило причиной ограничения обсервационного периода одним годом. У всех пациентов, кроме одного, наблюдалась высокая степень восстановления за 12 мес наблюдения, с наибольшей динамикой восстановления двигательных функций в течение первых 6 мес. Более половины (5 из 9) включенных в исследование пациентов достигли максимального уровня восстановления в течение 6 мес после получения ТСМ. В остальных случаях (4 из 9) этот период был несколько дольше — до 9 мес. За период 9–12 мес от момента получения ТСМ никаких существенных изменений в неврологическом статусе пациентов не зафиксировано.

Кроме того, исследование продемонстрировало высокую первичную эффективность клеточной терапии. Открытый дизайн исследования и малое число включенных пациентов не позволяют с высокой степенью достоверности судить о наличии терапевтического эффекта. Однако тенденция к функциональному восстановлению оказалась гораздо выше, чем было описано ранее. Один из самых больших метаанализов крупнейших когортных исследований В.А. Lee и соавт. включал 661 пациента с ТСМ на грудном уровне без клеточной терапии [5]. Авторы показали, что у 84,5 % пациентов с дефицитом ASIA A уровень неврологического дефицита не изменился в течение 12 мес с момента получения травмы, и только у 7,7 % исследуемых зарегистрировано восстановление (на 1 балл до уровня ASIA B) [5]. В то время как в настоящем исследовании (SUBSCI I) у 56 % участников отмечено восстановление на 2 балла по шкале ASIA: у 3 пациентов — от А до С, у 2 — от В до D; у 30 % исследуемых восстановление составило 3 балла: у 1 — от А до D, у 2 — от В до E. По данным В.А. Lee и соавт., только 4,6 % пациентов с ASIA A достигли уровня D, и ни у одного не произошло полного регресса неврологического дефицита (до уровня ASIA E), кроме того, только 2,9 % пациентов с ASIA B полностью восстановились до ASIA E [5]. Можно сделать заключение, что уровень восстановления после клеточной терапии в представленном исследовании SUBSCI I оказался намного выше по сравнению с данными литературы. Особенно важно отметить возможность полного функционального восстановления у пациентов с острой ТСМ и исходной параплегией, которые получали клеточную терапию.

Значительно отличалось и улучшение моторной функции нижних конечностей (по шкале LEMS): в представленном исследовании SUBSCI I после проведенной клеточной терапии зафиксировано улучшение на 50 баллов у 2 пациентов с ASIA B и на 25 (и более) баллов у 6 пациентов с ASIA A; в работе В.А. Lee и соавт. [5] улучшение без проведения клеточной терапии составило 4,1 и 1,5 балла соответственно.

В нашей работе у одной пациентки из опытной группы в течение обсервационного периода восстановление двигательной функции нижних конечностей

не произошло, был отмечен лишь частичный регресс чувствительных нарушений. Спустя 2 года 4 месяца было выявлено некоторое улучшение: восстановление уровня неврологического дефицита до ASIA C и двигательной функции нижних конечностей — до 9 баллов LEMS. Необходимо отметить, что у данной пациентки был тяжелый механизм ТСМ (неудачное выполнение сальто на батуте), что привело к полному двустороннему сцепившемуся вывиху позвонка Th11 и тяжелому разможению спинного мозга. Чувствительность современных аппаратов МРТ не всегда позволяет дифференцировать ушиб и перерыв спинного мозга. Вероятно, неэффективность клеточной терапии у данной пациентки, по сравнению с другими участниками исследования, была вызвана именно отсутствием дифференцировки структуры повреждения спинного мозга, связанной с ограничением возможностей инструментальной диагностики.

Точные механизмы терапевтического воздействия клеток ППКЧ при системном применении еще только предстоит определить, но в описании экспериментов на животных уже было предложено несколько возможных механизмов. В литературе представлены два спорных мнения относительно миграции клеток к месту повреждения. По мнению некоторых авторов, клетки ППКЧ, введенные в системный кровоток, способны мигрировать в область повреждения спинного мозга, где они дифференцируются в нервные клетки и способствуют регенерации поврежденной ткани [24]. Другие авторы полагают, что клетки не способны пройти через гемато-спинальный барьер (даже поврежденный в результате травмы) и реализуют свой терапевтический потенциал путем активации нейротрофических, нейропротекторных и паракринных механизмов. Секретируемые факторы способствуют пластичности поврежденного спинного мозга, защищая поврежденные клетки и аксоны, способствуя выживанию клеток в области, окружающей зону повреждения (напоминающую зону пенумбры — потенциально жизнеспособную зону «ишемической полутени» при ишемическом инсульте), стимулируя синаптогенез, неоваскуляризацию и активацию эндогенных тканеспецифических клеток-предшественников [16].

В любом случае среди доступных в настоящее время клеточных технологий для лечения ТСМ применение большинства типов клеток (таких как эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки) ограничено либо по эффективности, либо по безопасности. Безопасность клеток ППКЧ была доказана во множестве доклинических исследований и ряде клинических исследований при различных патологиях. Более того, эффективность системной клеточной терапии клетками ППКЧ сопоставима с терапией мезенхимальными стволовыми клетками [25], однако клетки ППКЧ не требуют применения в аутологичном формате и, соответственно, предварительного

культивирования. Принимая во внимание доказанную безопасность клеток ППКЧ, их эффективность и многочисленные преимущества по сравнению с другими источниками стволовых клеток, очевидно, что использование их потенциала в лечении пациентов с ТСМ крайне перспективно. Результаты I фазы исследования SUBSCI свидетельствуют о том, что системное применение аллогенных клеток ППКЧ – безопасный, легко выполнимый и эффективный метод лечения контузионной ТСМ в остром периоде. Ограничения проведенного исследования – малая выборка пациентов и открытый дизайн исследования. Наша научная группа продолжает работу и планирует проведение следующей фазы (IIa) рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности системной клеточной терапии у пациентов с УСМ тяжелой степени в остром периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты I фазы представленного клинического исследования SUBSCI позволяют предполагать, что многократное системное введение аллогенных банкированных криоконсервированных мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека, подобранных по группе и резус-фактору, но без учета HLA-антигенной совместимости, взрослым пациентам с ушибом спинного мозга тяжелой степени в остром периоде и грубым неврологическим дефицитом (по шкале ASIA A или B) служит безопасным и легко выполнимым методом лечения. У большинства включенных в исследование пациентов было отмечено значительное улучшение функциональных исходов в течение 12 мес после получения травмы спинного мозга, что также свидетельствует о первичной эффективности представленного метода.

## Литература | References

1. Крылов В.В., Гринь А.А., Тимербаев В.Х. и др. Травма позвоночника и спинного мозга. М.: Принт-Студио, 2014. 420 с. Krylov V.V., Grin A.A., Timerbaev V.Kh. et al. Vertebral trauma and spinal cord injury. Moscow: Print-Studio, 2014. 420 p. (In Russ.).
2. Смирнов В.А., Гринь А.А., Крылов В.В. Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 1. Нейрохирургия 2019;21(2):66–75. DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-66-75  
Smirnov V.A., Grin A.A., Krylov V.V. Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 1. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2019;21(2):66–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-66-75
3. Pickett G.E., Campos-Denitez M., Keller J.L., Duggal N. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in USA and Canada. Spine (Phila Pa 1976) 2006;31(7):799–805. DOI: 10.1097/01.brs.0000207258.80129.03
4. van den Berg M.E., Castellote J.M., Mahillo-Fernandez I., de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: A systematic review. Neuroepidemiology 2010;34(3):184–92. DOI: 10.1159/000279335
5. Lee B.A., Leiby B.E., Marino R.J. Neurological and functional recovery after thoracic spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2016;39(1):67–76. DOI: 10.1179/2045772314Y.0000000280
6. Hawryluk G.W., Rowland J., Kwon B.K., Fehlings M.G. Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing, and planned clinical trials for acute spinal cord injury. Neurosurg Focus 2008;25(5):e1–14. DOI: 10.3171/FOC.2008.25.11.E14
7. Vaccaro A.R., Daugherty R.J., Sheehan T.P. et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury. Spine (Phila Pa 1976) 1997;22(22):2609–13. DOI: 10.1097/00007632-199711150-00006
8. Schwab M.E., Brösamle C. Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat spinal cord under experimental conditions. Spinal Cord 1997;35(7):469–73. DOI: 10.1038/sj.sc.3100457
9. Fehlings M.G., Vaccaro A., Wilson J.R. et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). PLoS One 2012;7(2):e32037. DOI: 10.1371/journal.pone.0032037
10. Domingo A., Al-Yahya A.A., Asiri Y. et al. A systematic review of the effects of pharmacological agents on walking function in people with spinal cord injury. J Neurotrauma 2012;29(5):865–79. DOI: 10.1089/neu.2011.2052
11. Evaniew N., Belley-Côté E.P., Fallah N. et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: A systematic review and meta-analysis. J Neurotrauma 2016;33(5):468–81. DOI: 10.1089/neu.2015.4192
12. Fehlings M.G., Theodore N., Harrop J. et al. A phase I/IIa clinical trial of a recombinant rho protein antagonist in acute spinal cord injury. J Neurotrauma 2011;28(5):787–96. DOI: 10.1089/neu.2011.1765
13. Nakamura M., Nagoshi N., Fujiyoshi K. et al. Regenerative medicine for spinal cord injury: Current status and open issues. Inflamm Regen 2009;29(3):198–203. DOI: 10.2492/inflammregen.29.198
14. Li J., Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: A systematic review. Biomed Res Int 2013;786475. DOI: 10.1155/2013/786475
15. Willerth S.M., Sakiyama-Elbert S.E. Cell therapy for spinal cord regeneration. Adv Drug Deliv Rev 2008;60(2):263–76. DOI: 10.1016/j.addr.2007.08.028
16. Harris D.T. Non-haematological uses of cord blood stem cells. Br J Haematol 2009;147(2):177–84. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07767.x
17. Henon P.R. Human embryonic or adult stem cells: An overview on ethics and perspectives for tissue engineering. Adv Exp Med Biol 2003;534:27–45. DOI: 10.1007/978-1-4615-0063-6\_3
18. Ryabov S.I., Smirnov V.A., Green A.A. et al. Human umbilical cord blood cell administration reduces behavioral deficit after severe spinal cord injury. In: 5th International Congress Biotechnologies for Spinal Surgery (BIOSPINE 2015). Eur Spine J 2015;24(3):657–58. DOI: 10.1007/s00586-015-3794-4
19. Ryabov S.I., Zvyagintseva M.A., Pavlovich E.P. et al. Efficiency of transplantation of human placental/umbilical blood cells to rats with severe spinal cord injury. Bull Exp Biol Med 2014;157(1):85–8. DOI: 10.1007/s10517-014-2498-9
20. Vladimir A. Smirnov; Sklifosovsky Institute of Emergency Care. Allogeneic Mononuclear umbilical cord blood systemic infusions for adult patients with severe acute contusion spinal cord injury: Phase I safety study and phase IIa primary efficiency study. Clinical Trials identifier,

- NCT 04331405, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04331405>
21. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). Available from: <http://www.asiaspinalinjury.org/elearning/ISNCSCI.php>
  22. Laskowitz D.T., Bennett E.R., Durham R.J. et al. Allogeneic umbilical cord blood infusions for adults with ischemic stroke: Clinical outcomes from a phase I safety study. *Stem Cells Transl Med* 2018;7(7):521–9. DOI: 10.1002/sctm.18-0008
  23. Sun T., Ma Q.H. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. *Mol Neurobiol* 2013;47(3):938–45. DOI: 10.1007/s12035-012-8388-0
  24. Kuh S., Cho Y., Yoon D. et al. Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neutrophilic factor into the spinal cord injured rat. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(9):985–92. DOI: 10.1007/s00701-005-0538-y
  25. Muheremu A., Peng J., Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell* 2016;48(4):328–33. DOI: 10.1016/j.tice.2016.05.008

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции исследования, написании текста рукописи, формулировке выводов.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. All the authors participated in the development of the concept of this review, drafted the manuscript, and formulated the conclusions.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Смирнов / V.A. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0003-4096-1087>  
 М.А. Хвостова / M.A. Khvostova: <https://orcid.org/0000-0002-6499-4521>  
 Я.В. Морозова / Ya.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-9575-0749>  
 С.М. Радаев / S.M. Radaev: <https://orcid.org/0000-0003-4441-3299>  
 С.Е. Зуев / S.E. Zuev: <https://orcid.org/0000-0003-4860-6848>  
 В.А. Каранадзе / V.A. Karanadze: <https://orcid.org/0000-0003-0180-9154>  
 З.А. Барбакадзе / Z.A. Barbakadze: <https://orcid.org/0000-0003-3835-4317>  
 С.И. Рябов / S.I. Ryabov: <https://orcid.org/0000-0001-8674-8551>  
 М.А. Звягинцева / M.A. Zvyagintseva: <https://orcid.org/0000-0003-3818-7184>  
 С.А. Базанович / S.A. Bazanovich: <https://orcid.org/0000-0001-5504-8122>  
 А.Ю. Кордонский / A.Yu. Kordonskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5344-3970>  
 А.В. Царев / A.V. Tsarev: <http://orcid.org/0009-0003-8089-6758>  
 А.Э. Талыпов / A.E. Talypov: <https://orcid.org/0000-0002-6789-8164>  
 А.А. Гринь / A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

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

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке АНО ДЗМ «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», научный грант № 2312-18/22 (Москва, Россия).

**Funding.** The study was conducted with the financial support by scientific grant No. 2312-18/22 of the Autonomous Non-Commercial Organization “Moscow center innovative technologies in healthcare” (Moscow Health Department, Russia).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики. Исследование одобрено Ученым советом и Этическим комитетом ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» и научным руководством криобанка ГБУЗ «МЦ Династия», зарегистрировано на портале [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (идентификатор NCT04331405).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Academic Council and the Ethics Committee of the Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Moscow Health Department, Russia) and Medical center “Dynasty” (Samara, Russia), and also was registered on the [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (identifier NCT04331405).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-43-69>

# Cell therapy for patients with severe spinal cord injury (phase I/IIa): Assessment of safety and primary efficacy of therapy

**Contacts:**Vladimir Aleksandrovich  
Smirnov  
[vla\\_smirnov@mail.ru](mailto:vla_smirnov@mail.ru)V.A. Smirnov<sup>1</sup>, M.A. Khvostova<sup>1</sup>, Ya.V. Morozova<sup>1,2</sup>, S.M. Radaev<sup>1</sup>, S.E. Zuev<sup>1</sup>, V.A. Karanadze<sup>1</sup>,  
Z.A. Barbakadze<sup>1</sup>, S.I. Ryabov<sup>2</sup>, M.A. Zvyagintseva<sup>2</sup>, S.A. Bazanovich<sup>2</sup>, A.Yu. Kordonskiy<sup>1</sup>, A.V. Tsarev<sup>1</sup>,  
A.E. Talygov<sup>1,2</sup>, A.A. Grin<sup>1,2</sup><sup>1</sup>*Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya  
Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;*<sup>2</sup>*National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 5a, Akademika Chazova St.,  
Moscow 121552, Russia*

**Background.** The problem of pathogenetic treatment of spinal cord injury (SCI) is extremely acute, especially against the background of the growing number of SCI in modern conditions. The world literature widely presents the scientific research on the development and application of regenerative technologies and cell therapy effective for patients with SCI. One of the most promising areas is the use of stem cells. The human umbilical cord blood cells (HUCBCs) is one of the sources for obtaining stem cells having a number of serious advantages such as high efficiency in the patients' treatment with traumatic lesions of the central nervous system.

**Aim.** To evaluate the safety and primary efficacy of serial systemic (intravenous) administration of allogeneic mononuclear cells of the HUPBC to adult patients with gross neurological deficit because of acute period of severe contusion SCI.

**Material and methods.** Phase I of the SUBSCI I/IIa study included 10 patients (experimental and control groups) with severe SCI (cervical/thoracic/upper lumbar) in the acute period with gross neurological deficit (A/B on the ASIA scale). The conducted treatment included 4 systemic (intravenous) administrations of HUCBCs (allogeneic and compatible by ABO and Rh factor) within 3 days from the moment of SCI, strictly after the primary surgical intervention. Observation period lasted 12 months after trauma. Safety assessment included the registration of all adverse events (AE) during the observation period with their further classification by severity (CTCAE v. 5.0) and potential connection with the cell therapy. The primary efficacy assessment was the identification of the neurological deficit dynamics (ASIA) – assessment of the restoration degree of motor and sensory functions of the lower extremities during the 1st year.

**Results and discussion.** A total of 419 AEs were detected in 10 patients, but only 2 of them (clinically insignificant) were assessed as probably related to cell therapy, the remaining 417 were not related to therapy. All patients had no signs of immunization to the administered HUCBCs samples. The analysis of the neurological deficit dynamics indicates the reliable restoration of motor functions in patients after cell therapy, compared with the control group.

**Conclusion.** Based on the results obtained, the systemic administration of allogeneic HUPBC, selected without taking into account the HLA system, can be considered as a safe and effective method for treating contusion SCI in the acute period.

**Keywords:** spinal cord injury (SCI), contusion spinal cord injury, traumatic injury of central nervous system, neurological deficit, regenerative therapy, cellular regenerative therapy (CRT), stem cell therapy, human cord blood mononuclear cells, human cord-placental blood, ASIA scale

**For citation:** Smirnov V.A., Khvostova M.A., Morozova Ya.V. et al. Cell therapy for patients with severe spinal cord injury (phase I/IIa): Assessment of safety and primary efficacy of therapy. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):43–69. (In Russ., In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-43-69>

## BACKGROUND

Spinal cord injury (SCI) is a severe lesion of the central nervous system, leading to the formation of a gross neurological deficit with significant decrease in the quality of life and persistent disability. In the active conditions of the modern world, there is a steady increase in the

number of patients with SCI, especially in the most developed countries.

Annually in Russia an average of 70–90 adults suffered from SCI are registered per 1 million of the population. More than 200,000 patients have movement disorders due to a previous SCI, of which more than 35,000 have severe

movement disorders (para- or tetraplegia) [1, 2]. The incidence rates of SCI in other developed countries are uneven, but also remain high that is up to 27–83 cases per 1 million of the population in the USA and Canada [3], up to 18–30 in the countries of the European Union [4]. The greatest number of SCI cases is observed among the youngest and most able-bodied individuals. Thus, in Russia, more than 80 % of patients with SCI are under 30 years of age [1, 2]. In the USA, a bimodal age distribution is observed with the first peak occurs among patients aged 15–29 and the second – over 65.5 years [4, 5].

The available treatment methods for SCI are very limited in their effectiveness and are either symptomatic therapy or experimental. At the same time, the pathogenetic treatment methods approved by regulatory authorities in various countries and aimed at neuroprotection and/or neuroreparation of the spinal cord or affecting the key mechanisms of pathogenesis of the traumatic process are absent [2, 6]. The currently used treatment methods for SCI include surgical treatment, physical therapy, drug therapy, and regenerative technologies/cell therapy [6].

Given that SCI is a consequence of vertebral trauma, the surgery should be the mandatory first stage of treatment for every patient with SCI [7, 8]. However, in relation to the spinal cord, the surgical decompression and stabilization serve as palliative rather than pathogenetic treatment methods and are aimed at restoring the structure of the vertebral column, not the spinal cord [7, 9]. The surgical decompression and stabilization actually only provide conditions for self-healing of the spinal cord [8].

Many preclinical and clinical studies have shown that treatment outcomes in patients with SCI are better when surgery is performed earlier after the injury [6–8]. However, the degree of regression of neurological deficit and restoration of spinal cord function largely depends on the degree of the nervous system damage and remains low even if early and complete surgical decompression of the spinal cord and stabilization of damaged vertebral segments are performed [5].

The treatment methods such as physical (controlled hypothermia, hyperbaric oxygenation, exercise therapy) [8] and medication (glucocorticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gangliosides, antioxidants, atorvastatin, calcium channel blockers, etc.) [10] are used, mainly aimed at secondary factors of damage. However, their effectiveness also remains low and does not provide a sufficient level of spinal cord functions restoration [10].

Moreover, many drugs may be contraindicated for patients or associated with serious side effects (with high frequency) [11]. The existing limitations in the treatment of SCI dictate an urgent need to develop the alternative effective and safe, ideally pathogenetic, treatment methods in the acute period.

In recent decades, the direction of developing the new regenerative technologies and cell therapy for SCI has been actively developing. The promising regenerative technologies

include blockers of myelin-associated axon growth inhibitors (antibodies blocking Nogo A), soluble NgR, recombinant DNA vaccines, Rho inhibitors, as well as the use of various neurotrophic and neuroprotective factors (brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, neurotrophins, etc.) [12].

In many preclinical and a number of clinical studies, all of the above-mentioned methods have shown their therapeutic effectiveness [12], although to a significant extent limited. Even a combination of several of the above-mentioned methods provides a relatively low degree of restoration of neurological functions in injured [13].

One of the most actively developing and promising areas is cellular regenerative therapy. The various types of stem cells have many therapeutic effects [14]:

- paracrine, realized through the secretion of trophic and protective factors;
- activation of endogenous stem cells and progenitor cells (ependymal neuronal stem cells in the case of SCI);
- direct neuroregenerative/neuroreparative;
- anti-inflammatory;
- angiogenic;
- potential differentiation of stem cells into cells of damaged structures.

Almost all types of stem cells implement the above-mentioned mechanisms, but the degree of implementation of each mechanism in the therapeutic effect differs in different types of cells [15]. Many preclinical and a number of clinical studies describe the therapeutic potential in the treatment of SCI of the following stem cells types – embryonic, induced pluripotent, neuronal and mesenchymal [15].

One of the most promising sources of stem cells for cell therapy is human umbilical placental blood cells (HUPBC) [16]. HUPBC have a number of advantages (compared to other sources of stem cells):

- by their nature, they are all postnatal, which completely eliminates any ethical restrictions [17];
- they are an easily accessible cryopreserved material suitable for long-term storage in frozen form in cryobank conditions;
- they are easily accessible in virtually unlimited quantities [18];
- sample preparation for administration is fast (up to several hours), does not require preliminary collection and cultivation of the patient's autologous cells;
- they are immunologically naive cells available for use in immunocompetent patients without taking into account the compatibility system HLA (Human Leukocyte Antigens – human leukocyte antigens responsible for the regulation of the immune response and tissue compatibility), which allows for unrelated treatment and the use of allogeneic cells;
- their administration can be carried out in various ways, including systemic (intravenous and intra-arterial) and local (intraspinous and intrathecal);

- they implement most of the listed therapeutic effects, with the exception of direct differentiation into nerve cells.

The most pronounced mechanisms of HUPBC action are the following: paracrine, realized through the secretion of protective, trophic and regenerative factors; immunomodulatory, aimed at preventing the infiltration of damaged areas of the spinal cord by neutrophils and macrophages [16].

The efficacy and safety of HUPBC use have been confirmed in many preclinical and clinical studies. The preclinical data from our group also confirm that in experiments on animal models of SCI, HUCBCs provide the restoration of the damaged spinal cord functions up to 63 % compared to the control group [18, 19].

The ongoing clinical trial “Systemic Umbilical Cord Blood Administration in Patients with Acute Severe Contusion Spinal Cord Injury” (SUBSCI, phase I/IIa) is divided into two parts: the first one is presented in this publication, the second will be described in subsequent ones.

The aim of the first part of this study was to evaluate the safety and primary efficacy of serial systemic (intravenous) administration of allogeneic mononuclear HUCBCs in adult patients with gross neurological deficit because of severe contusion SCI in the acute period.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design and review

The study was prospective, single-center, open-label and conducted at the Scientific Department of Emergency Neurosurgery and Neurointensive Care Unit of the Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Health Department (hereinafter referred to as the Sklifosovsky Institute).

The samples of allogeneic mononuclear HUCBCs were obtained from Medical center “Dynasty” (Samara, Russia) within the framework of a scientific grant (No. 2312-18/22) of the “Moscow center innovative technologies in healthcare”.

The study was approved by the Academic Council and the Ethics Committee of the Sklifosovsky Institute and Medical center “Dynasty”, and also was registered on the [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (identifier NCT04331405) [20].

The study included 10 patients with severe contusion SCI in the acute period and with the most expressed neurological deficit A/B according to the classification proposed by the American Spinal Injury Association (ASIA), with a range from A to E (A is the most severe neurological deficit, E is normal) [21]. The primary surgical treatment was performed in all patients within 3 days from the moment of injury. The study participants received 4 intravenous injections (at intervals of 1 week) of mononuclear HUCBCs (allogeneic, banked, unrelated, without taking into account the HLA antigen system), selected by blood group and Rh factor.

In each case, the first administration was performed no later than the first 3 days after the injury. During the

recruitment period between patients № 3 and № 4, a 3-month break was made for data safety monitoring (Data Safety Monitoring Board, DSMB). After discharge, the observation period was 12 months, and patients were strongly recommended to undergo rehabilitation courses. During the entire observation period, all identified adverse events (AEs) were registered and analyzed by the research team and DSMB members.

**Inclusion and exclusion criteria.** This study included men and women aged 18 to 75 years with severe acute contusion SCI and gross neurological deficit, exclusively A or B according to the ASIA scale. The structure of the spine and SCI was assessed using computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).

This study included only patients with confirmed SCI (according to neuroimaging data). In addition, the mandatory condition for inclusion was the performance of the 1st stage of decompressive and stabilizing surgery for spinal injury within the first 3 days from the moment of injury.

The exclusion criteria were the following: severe concomitant injury (ISS >35); impairment of vital functions (artificial ventilation, severe hypotension/hypertensive support, uncontrolled arterial hypertension, acute myocardial infarction, etc.); failure of internal organs; immune system diseases (autoimmune diseases undergoing immunosuppressive therapy); identified allergic reactions to components of the HUCBCs samples; hematological diseases and persistent coagulopathy; burdened oncological history, presence of oncological diseases or unoperated benign tumors. A detailed list of inclusion and exclusion criteria is presented in Table 1.

### SAFETY ASSESSMENT OF CELL THERAPY IN PHASE 1 OF THE STUDY

The DSMB was organized to assess the safety of cell therapy in phase 1 of the study. It included two neurosurgeons, a neurologist, an intensivist, and a clinical research specialist. The safety monitoring was performed every 2 months throughout the observation period of patients included in the study. More detailed monitoring was performed before the inclusion of patient № 4 in the study.

The unscheduled DSMB monitoring was performed after the death of patient № 5 (as a result of confirmed pulmonary embolism (PE) secondary to floating lower extremity vein thrombosis). All reported AEs were analyzed and discussed by the team members and graded using the CTCAE v. 5.0 protocol. The final review and analysis of AEs were performed at the end of the observational period, 12 months after SCI in the last patient (patient № 10).

**Selection and preparation of human umbilical cord-placental blood cell samples.** The HUCBCs samples were obtained from the accredited cord blood bank of State Budgetary Healthcare Institution Medical Center “Dynasty”. The samples were selected taking into account the blood group and Rh factor. An additional (desirable, but

not mandatory) criterion was the possibility of selecting 4 samples from 1 donor for administration to 1 patient (to exclude potential cross-reactions when creating a chimeric mixture). The samples from 2 donors were selected for 3 patients.

Criteria for selection of HUCBCs samples:

- 1) TNCC  $>250 \times 10^6$ , where TNCC is the total number of nucleated cells;
- 2) cell viability: more than 90 % (according to the results of the trypan blue test);
- 3) compatibility according to AB0 and Rh factor;
- 4) absence of any blood-borne infections;
- 5) general sterility.

All samples were collected with informed consent from donor mothers at least 6 months prior to sample collection. All collected samples successfully passed the quarantine period. The cells viability was assessed twice – during sample processing and after thawing. A viability of more than 92 % was considered acceptable.

The maternal blood tests were performed in the certified donor laboratory of Medical center “Dynasty”, and included tests for antibodies to cytomegalovirus (CMV) IgM, hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), herpes simplex virus (HSV) IgM, toxoplasma IgM, T-cell lymphotropic virus types I and II (IgG), human immunodeficiency virus (HIV) I and II and surface antigens of hepatitis B, syphilis, HIV I and II, CMV, HSV I and II, *Toxoplasma gondii* (335TOG) and HCV.

Only samples with negative results for all the above-mentioned agents were selected. Then the samples were frozen according to the standard protocol and stored in a Dewar container for at least 6 months before administration. The donors were subsequently re-examined for the above-mentioned infectious agents. After the end of quarantine, the samples were approved for clinical trials. The plasma of the HUCBCs was also tested for the presence of blood-borne infections and general sterility.

During the first stage, the collected samples were transferred from liquid nitrogen to nitrogen vapor for 12–24 h, then defrosted in Dextran 30–40 (JSC Biokhimik, Saransk, Russia), 5 % human serum albumin solution (JSC NPO Mikrogen, Moscow, Russia), and sterile saline (LLC Solopharm, St. Petersburg, Russia). The cooled HUCBCs solution was diluted to a volume of 45 ml. The tubes were centrifuged with cooling at 600 g for 10 min. The supernatant was removed and then resuspended in 10 ml of the solution.

To study the cell viability, 100  $\mu$ l of cooled washed solution were collected. All samples with cell viability less than 92 % were disposed of. The resulting volume of cell concentrate was brought to 100 ml using a buffer solution, transferred to a sterile transfusion bag, and delivered to the Sklifosovsky Institute within 3 hours. The patients were administered HUCBCs in accordance with the standard transfusion protocol intravenously by drip.

## SURGICAL TREATMENT

According to the inclusion/exclusion criteria, this study included only patients with severe contusion SCI in the acute period, admitted to the hospital no later than 3 days after receiving SCI. All studies, including CT and MRI, were performed within 3 hours after admission. The primary decompression of the spinal cord and stabilization of the damaged segments of the vertebral column were performed in all cases within 12–72 hours after trauma, taking into account the general condition of the patient and the severity of the injury. The first injection of HUCBCs was performed after the first stage of surgical treatment. The second stage of surgical intervention was performed in 5 cases within 1–3 months after trauma.

## NEUROIMAGING

All patients underwent a comprehensive examination upon admission, including CT and MRI of the injured area of the spine and spinal cord. The study included patients with myelopathy diagnosis confirmed by MRI (the key criterion is the presence of a myelopathy focus at the level of injury). The attempt was made to perform MR tractography in 2 cases. However, the tractographic picture turned out to be uninformative both upon admission and after surgical treatment.

In the first case, this was due to spinal cord edema, whereas after surgery, the tractographic protocol was disrupted due to the proximity of metal structures to the area of interest, and the picture was distorted by artifacts. Subsequently, it was decided to exclude MR tractography from the list of examinations. The study participants underwent CT after surgery to determine the correctness of the fixation system installation and to control the adequacy of decompression. Then CT was repeated in 3, 6, and 12 months after SCI. The control MRI was performed in 6 and 12 months after SCI.

## ADMINISTRATION OF HUMAN UMBILICAL CORD BLOOD CELL SAMPLES

The HUCBCs samples were delivered from the cryobank at 4 °C in a closed box, completely ready for administration. The shelf life of the HUCBCs samples was 3 hours from the moment of defrosting. The participants did not take immunosuppressants or myeloablative drugs during the entire study period. The participants were premedicated with a 1 % chloropyramine solution (0.5 mg/kg) 30 minutes before cell administration. The necessary medications, including antihypertensive, antiarrhythmic, antiallergic, steroid and antipyretic drugs, were available to patients if necessary.

The cell concentrate was administered through a peripheral venous catheter under constant medical supervision, strictly in accordance with standard requirements for transfusion of blood components, including individual and biological tests – 5 ml of HUCBCs concentrate was administered slowly (1 ml over 1–1.5 min) by drip followed

**Table 1.** Inclusion and exclusion criteria for the SUBSCI I/IIa study\*

Criteria	
inclusion	exclusion
1. Both males and females, 18 to 75 years old. 2. Contusion SCI at cervical, thoracic or upper lumbar (cone level) levels. 3. Acute period of SCI (first 3 days after trauma). 4. Presence of contusion SCI confirmed using MRI (T1- and T2-weighted images, STIR). 5. ASIA A/B neurological deficit. 6. Possibility of primary decompressive and stabilizing surgery with the following administration of 1st sample of HUCBCs during first 3 days after trauma. 7. The level of neurological deficit during first 3 days after SCI is the identical to this parameter at the moment of trauma. 8. Informed consent signed by the patient or his legal representative	1. Motor function preserved in lower limbs at admission (LEMS >0 points) or ASIA C, D or E deficit level. 2. The confirmed non-contusion character of SCI (according to MRI data). 3. Severe combined trauma (ISS >35 points). 4. Inability to perform the primary decompression of spinal cord and stabilizing of vertebral column as well as impossibility (for any reason) of 1st sample of HUCBCs infusion during first 3 days after SCI. 5. Persistent systolic arterial pressure (AP) >185 mmHg or diastolic AP >105 mmHg or need of aggressive AP lowering using systemic antihypertensive medication at the moment of patient inclusion. 6. Acute myocardial infarction. 7. Blood glucose level <3.5 Mmol/L or >21 Mmol/L. 8. Acute or deterioration of chronic diseases of central nervous system (CNS) (e. g. stroke, non-traumatic subarachnoid hemorrhages, intracranial hemorrhages and others CNS diseases at the discretion of investigator). 9. Hypotension – systolic AP <90 mmHg or need for intensive systemic inotropic therapy. 10. Objective need for artificial lung ventilation (ALV) at admission or prior to the surgery of 1st stage. 11. Acute kidney failure or deterioration of chronic kidney failure (creatinin level >250 μmol/L or carbamide level >25 Mmol/L). 12. Liver failure (general bilirubin level >25 μmol/L, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels >4 times exceeding upper reference limit). 13. Other significant disorders of vital functions. 14. Acute or deterioration of chronic diseases of internal organs preventing from HUCBCs samples infusion. 15. Autoimmune diseases (active or anamnestic). 16. History of allergic reactions of any type for any component of HUCBCs samples. 17. Pregnancy or lactation. 18. Significant surgeries or severe traumas within 3 months prior to patient inclusion in this study. 19. Acute or chronic infection diseases (tuberculosis, lues, HIV, hepatitis B, hepatitis C). 20. Moderate or severe hematological and/or oncohematological diseases. 21. Any known malignant tumors (both operated and not operated) or any clinical signs of malignant tumors revealed before inclusion in the study. 22. Any benign tumors (not operated or not totally removed) at the moment of patient inclusion in the study. 23. Neurological and/or psychiatric diseases preventing patient from complete understanding of study protocol or fulfillment of the study protocol requirements. 24. Other reasons preventing patient from complete understanding of study protocol or fulfillment of the study protocol requirements. 25. Patient's participation in any other clinical trials or studies within 6 months prior to inclusion in this study. 26. Constant immunosuppressive therapy for any reason. 27. History of any reaction for full blood or blood component transfusion. 28. Need for hemodialysis at the moment of admission. 29. History of bone marrow or internal organs (both donor and relative) transplantation. 30. Previous or current treatment using any regenerative technologies (grow factors, cytokines, cell therapy, gene therapy etc.). 31. Any other reasons preventing patient's inclusion according to the investigator's opinion

**Note.** ASIA – American Spinal Injury Association scale with a range from A to E (A – the most severe neurological deficit, E – normal); ISS – index of severity of combined injury; LEMS – lower extremity motor score (maximum 50 points in 5 key muscle groups of the lower limbs); STIR – Short Tau Inversion Recovery (MRI mode); BP – blood pressure; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; HIV – human immunodeficiency virus; MRI – magnetic resonance imaging, HUCBCs – human umbilical cord blood cells; SCI – spinal cord injury; CNS – central nervous system.

\*<https://ctv.veeva.com/study/cord-blood-cells-in-patients-with-acute-sci>

by a 5-minute pause to assess potential reactions. If no reactions occurred, the remaining volume was administered continuously by drip. The bags from the administered samples were stored at 4 °C for 72 h and then discarded if no reactions were recorded. The additional intravenous hydration therapy was also administered – 400–800 ml of physiological solution.

#### OBJECTIVES OF PART 1 OF THE STUDY

The primary objective is to assess the safety of systemic use of HUCBCs. For this purpose, all AEs were recorded during the first year after trauma in all patients included in the study. In addition, the potential cases of graft-versus-host disease (GVHD) symptoms were assessed during the entire observation period (12 months after trauma). The

**Table 2.** Baseline characteristics of patients included in the study as well as characteristics of administrated allogeneic human umbilical cord blood cells samples

Characteristics	Value
<b>Patients</b>	
Gender, <i>n</i> (%):	
male	9 (90.0)
female	1 (10.0)
Mean age (average range), years old	41.9 (25–66)
Mean weight (average range), kg	86.4 (58–122)
<b>Severity of neurological deficit according to ASIA scale, <i>n</i> %</b>	
ASIA A	6 (60.0)
ASIA B	4 (40.0)
ASIA C	0
ASIA D	0
ASIA E	0
<b>Characteristics of cells HUCBCs, values range</b>	
TNCC for 4 infusions, ( $\times 10^9$ )	1.2 (1.04–1.39)
TNCC for 1 infusion, ( $\times 10^6$ )	299.9 (252.6–378.1)
Administered cell dose, ( $\times 10^7$ ) cell/kg	1.48 (0.89–2.14)
Cell viability level (trypan blue test), %	96.9 (93.2–99.1)
Administered viable CD34+ cells, ( $\times 10^6$ ) cell/kg	1.21 (0.73–1.76)

*Note.* TNCC – total number of nucleated cells. See note to Table 1.

secondary objective is to assess the dynamics of the neurological deficit severity and the level of restoration of motor function of the lower extremities.

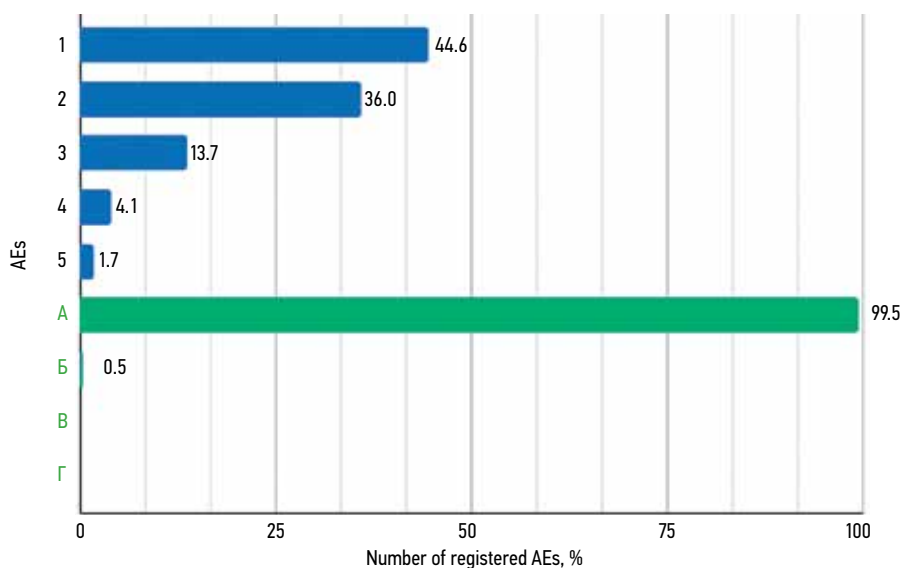
### 1. Safety assessment

The safety of the cell preparation usage was assessed daily during each infusion of HUCBCs throughout the entire period of inpatient treatment, and after discharge in 3, 6, and 12 months from the moment of trauma. During the inpatient stage of treatment, the condition of the patients was assessed daily by the researcher, and other specialists were involved if necessary. The next day after each administration, a set of blood and urine tests was performed (blood tests – general clinical, biochemical, and coagulogram, general urine analysis).

On the day of the cell preparation administration, the patients’ condition was monitored immediately before administration, continuously during administration, every 15 minutes for the next 2 hours, every 30 minutes for the next 4 hours, and once for the next 6 hours in order to identify potential AEs and assess functional status.

All AEs registered during 12 months of observation were classified using the Common Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 5.0) and summarized according to the severity and potential relationship of AEs with the cell therapy. In accordance with the CTCAE system, all AEs were divided into 5 categories by severity (grade 1–5): mild, moderate, severe, life-threatening, and fatal. Another parameter was the potential relationship between cell therapy and the identified AEs, which had four levels, including definitely unrelated (A), possibly related (B), probably related (C), and definitely related to cell therapy (D). The final analysis of AEs was performed by two investigators independently.

The additional safety assessment included determination of patients’ immunization level to the injected HUCBCs samples (Coombs reaction). This assessment was performed in 5 patients during the final visit



**Fig. 1.** Summary of adverse events (AE) reported in 10 patients. The dependence of AE on their severity and the therapy with human umbilical cord blood cells is presented. AE severity levels: 1 – mild; 2 – moderate; 3 – severe; 4 – life-threatening; 5 – fatal. Levels of association between cell therapy and identified AE: A – definitely not related to cell therapy; B – possibly related; C – probably related; D – definitely related

(12 months after injury). In addition, the possible clinical manifestations of GVHD were carefully monitored throughout the observation period (12 months).

## 2. Primary efficacy assessment

During the inpatient treatment, each patient underwent a daily general physical and neurological examination. After discharge, during follow-up visits, a joint examination was performed by two researchers. In Part 1 of the study, the main parameters assessed were the motor function of the lower extremities and the level of neurological deficit (ASIA), including 5 degrees of severity (ASIA A – the most severe deficit, ASIA E – no neurological deficit).

The muscle strength was assessed in 5 key muscle groups of the upper and lower extremities using a 5-point scale (0 points – plegia, 5 points – normal). The total result was assessed for the upper (upper extremities motor scale, UEMS), lower extremities (lower extremities motor scale, LEMS, with a maximum of 50 points in 5 key muscle groups of the lower extremities), as well as the total indicator. Due to the fact that the experimental group of patients was heterogeneous in terms of injury levels (cervical spine injury and neurological deficit in the upper extremities; thoracic and upper lumbar spine injury without deficit in the upper extremities, etc.), only the LEMS indicator was taken into account in the further analysis of primary efficacy.

The primary assessment of the neurological deficit level was performed in all patients during admission to the hospital. Only patients with a neurological deficit level of A or B according to the ASIA scale (the key indicator is the absence of motor functions below the level of injury) participated in the study. Subsequently, the motor function and the dynamics of neurological deficit were assessed daily during inpatient treatment and during follow-up visits after discharge from the hospital.

## RESULTS

### Characteristics of study participants

Part 1 of the SUBSCI I/IIa study included 10 adult patients, among them 9 men. The mean age was 41.9 years old (25–66 years old), mean weight was 86.4 kg (58–122). Three patients were included in the study from January 2015 to September 2015, the rest of them from January 2016 to February 2017. All patients were diagnosed with contusion SCI at the cervical ( $n = 4$ ), thoracic ( $n = 4$ ), or upper lumbar ( $n = 2$ ) levels. The severity of neurological deficit corresponded to ASIA A ( $n = 6$ ) or ASIA B ( $n = 4$ ). The baseline LEMS level was 0 points in all cases. Self-care was not impaired in all patients before receiving SCI.

There were concomitant diseases that aggravated the severity of the traumatic process such as ankylosing spondylitis ( $n = 1$ ) and degenerative stenosis of the vertebral canal at the cervical level ( $n = 1$ ). The causes of injury were the following: fall from a height ( $n = 6$ ), sport trauma ( $n = 2$ ),

diving ( $n = 1$ ) and motorcycle accident ( $n = 1$ ). The main characteristics of the patients included in this study are presented in Table 2, the initial individual characteristics are in Table 3.

### SURGICAL TREATMENT

In half of the cases ( $n = 5$ ), the 1<sup>st</sup> stage of surgical treatment was the only one (primary surgical decompression and stabilization of the damaged segments of the vertebral column), while in others ( $n = 5$ ) the 2<sup>nd</sup> stage of surgical treatment was required, which was performed in a delayed period (1–3 months after the injury).

The intraoperative blood loss and duration of operations were comparable in the subgroups of patients with SCI at both the cervical ( $75 \pm 30$  ml) and thoracic/upper lumbar ( $920 \pm 240$  ml) levels and did not affect the postoperative severity of neurological deficit. The patients had the similar baseline and postoperative neurological deficit according to the LEMS and ASIA scales. All patients were operated by neurosurgeons with comparable experience. All patients were in the intensive care unit for 1–9 days after surgery. The first administration of HUCBCs was performed on the day following the surgical intervention.

**The first stage of surgical treatment.** It was performed within 12–72 hours from the moment of injury. All patients underwent the following procedures:

- anterior decompression, reduction of dislocation (if any), corpectomy (if any), discectomy and anterior interbody cervical fusion with a plate and screws – in cases of SCI at the cervical level;
- laminectomy, spinal cord decompression, reduction of dislocation (if any), screw or combined hook-screw fixation of the damaged segment of the vertebral column – in cases of SCI at the thoracic and upper lumbar levels.

**The second stage of surgical treatment.** In all cases it was performed on average within 3 months after SCI (ranging from 3 weeks to 3 months), to restore the full support of the spine, it was required the following procedures in half of the patients ( $n = 5$ ):

- additional posterior screw fixation in cases of contusion SCI of the cervical spine ( $n = 2$ );
- anterior thoracoscopic/thoracotomy or retroperitoneal discectomy/corpectomy and interbody fusion with a telescopic vertebral body prosthesis in cases of contusion SCI of the thoracic and upper lumbar spine ( $n = 3$ ).

Table 4 presents the individual parameters of surgical treatment of patients included in the study and detailed information on the types and levels of vertebral and SCI, as well as a number of clarifying characteristics of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> stages of surgical treatment.

### THE HUMAN UMBILICAL CORD BLOOD CELLS ADMINISTRATION

All HUCBCs samples were compatible for blood group (ABO system) and Rh factor (Rh). One of the exclusion criteria in this study was the presence of immune system

Table 3. Individual characteristics of the included patients, human umbilical cord blood cells samples and surgical treatment methods

Patient (No.)	Age, years old	Gender	Weight at admission, kg	Type of Spine Injury (AO Spine classification)	Cause of injury	Neurological deficit severity at admission (ASIA scale)	TNCC infusion, ( $\times 10^6$ )	Administered cell dose, ( $\times 10^7$ ) cell/kg	Number of infusions	Day of surgery*	Day of first HUCCBs administration*
1	43	M	122	Th6 fracture (A4)	Fall from a height 3.5 m	A	1.09	0.89	4	0	2
2	51	M	91	C7 dislocation (C), Th1 fracture (A3)	Fall from a height 1 m (concomitant ankylosing spondylitis)	B	1.20	1.32	4	1	2
3	65	M	112	Fractures of Th12, L1 (A4)	Fall from a height 3 m	A	1.18	1.06	4	2	3
4	29	M	74	Bilateral C4 dislocation (C), traumatic C4–C5 hernia	Sport injury (wrestling) + alcoholic intoxication	B	1.39	1.88	4	0	2
5	34	M	92	Th5 fracture – dislocation (C), Th6 fracture (A3)	Motorcycle accident	A	0.69	0.75	2	2	3
6	28	F	65	Bilateral Th11 (C), Th12 fracture (A1)	Sport injury (trampoline tumbling)	A	1.15	1.77	4	1	2
7	28	M	75	C5 fracture – dislocation (C), C6 fracture (A4)	Diving	A	1.23	1.64	4	1	3
8	25	M	58	Fractures of L1, L2 (A4)	Fall from a height 15 m	B	1.24	2.14	4	2	3
9	66	M	86	Fractures of Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4)	Fall from a height 4 m	A	1.04	1.21	4	2	3
10	50	M	89	C5 dislocation (C), ruptured C5–C6 disc	Fall from a height 3 m (concomitant degenerative stenosis of the vertebral canal at the C4–C7 level)	B	1.28	1.44	4	1	3

Note. F – female, M – male. See note to Tables 1, 2.

\*Day from the SCI.

**Table 4.** Individual characteristics of patients included in the study as well as surgical treatment (stages 1 and 2)

Patient (No.)	Type of SI (AO Spine classification)	Stages of surgical treatment	
		1	2
1	Th6 fracture (A4)	Th5 laminectomy, combined hook-screw fixation of Th4–Th5–Th7–Th8	–
2	C7 dislocation (C), Th1 fracture (A3)	Discectomy C7–Th1, C7–Th1 fusion by plate	Posterior screw fixation C6–Th1
3	Fractures of Th12, L1 (A4)	Th12 laminectomy, L1, screw fixation of Th10–Th11–L2–L3	Thoracoscopic discectomy of Th11–Th12, Th12–L1, L1–L2, interbody fusion by cage
4	Bilateral C4 dislocation (C), traumatic C4–C5 hernia	Reduction of dislocation, C4–C5 discectomy, C4–C5 fusion by plate	–
5	Th5 fracture – dislocation (C), Th6 fracture (A3)	Combined hook-screw fixation of Th4–Th5–Th7–Th8–Th9	–
6	Bilateral Th11 (C), Th12 fracture (A1)	Reduction of dislocation, laminectomy Th11–Th12, screw fixation Th10–Th11–Th12–L1	Thoracoscopic discectomy of Th11–Th12, interbody fusion of Th11–Th12 by cage
7	C5 fracture – dislocation (C), C6 fracture (A4)	1. Corpectomy C6, C5–C7 fusion by plate. 2. Revision, discectomy C7–Th1, plate replacement C5–Th1	–
8	Fractures of L1, L2 (A4)	Laminectomy of L1 and L2, screw fixation Th11–Th12–L3–L4	Thoracoscopic corpectomy of L1, L2, interbody fusion of Th12–L3 by vertebral body prosthesis
9	Fractures of Th2, Th3, Th4, Th6 (A2, A4)	1. Laminectomy Th3, Th4, Combined hook-screw fixation of Th1–Th2–Th4–Th5–Th6. 2. Revision and wound drainage	–
10	C5 dislocation (C), ruptured C5–C6 disc	Corpectomy C5–C6, C4–C7 fusion by plate	Screw fixation of C4–C5–C6–C7 by lateral masses

*Note.* SI – spinal injury. (–) stage 2 was not required. See notes to Tables 1, 2.

disorders in the patient, so HLA compatibility did not need to be taken into account. All patients received 4 courses of HUCBCs infusions with  $TNCC = 1.48 \times 10^7$  ( $(0.89–2.14) \times 10^7$ ), except for one patient (No. 5), who died on the 16<sup>th</sup> day after injury due to a confirmed episode of PE. This patient was excluded from further analysis of the effectiveness of cell therapy. However, given the 2 infusions of the cell preparation, the patient was included in the safety analysis.

#### THE COMMON CHARACTERISTICS OF THE ADMINISTERED HUCBCS SAMPLES ARE PRESENTED

In Table 2, and the individual characteristics of each sample injected into patients are presented in Table 3. All patients received a comparable total number of cells, relatively evenly divided into the four injections with an average of  $1.2 \times 10^9$  (range  $(1.04–1.39) \times 10^9$ ). Each injected sample contained a total of  $(252.6–378.1) \times 10^6$  mononuclear cells (median  $299.9 \times 10^6$ ). The average number of viable CD34+ cells injected was  $1.21 \times 10^6$  (range  $(0.73–1.76) \times 10^6$ ). The cell viability level both during storage and after

thawing was more than 92 % in all samples used, with an average of 96.9 (93.2–99.1) %.

#### SAFETY ASSESSMENT OF SYSTEMIC CELL THERAPY

Based on the analysis results, 419 AEs were identified in 10 patients during the observation period (12 months); the average value for each patient was 34.6 (14–72) AEs.

All AEs registered during 12 months of observation were classified according to the CTCAE (v. 5.0) criteria, in accordance with the severity of the AEs, as well as the potential connection of the AEs with the cell therapy (Figs. 1 and 2, Table 5).

We note the inverse relationship between the number and severity of AEs, i. e. fewer severe AEs were registered: mild – 187; moderate – 151; severe – 57; life-threatening – 17; critical (fatal) – 7.

In the vast majority of cases, AEs were either a consequence of SCI or concomitant pathologies identified in patients after discharge. The incidence of registered AEs in 10 patients was the following: gastrointestinal disorders – 87 (20.8 %); nervous system disorders – 50 (11.9 %);

laboratory abnormalities – 49 (11.7 %); infections and infestations – 45 (10.7 %); general disorders – 31 (7.4 %); blood system disorders – 30 (7.2 %); metabolic and nutritional disorders – 28 (6.7 %); vascular disorders – 17 (4.1 %); renal and urinary tract disorders – 15 (3.6 %). The incidence of other AEs was less than 3 %. The diagram reflecting the distribution of registered AEs by groups is presented in Fig. 2.

**Grade 4 adverse events (life-threatening).** There were identified 17 such AEs, including 4 cases of anemia (severe, Hb <60 g/L), which developed in 3 patients after surgery

and in 1 after PE. The remaining grade 4 AEs included cases of implant-associated inflammation ( $n = 2$ ) and soft tissue infection at the surgical site ( $n = 1$ ), related to postoperative cerebrospinal fluid leakage. In both cases, revision surgeries and therapy with broad-spectrum antibiotics (and their combinations) were performed. The grade 4 neurological complications consisted of 10 cases of lower paraplegia, which were apparently related to SCI.

**Grade 5 adverse events (fatal).** All such AEs were recorded in 1 patient, who died on the 16<sup>th</sup> day after the

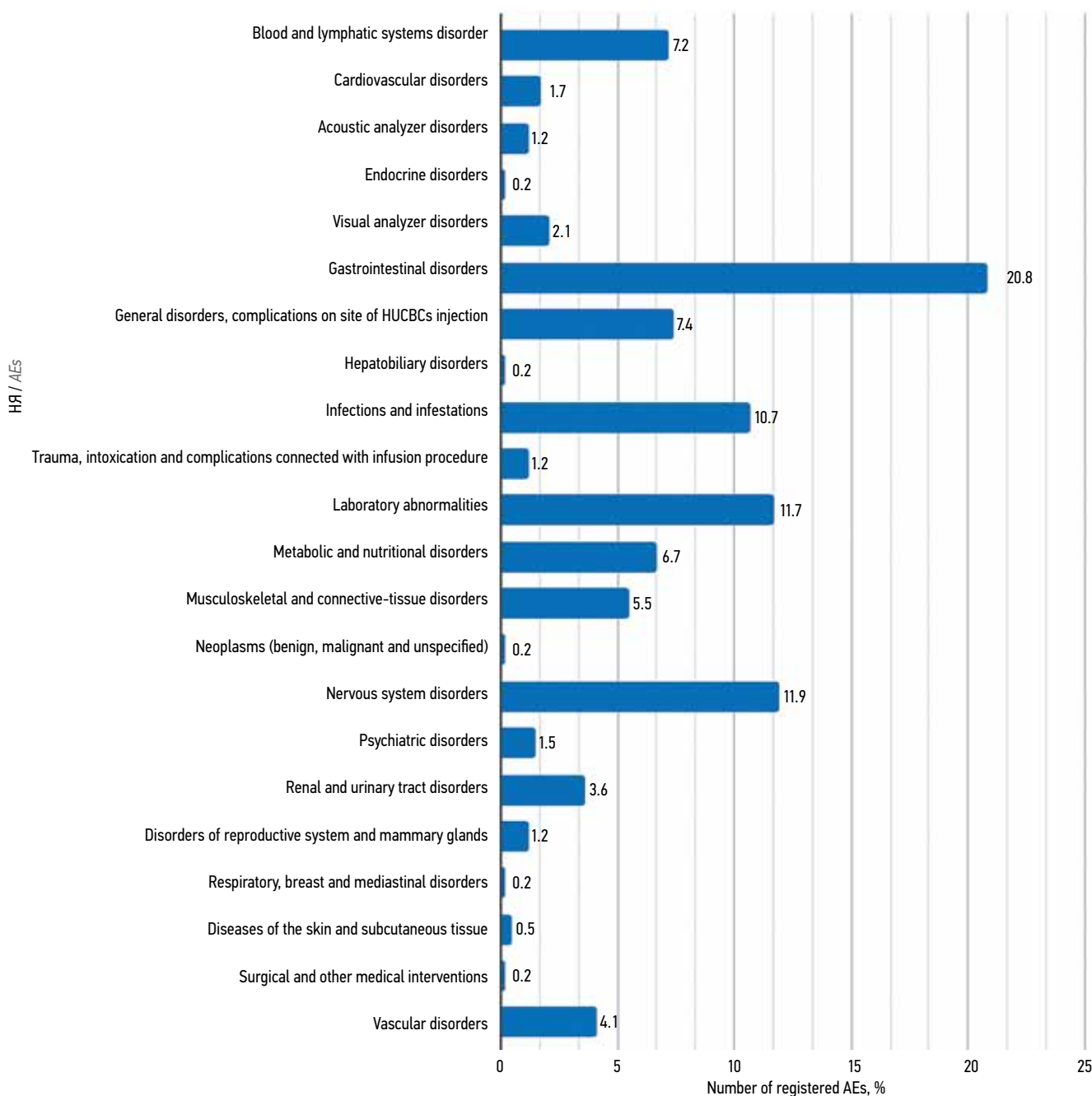


Fig. 2. Frequency of adverse events (AEs) reported in 10 patients included in the SUBSCI study during 12 months of follow-up (CTCAE classification, v. 5.0). HUCBCs – human umbilical cord blood cells

**Table 5.** List of all adverse events (419) reported in patients ( $n = 10$ ), classified according to CTCAE (v. 5.0) criteria and divided by severity into 5 degrees

CTCAE (v. 5.0)	Grade					Common number of AEs	Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
<b>Blood and lymphatic systems disorders</b>							
Anemia	7	5	3	4	–	19	7
Disseminated intravascular blood coagulation	–	1	–	–	–	1	1
Others: leucocytosis less than 100.000/mm <sup>3</sup>	8	2	–	–	–	10	10
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>–</b>	<b>30</b>	<b>*</b>
<b>Cardiovascular disorders</b>							
Asystole	–	–	–	–	1	1	1
Auriculoventricular block I grade	1	–	–	–	–	1	1
Disorders of heart conduction	–	1	–	–	–	1	1
Right ventricular dysfunction	–	–	–	–	1	1	1
Sinoventricular tachycardia	2	1	–	–	–	3	3
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>*</b>
<b>Acoustic analyzer disorders</b>							
Hearing loss	1	1	–	–	–	2	2
Otitis media	–	2	–	–	–	2	1
Vestibular disturbance	–	1	–	–	–	1	1
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>5</b>	<b>*</b>
<b>Endocrine disorders</b>							
Cushing syndrome	1	–	–	–	–	1	1
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Visual analyzer disorders</b>							
Cataract	–	–	1	–	–	1	1
Eye pain	1	–	–	–	–	1	1
Keratitis	2	–	–	–	–	2	1
Retinopathy	–	1	–	–	–	1	1
Visual impairment	–	3	1	–	–	4	4
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>9</b>	<b>*</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>							
Abdominal pain	2	–	1	–	–	3	3
Anal bleeding	–	1	–	–	–	1	1
Abdominal distention	4	2	–	–	–	6	4
Colitis	–	1	–	–	–	1	1
Constipation	6	3	2	–	–	11	6
Diarrhea	7	4	1	–	–	12	8
Dry mouth	1	1	–	–	–	2	2
Duodenal ulcer	–	1	–	–	–	1	1
Dyspepsia	4	–	–	–	–	4	2
Faecal incontinence	2	6	–	–	–	8	8

Continuation of table 5

CTCAE (v. 5.0)	Grade					Common number of AEs	Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Gaseous distention	3	4	–	–	–	7	7
Stomach ulcer	–	1	–	–	–	1	1
Gastritis	8	2	–	–	–	10	8
Gastroesophageal reflux disease	3	1	–	–	–	4	2
Gastroparesis	2	–	–	–	–	2	2
Hemorrhoidal bleeding	2	–	–	–	–	2	2
Haemorrhoids	–	1	–	–	–	1	1
Nausea	1	–	–	–	–	1	1
Pancreatitis	–	1	–	–	–	1	1
Parodontosis	2	–	–	–	–	2	2
Tooth ache	3	1	–	–	–	4	3
Vomiting	2	1	–	–	–	3	3
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>31</b>	<b>4</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>87</b>	<b>*</b>
<b>General disorders, complications on site of injection</b>							
Chills	1	1	–	–	–	2	2
Fatigue	3	–	–	–	–	3	3
Fever	8	1	–	–	–	9	6
ARI symptoms	2	3	1	–	–	6	6
Pain	4	4	1	–	–	9	9
Other: transient hyperthermia less than 38 °C after administration of cell concentrate	2	–	–	–	–	2	2
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>31</b>	<b>*</b>
<b>Hepatobiliary disorders</b>							
Cholecystitis	–	1	–	–	–	1	1
<b>Total</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Infections and infestations</b>							
Appendicitis	–	–	1	–	–	1	1
Bladder infections	–	5	2	–	–	7	5
Bronchial infections	–	2	1	–	–	3	3
Catheter-associated infections	–	1	–	–	–	1	1
Conjunctivitis	1	–	–	–	–	1	1
Implant-associated infections	–	–	–	1	–	1	1
Kidney infections	–	2	1	–	–	3	1
Laryngitis	–	1	–	–	–	1	1
Lung infections	–	–	2	–	–	2	2
Otitis media	–	2	–	–	–	2	1
Penile infections	1	–	–	–	–	1	1
Pharyngitis	–	1	–	–	–	1	1

Continuation of table 5

CTCAE (v. 5.0)	Grade					Common number of AEs	Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Salivary gland infections	–	1	–	–	–	1	1
Sinusitis	–	–	1	–	–	1	1
Soft tissue infections	–	–	–	1	–	1	1
Urethral infections	–	3	2	–	–	5	4
Urinary tract infections	–	8	4	–	–	12	5
Other: implant-associated suppurative inflammation	–	–	–	1	–	1	1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>26</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>–</b>	<b>45</b>	<b>*</b>
<b>Trauma, intoxication and complications of manipulations</b>							
Intraoperative bleeding	–	–	1	–	–	1	1
Seroma	1	–	–	–	–	1	1
Wound complications	1	1	–	–	–	2	2
Diastasis of wound edges	–	1	–	–	–	1	1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>5</b>	<b>*</b>
<b>Laboratory abnormalities</b>							
Increased APTT	6	4	–	–	–	10	10
Increased ALT	4	1	–	–	–	5	4
Increased alkaline phosphatase	1	–	–	–	–	1	1
Increased AST	3	1	–	–	–	4	4
Increased total bilirubin	1	–	–	–	–	1	1
Increased troponin (T)	–	–	1	–	–	1	1
Increased CPK	–	–	1	–	–	1	1
Increased creatinine	2	1	–	–	–	3	3
Decreased fibrinogen	2	–	–	–	–	2	2
Increased INR	4	–	1	–	–	5	5
Decreased platelet count	1	1	1	–	–	3	3
Increased serum amylase	1	–	–	–	–	1	1
Weight loss	2	2	6	–	–	10	10
Other: increased D-dimer	–	1	1	–	–	2	2
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>49</b>	<b>*</b>
<b>Metabolic and nutritional disorders</b>							
Acidosis	2	–	1	–	1	4	4
Dehydration	1	2	–	–	–	3	3
Hyperglycemia	4	–	1	–	–	5	5
Hyperkalemia	1	–	–	–	–	1	1
Hyperlipidemia	2	–	–	–	–	2	2
Hypernatremia	2	–	–	–	1	3	3
Hypoalbuminemia	5	2	1	–	–	8	8

Continuation of table 5

CTCAE (v. 5.0)	Grade					Common number of AEs	Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Hypocalcemia	2	–	–	–	–	2	2
<i>Total</i>	<i>19</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>–</i>	<i>2</i>	<i>28</i>	<i>*</i>
<b>Musculoskeletal and connective-tissue disorder</b>							
Muscle spasms	4	1	1	–	–	6	6
Myalgia	1	2	2	–	–	5	5
Osteoporosis	3	1	–	–	–	4	4
Pain in extremities	3	2	2	–	–	7	7
Scoliosis	1	–	–	–	–	1	1
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>23</b>	<b>*</b>
<b>Neoplasms (benign, malignant and unspecified)</b>							
Other: surgically removed intestinal polyps	–	1	–	–	–	1	1
<b>Total</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Nervous system disorders</b>							
Brachial plexopathy	–	1	–	–	–	1	1
CSF leakage	1	–	–	–	–	1	1
Head ache	3	1	–	–	–	4	4
Neuralgia	–	1	1	–	–	2	2
Paresthesia	1	2	–	–	–	3	3
Seizures	–	–	–	–	1	1	1
Spasticity	4	3	1	–	–	8	8
Compression of spinal cord	–	–	–	10	–	10	10
Decrease of tendon reflexes	2	8	–	–	–	10	10
Other: lower paraplegia as a consequence of SCI	–	10	–	–	–	10	10
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>50</b>	<b>*</b>
<b>Psychiatric disorders</b>							
Anxiety	1	–	–	–	–	1	1
Depression	3	–	1	–	–	4	4
Euphoria	–	1	–	–	–	1	1
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>6</b>	<b>*</b>
<b>Renal and urinary tract disorders</b>							
Glycosuria	2	–	–	–	–	2	2
Hematuria	1	1	–	–	–	2	2
Proteinuria	4	1	–	–	–	5	5
Kidney stones	–	1	–	–	–	1	1
Incontinence of urine	2	3	–	–	–	5	5
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>15</b>	<b>*</b>
<b>Disorders of reproductive system and mammary glands</b>							
Erectile dysfunction	–	–	4	–	–	4	4

End of table 5

CTCAE (v. 5.0)	Grade					Common number of AEs	Number of patients with AEs
	1	2	3	4	5		
Menstrual disorders	–	1	–	–	–	1	1
<b>Total</b>	–	<b>1</b>	<b>4</b>	–	–	<b>5</b>	<b>*</b>
<b>Respiratory, breast and mediastinal disorders</b>							
Other: postoperative hydrothorax	–	–	1	–	–	1	1
<b>Total</b>	–	–	<b>1</b>	–	–	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Diseases of the skin and subcutaneous tissue</b>							
Other: superficial bed-sores in gluteal and calcaneal areas	–	1	1	–	–	2	2
<i>Total</i>	–	<i>1</i>	<i>1</i>	–	–	2	<b>*</b>
<b>Surgical and other medical interventions</b>							
Other: migration and/or implant rejection	–	–	1	–	–	1	1
<b>Total</b>	–	–	<b>1</b>	–	–	<b>1</b>	<b>*</b>
<b>Vascular disorders</b>							
Hematoma	–	1	1	–	–	2	2
Hypertension	1	3	–	–	–	4	4
Hypotension	2	2	–	–	1	5	5
tromboembolic complications	–	–	–	–	1	1	1
Other: deep vein thrombosis	3	1	1	–	–	5	5
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	–	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>*</b>
<b>TOTAL</b>	<b>187</b>	<b>151</b>	<b>57</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>419</b>	<b>*</b>

**Note.** APTT – activated partial thromboplastin time; CPK – creatine phosphokinase; INR – international normalized ratio; AE – adverse events; ARVI – acute respiratory viral infection; CSF – cerebrospinal fluid. AE severity grades: 1 – mild, 2 – moderate, 3 – severe, 4 – life-threatening, 5 – fatal AE. (–) no; (\*) data in the corresponding column cannot be summed up, since some AEs could be registered in one patient several times during 12 months of observation, which means that the number of patients with AEs could be less than the total number of AEs. See note to Table 1.

injury due to massive PE against the background of floating thrombosis of the lower extremities' veins. The cause of death was confirmed by forensic examination data. This patient was not included in further analysis of the effectiveness of cell therapy. A detailed list of the identified AEs is presented in Table 5.

**Potential association of adverse events with the cell therapy.** According to the analysis of all 419 AEs in 10 patients during the observation period (12 months), no definitely related or probably related AEs were identified. Two AEs were classified as “possibly related” – in both cases, it was short-term subfebrile hyperthermia (<38 °C) within 3 hours after the administration of HUCBCs. No additional medications or other interventions were required to stop the hyperthermia. The remaining 417 AEs were classified as “definitely not related to the cell therapy”. Detailed information on the structure of the relationship between the identified AEs and the cell therapy is presented in Fig. 1 and Table 5.

During the analysis of potential GVHD manifestations during the entire observation period, no cases were identified. General symptoms of GVHD, skin reactions, manifestations from the liver and digestive organs were taken into account. At the end of the observation period, an indirect Coombs reaction was performed in 5 patients with the injected cell samples to exclude the effect of immunization. In all 5 cases, the result was negative, which confirms the immunological naivety of the mononuclear HUCBCs and the absence of immunization to the administered samples in all examined patients.

#### PRIMARY ASSESSMENT OF CELL THERAPY EFFICACY

Two interrelated parameters were assessed – the severity of neurological deficit (ASIA) and lower limb motor function (LEMS). At baseline, all patients included in the study had an ASIA deficit level of A or B and 0 points according to the LEMS scale.

Table 6. Initial evaluation of the cell therapy effectiveness

Patient (No.)	Severity of neurological deficit (ASIA)			Difference in the severity of neurological deficit between baseline and in 12 months (ASIA), scores	Motor functions (LEMS), scores	
	baseline	in 6 months	in 12 months		baseline	in 12 months
1	A	C	C	2	0	14
2	B	D	E	3	0	50
3	A	D	D	3	0	39
4	B	D	E	3	0	50
5	A	–	–	–	0	–
6	A	B	B	1	0	0
7	A	C	C	2	0	9
8	B	D	D	2	0	46
9	A	C	C	2	0	26
10	B	D	D	2	0	45
<b>Mean value</b>				<b>2,2</b>	<b>0</b>	<b>31</b>
<b>Range</b>				<b>1–3</b>	<b>0–0</b>	<b>0–50</b>

Note. See notes to Table 1

**Severity of neurological deficit.** The analysis was performed in 9 patients, since 1 patient was excluded from the efficacy analysis after an episode of PE. All patients demonstrated a good response to cell therapy, except for one patient. Most patients ( $n = 5$  (56 %)) showed an increase in ASIA by 2 points: from ASIA A to C ( $n = 3$  (30 %)) or from ASIA B to D ( $n = 2$  (22 %)). Some patients ( $n = 3$  (30 %)) showed an increase in ASIA by 3 points: from ASIA B to E ( $n = 2$  (22 %)) or from ASIA A to D ( $n = 1$  (11 %)). A patient with a complete linked dislocation of the Th11 vertebra showed ASIA level B (baseline – ASIA A) – she had partial recovery of deep sensitivity.

However, there was no recovery of motor function. After the end of the observation period (12 months), this patient showed further regression of neurological deficit to the ASIA C (2 years 4 months after SCI). The movements in the lower limbs with muscle strength up to 1–2 points appeared, which, however, did not affect the ability to verticalize and move independently. However, we did not take this result into account in our analysis, since these symptoms appeared after the observation period. The average level of regression of neurological deficit on the ASIA scale was 2.2 points (the range was 1–3 points).

**Dynamics of motor function restoration in the limbs.** In 6 patients (67 %), the LEMS score exceeded 25 points after 12 months. The threshold of 25 points is critical for patients with SCI – this is the minimum value for independent verticalization. In 2 patients (22 %), the complete restoration of spinal cord functions was noted – the LEMS score reached 50 points (normal), and the severity of neurological deficit regressed to ASIA E (no deficit). In 2 other patients, partial restoration of motor

function was revealed – 14 and 9 points according to the LEMS scale.

In 1 patient, there was no effect of cell therapy on motor function – by the end of the observation period (12 months after injury), the LEMS score was 0 points; after 2 years 4 months – 6 points. The summarized average LEMS level at the end of the observation period was 31 points (range 0–50 points). A detailed description of the neurological status and treatment outcomes is presented in Table 6.

Neurological outcomes of treatment of patients with severe acute contusion SCI after therapy with HUCBCs were analyzed by comparing baseline parameters, as well as data in 6 and 12 months after injury.

The LEMS score was assessed on a 5-point scale in 5 key lower limb muscle groups. All patients had a baseline score of 0, corresponding to ASIA level A or B. The baseline values were assessed at admission and before primary surgery. The values were assessed by telephone or personal visits in 6 months and by personal visits in 1 year after completion of the follow-up period.

#### DISCUSSION AND LITERATURE REVIEW

The presented open-label, randomized, phase 1 clinical trial (SUBSCI I) aimed to evaluate the safety and primary efficacy of cell therapy administered to 10 adult patients with severe acute contusion SCI (cervical/thoracic/upper lumbar) and severe neurological deficit (ASIA A or B). Four intravenous injections of allogeneic cryopreserved banked mononuclear HUCBCs, matched by blood type and Rh factor, but excluding HLA (antigen compatibility), were administered. The average dose of viable mononuclear

HUCBCs was  $1.48 \times 10^7$  cells. The first injection in the course was performed no later than 3 days after the injury.

The exact effective therapeutic dose of mononuclear HUCBCs for systemic cell therapy of acute contusion SCI remains unknown. In the case of the presented study, the doses were determined empirically, taking into account the available safety and efficacy information in other registered clinical trials [22]. It is important to note that the total number of nucleated cells received by the participants and divided into 4 infusions was comparable to the single dose administered to patients in other clinical trials, for example, in the clinical trial of D.T. Laskowitz et al. [22], the single infusion included  $(0.83\text{--}3.34) \times 10^7$  cells.

The main objective of the first phase of the study was to evaluate the safety of cell therapy. The analysis of all AEs identified during the observation period (12 months) demonstrated that systemic administration of allogeneic cryopreserved banked mononuclear HUCBCs, matched by group and Rh factor, but without taking into account HLA antigen compatibility, was safe and well tolerated by all patients included in the study. The vast majority of registered AEs were mild (187 (44.6 %)) and moderate (151 (36.0 %)).

There were significantly fewer severe AEs (57 (13.7 %)) and life-threatening AEs (17 (4.1 %)). One patient had 7 (1.7 %) grade 5 AEs (due to fatal massive PE) against the background of floating thromboses of the lower extremities' veins (see Table 5). The postmortem examination data confirmed that the cause of death was PE, which led to the development of all identified grade 5 AEs.

Grade 3 and 4 adverse events included multiple complications and concomitant pathology associated with SCI (gastrointestinal and infectious complications, metabolic disorders, myalgia and muscular-tonic syndrome, etc.), surgical treatment (severe anemia due to intraoperative blood loss) and prolonged bed rest (weight loss, venous thrombosis) (see Table 5). The nature of the relationship of AEs with the cell therapy – almost all registered AEs (417 (99.5 %)) were definitely “not related to cell therapy”. Only in 2 cases (0.5 %) were the mild AEs identified “possibly related to cell therapy”. Both events were short-term subfebrile hyperthermia (less than 38 °C) within 2 hours after cells administration.

In both cases, no medication was required, as hyperthermia regressed on its own. It is obvious that SCI patients often have various infectious complications that lead to episodes of hyperthermia. However, none of the patients showed signs of GVHD. After the observation period, we were also able to analyze the immune responses to the injected cell samples in 5 patients (other patients were unavailable at the time of analysis), and the results were negative in all cases. Thus, the data obtained indicate that allogeneic HUCBCs are safe and well tolerated by SCI patients.

The timing of recovery of patients after SCI or the timing of regenerative therapy is still controversial in the scientific community [23]. The importance of early surgical

decompression and stabilization of the spine in patients with SCI has been proven [7, 8]. However, proven optimal timing of cell therapy has not yet been determined. Most patients with SCI showed the most degree of neurological recovery within 6 months after injury, with the highest rate of recovery observed within the first 3 months [5]. As a rule, the functional improvement could develop within 12 months, or longer in some cases.

This was the reason for limiting the observation period to one year. All patients, except one, showed a high degree of recovery during 12 months of observation, with the most dynamics of motor function recovery during the first 6 months. More than half (5 of 9) of the patients included in the study achieved the maximum level of recovery within 6 months after receiving SCI. In the remaining cases (4 of 9), this period was somewhat longer – up to 9 months. No significant changes in the neurological status of patients were detected during the period of 9–12 months from the moment of receiving SCI.

In addition, the study demonstrated high primary efficacy of cell therapy. The open design of the study and the small number of patients included do not allow us to judge with a high degree of reliability the presence of a therapeutic effect. However, the tendency for functional recovery was much higher than previously described. One of the largest meta-analyses of the largest cohort studies by V.A. Lee et al. included 661 patients with SCI at the thoracic level without cell therapy [5].

The authors showed that in 84.5 % of patients with ASIA A, the level of neurological deficit did not change within 12 months from the moment of injury, and only 7.7 % of the patients showed recovery (by 1 point to ASIA B) [5]. While in the present study (SUBSCI I), 56 % of the participants showed recovery by 2 points according to the ASIA scale (3 patients – from A to C, 2 – from B to D; 30 % of the patients showed recovery by 3 points: 1 – from A to D, 2 – from B to E). According to V.A. Lee et al., only 4.6 % of patients with ASIA A reached level D, and none of them showed complete regression of neurological deficit (to ASIA E), in addition, only 2.9 % of patients with ASIA B completely recovered to ASIA E [5].

It can be concluded that the recovery rate after cell therapy in the presented SUBSCI I study was much higher than the literature data. It is especially important to note the possibility of full functional recovery in patients with acute SCI and initial paraplegia who received cell therapy.

The improvement in the motor function of the lower extremities (according to the LEMS scale) also differed significantly – in the presented SUBSCI I study, after cell therapy, an improvement on 50 points was recorded in 2 patients with ASIA B and 25 (or more) points in 6 patients with ASIA A; in the paper of V.A. Lee et al. [5], the improvement without cell therapy was 4.1 and 1.5 points, respectively.

In our study, one female patient from the experimental group did not show any recovery of the motor function

of the lower extremities during the observation period; only partial regression of sensory disorders was noted. After 2 years and 4 months, some improvement was observed – the recovery of the neurological deficit severity to ASIA C and motor function of the lower extremities to 9 LEMS points.

It should be noted that this patient had a severe mechanism of SCI (an unsuccessful somersault on a trampoline), which led to a complete bilateral interlocking dislocation of the Th11 vertebra and severe crushing of the spinal cord. The sensitivity of modern MRI does not always allow differentiating a contusion and a rupture of the spinal cord. Probably, the ineffectiveness of cell therapy in this patient, compared to other participants in the study, was caused by the lack of differentiation of the SCI structure because of limitations of instrumental diagnostic possibilities.

The exact mechanisms of the therapeutic effect of HUCBCs when administered systemically have yet to be determined, but several possible mechanisms have already been proposed in animal experiments. Two controversial opinions regarding cell migration to the site of injury are presented in the literature. According to some authors, HUCBCs introduced into the systemic circulation are capable of migrating to the area of SCI, where they differentiate into nerve cells and promote regeneration of damaged tissue [24].

Other authors believe that the cells are unable to pass through the blood-spinal cord barrier (even damaged as a result of injury) and realize their therapeutic potential by activating neurotrophic, neuroprotective, and paracrine mechanisms. The secreted factors promote plasticity of the injured spinal cord by protecting damaged cells and axons, promoting cell survival in the area surrounding the injury zone (resembling the penumbra zone, a potentially viable area of the “ischemic penumbra” in ischemic stroke), stimulating synaptogenesis, neovascularization, and activation of endogenous tissue-specific progenitor cells [16].

In any case, among the currently available cell technologies for the treatment of SCI, most cell types (such

as embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells) are limited either in efficacy or safety. The safety of HUCBCs has been proven in numerous preclinical studies and a number of clinical trials in various pathologies. Moreover, the efficacy of systemic cell therapy with HUCBCs is comparable to that of mesenchymal stem cells [25], but HUCBCs do not require autologous use and, accordingly, preliminary cultivation.

Given the proven safety of HUCBCs, their efficacy, and numerous advantages over other stem cell sources, it is clear that their potential for use in the treatment of patients with SCI is highly promising. The results of the phase I SUBSCI study indicate that systemic administration of allogeneic HUCBCs is a safe, easily feasible, and effective treatment for acute contusion SCI.

The limitations of the conducted study are a small sample of patients and an open design of the study. Our scientific group continues its work and plans to conduct the next phase (IIa) of a randomized placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of systemic cell therapy in patients with severe contusion SCI in the acute period.

## CONCLUSION

The results of the phase I clinical trial SUBSCI (Systemic Umbilical Cord Blood Administration in Patients with Acute Severe Contusion Spinal Cord Injury) suggest that repeated systemic administration of allogeneic cryopreserved banked mononuclear human umbilical cord blood cells, matched by blood group and Rh factor, but without taking into account HLA antigen compatibility, to adult patients with severe contusion spinal cord injury in the acute period and severe neurological deficit (A or B on the scale ASIA) is a safe and easily feasible treatment method. Most patients included in the study showed significant improvement in functional outcomes within 12 months after spinal cord injury, which also indicates the primary effectiveness of the presented method.

## References

1. Krylov V.V., Grin A.A., Timerbaev V.Kh. et al. Vertebral trauma and spinal cord injury. Moscow: Print-Studio, 2014. 420 p. (In Russ.).
2. Smirnov V.A., Grin A.A., Krylov V.V. Regenerative treatment of spinal cord injury. Literature review. Part 1. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(2):66–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-66-75
3. Pickett G.E., Campos-Denitez M., Keller J.L., Duggal N. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in USA and Canada. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31(7):799–805. DOI: 10.1097/01.brs.0000207258.80129.03
4. van den Berg M.E., Castellote J.M., Mahillo-Fernandez I., de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: A systematic review. *Neuroepidemiology* 2010;34(3):184–92. DOI: 10.1159/000279335
5. Lee B.A., Leiby B.E., Marino R.J. Neurological and functional recovery after thoracic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2016;39(1):67–76. DOI: 10.1179/2045772314Y.0000000280
6. Hawryluk G.W., Rowland J., Kwon B.K., Fehlings M.G. Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing, and planned clinical trials for acute spinal cord injury. *Neurosurg Focus* 2008;25(5):e1–14. DOI: 10.3171/FOC.2008.25.11.E14
7. Vaccaro A.R., Daugherty R.J., Sheehan T.P. et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(22):2609–13. DOI: 10.1097/00007632-199711150-00006
8. Schwab M.E., Brösamle C. Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat spinal cord under experimental

- conditions. *Spinal Cord* 1997;35(7):469–73.  
DOI: 10.1038/sj.sc.3100457
9. Fehlings M.G., Vaccaro A., Wilson J.R. et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One* 2012;7(2):e32037.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0032037
  10. Domingo A., Al-Yahya A.A., Asiri Y. et al. A systematic review of the effects of pharmacological agents on walking function in people with spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2012;29(5):865–79.  
DOI: 10.1089/neu.2011.2052
  11. Evaniew N., Belley-Côté E.P., Fallah N. et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: A systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2016;33(5):468–81. DOI: 10.1089/neu.2015.4192
  12. Fehlings M.G., Theodore N., Harrop J. et al. A phase I/IIa clinical trial of a recombinant rho protein antagonist in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011;28(5):787–96.  
DOI: 10.1089/neu.2011.1765
  13. Nakamura M., Nagoshi N., Fujiyoshi K. et al. Regenerative medicine for spinal cord injury: Current status and open issues. *Inflamm Regen* 2009;29(3):198–203. DOI: 10.2492/inflammregen.29.198
  14. Li J., Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: A systematic review. *Biomed Res Int* 2013;786475.  
DOI: 10.1155/2013/786475
  15. Willerth S.M., Sakiyama-Elbert S.E. Cell therapy for spinal cord regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60(2):263–76.  
DOI: 10.1016/j.addr.2007.08.028
  16. Harris D.T. Non-haematological uses of cord blood stem cells. *Br J Haematol* 2009;147(2):177–84.  
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07767.x
  17. Henon P.R. Human embryonic or adult stem cells: An overview on ethics and perspectives for tissue engineering. *Adv Exp Med Biol* 2003;534:27–45. DOI: 10.1007/978-1-4615-0063-6\_3
  18. Ryabov S.I., Smirnov V.A., Green A.A. et al. Human umbilical cord blood cell administration reduces behavioral deficit after severe spinal cord injury. In: 5th International Congress Biotechnologies for Spinal Surgery (BIOSPINE 2015). *Eur Spine J* 2015;24(3):657–658. DOI: 10.1007/s00586-015-3794-4
  19. Ryabov S.I., Zvyagintseva M.A., Pavlovich E.P. et al. Efficiency of transplantation of human placental/umbilical blood cells to rats with severe spinal cord injury. *Bull Exp Biol Med* 2014;157(1):85–8. DOI: 10.1007/s10517-014-2498-9
  20. Vladimir A. Smirnov; Sklifosovsky Institute of Emergency Care. Allogeneic Mononuclear umbilical cord blood systemic infusions for adult patients with severe acute contusion spinal cord injury: Phase I safety study and phase IIa primary efficiency study. Clinical Trials identifier, NCT 04331405, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04331405>
  21. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). Available from: <http://www.asiainjury.org/elearning/ISNCSCI.php>
  22. Laskowitz D.T., Bennett E.R., Durham R.J. et al. Allogeneic umbilical cord blood infusions for adults with ischemic stroke: Clinical outcomes from a phase I safety study. *Stem Cells Transl Med* 2018;7(7):521–9.  
DOI: 10.1002/sctm.18-0008
  23. Sun T., Ma Q.H. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. *Mol Neurobiol* 2013;47(3):938–45.  
DOI: 10.1007/s12035-012-8388-0
  24. Kuh S., Cho Y., Yoon D. et al. Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neurotrophic factor into the spinal cord injured rat. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(9):985–92. DOI: 10.1007/s00701-005-0538-y
  25. Muheremu A., Peng J., Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell* 2016;48(4):328–33.  
DOI: 10.1016/j.tice.2016.05.008

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. All the authors participated in the development of the concept of this review, drafted the manuscript, and formulated the conclusions.

#### ORCID of authors

V.A. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0003-4096-1087>  
 M.A. Khvostova: <https://orcid.org/0000-0002-6499-4521>  
 Ya.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-9575-0749>  
 S.M. Radaev: <https://orcid.org/0000-0003-4441-3299>  
 S.E. Zuev: <https://orcid.org/0000-0003-4860-6848>  
 V.A. Karanadze: <https://orcid.org/0000-0003-0180-9154>  
 Z.A. Barbakadze: <https://orcid.org/0000-0003-3835-4317>  
 S.I. Ryabov: <https://orcid.org/0000-0001-8674-8551>  
 M.A. Zvyagintseva: <https://orcid.org/0000-0003-3818-7184>  
 S.A. Bazanovich: <https://orcid.org/0000-0001-5504-8122>  
 A.Yu. Kordonskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5344-3970>  
 A.V. Tsarev: <http://orcid.org/0009-0003-8089-6758>  
 A.E. Talypov: <https://orcid.org/0000-0002-6789-8164>  
 A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

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

**Funding.** The study was conducted with the financial support by scientific grant No. 2312-18/22 of the Autonomous Non-Commercial Organization “Moscow center innovative technologies in healthcare” (Moscow Health Department, Russia).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Academic Council and the Ethics Committee of the Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Moscow Health Department, Russia) and Medical center “Dynasty” (Samara, Russia), and also was registered on the [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (identifier NCT04331405).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-70-75>

# Использование резервуара Оммаи в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга: показания, эффективность, перспективы

**Контакты:**

Владимир Александрович  
Алешин  
[aloshin@mail.ru](mailto:aloshin@mail.ru)

В.А. Алешин, П.В. Кононец, А.Х. Бекашев, Д.М. Белов, Д.Р. Насхлеташвили, Т.Г. Гаспарян,  
Н.В. Севян, А.А. Митрофанов, Е.В. Прозоренко, Р.А. Суфианов, Е.А. Москвина, В.Б. Карахан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 23

**Введение.** Хирургическая тактика лечения пациентов с церебральными метастазами с выраженным кистозным компонентом неоднозначна ввиду сложности резекции таких опухолей с соблюдением принципов абластичности.

**Цель работы** – представить методику лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга с выраженным кистозным компонентом, включающую малоинвазивное нейрохирургическое вмешательство: имплантацию хронической субкутанной дренирующей системы – резервуара Оммаи.

**Материал и методы.** В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России за период с 2007 по 2022 г. имплантация резервуара Оммаи проведена 100 пациентам с различными формами опухолевого поражения центральной нервной системы с выраженным кистозным компонентом.

**Результаты и обсуждение.** Использование методики имплантации хронической субкутанной дренирующей системы (резервуара Оммаи) в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга позволило в большинстве случаев добиться контроля размеров кистозного компонента опухоли с последующим проведением локального лучевого воздействия. Прямое нейрохирургическое вмешательство в объеме резекции опухоли при новообразованиях с выраженным кистозным компонентом – в отличие от предлагаемой методики – обычно не соответствует онкологическому принципу абластичности ввиду фрагментации патологической ткани и приводит к быстрому локальному рецидиву и диссеминации.

**Заключение.** Хирургическое лечение пациентов с нейроонкологической патологией вторичного характера – непростая проблема, связанная с необходимостью сочетать адекватные нейрохирургические и онкологические подходы и тактики лечения. Сочетание функциональной доступности (нейрохирургический аспект) и абластичности (онкологический аспект) не всегда может быть достигнуто в адекватном объеме. Применение резервуара Оммаи в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга с выраженным кистозным компонентом показало свою эффективность и должно использоваться в рутинной практике нейрохирурга, занимающегося нейроонкологической патологией.

**Ключевые слова:** метастаз в головной мозг, резервуар Оммаи, нейроонкология

**Для цитирования:** Алешин В.А., Кононец П.В., Бекашев А.Х. и др. Использование резервуара Оммаи в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга: показания, эффективность, перспективы. Нейрохирургия 2025;27(2):70–5.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-70-75>

## Ommaya reservoir in complex treatment of patients with brain metastases: Indications, efficacy, prospects

V.A. Aleshin, P.V. Kononets, A.Kh. Bekyashev, D.M. Belov, D.R. Naskhletashvili, T.G. Gasparyan, N.V. Sevyan, A.A. Mitrofanov,  
E.V. Prozorenko, R.A. Sufianov, E.A. Moskvina, V.B. Karakhan

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoye Hwy.,  
Moscow 115522, Russia

Contacts: Vladimir Aleksandrovich Aleshin [aloshin@mail.ru](mailto:aloshin@mail.ru)

**Background.** Surgical tactics in treatment of patients with brain metastases and significant cystic component are ambiguous due to the complexity of resection of such tumors in compliance with the principles of thorough oncological treatment.

**Aim.** Presentation of a method for treatment of patients with metastatic lesions in the brain with a large cystic component using minimally invasive neurosurgical intervention: implantation of a chronic subcutaneous drainage system – the Ommaya reservoir.

**Materials and methods.** At the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, from 2007 to 2022, Ommaya reservoir implantation was performed in 100 patients with various forms of tumors of the central nervous system and significant cystic component.

**Results and discussion.** The use of the technique of implantation of a constant subcutaneous drainage system – the Ommaya reservoir – in complex treatment of patients with brain metastases in most cases allowed to control the size of the cystic component of the tumor with subsequent local radiation exposure. Direct neurosurgical intervention in the form of tumor resection usually does not comply with the principle of thorough oncological treatment of neoplasms with a significant cystic component due to fragmentation of pathological tissue that leads to rapid local recurrence and dissemination.

**Conclusion.** Surgical treatment of patients with brain metastases is a difficult problem due to the need for a combination of adequate neurosurgical and oncological approaches and tactics. Functional accessibility (neurosurgery) and thoroughness (oncology) cannot always be achieved together to an adequate extent. The use of the Ommaya reservoir in complex treatment of patients with brain metastases with a large cystic component has shown its effectiveness and should be used in the routine practice of a neurosurgeon.

**Keywords:** brain metastasis, Ommaya reservoir, neuro-oncology

**For citation:** Aleshin V.A., Kononets P.V., Bekyashev A.Kh. et al. Ommaya reservoir in complex treatment of patients with brain metastases: Indications, efficacy, prospects. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):70–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-70-75>

## ВВЕДЕНИЕ

Резервуар Оммаи назван в честь нейрохирурга А.Х. Оммаи (Ayub Khan Ommaya, 1930–2008), который его изобрел. В начале 1960-х годов это, казалось бы, простое устройство существенно обезопасило и облегчило задачу доступа к ликворным пространствам. Изначально резервуар использовался для проведения интратекальной химиотерапии (ИтХТ) при лептотомингеальных поражениях, для лечения краниофарингиом (имплантация одного или нескольких резервуаров в кистозный компонент опухоли). Описаны случаи имплантации резервуара Оммаи в кистозную полость, когда в процессе комплексного лечения глиальных опухолей происходило формирование напряженной кисты, вызывающей неврологический дефицит. Наступление эры компьютерной томографии (КТ), появление новых возможностей локального контроля церебральных метастазов при помощи лучевых методов воздействия, успехи системного противоопухолевого лечения, – все это вызвало повышение интереса к проблемам нейроонкологии на рубеже XX и XXI вв. В декабре 2006 г. Y. Yamanaka и соавт. (Yokohama Rosai Hospital) представили серию исследований 22 пациентов, которым для проведения стереотаксической радиохирургии (СРХ) предварительно имплантировали

в кистозный компонент церебрального метастаза резервуар Оммаи [1]. Ограничения проведения СРХ-воздействия инициировали поиск решений, и эффективным выходом стала имплантация резервуара с регулярным дренированием, что приводило впоследствии к уменьшению кистозного компонента. Независимо от этого исследования наш авторский коллектив впервые провел<sup>1</sup> (20.03.2007) имплантацию резервуара Оммаи в кистозный компонент метастаза плоскоклеточного рака легкого в головной мозг на базе Российского онкологического научного центра.

Использование резервуара Оммаи – хронической субкутанной дренирующей системы (ХСкДС) – позволяет добиваться регрессии неврологической симптоматики в случаях церебральных метастазов преимущественно кистозной формы. Стенки кистозного компонента опухоли часто продуцируют жидкость, тем самым нивелируя целесообразность однократного выведения содержимого, также существует высокий риск распространения опухоли по тракту при однократной пункции. Тотальное удаление всех стенок кистозного компонента опухоли технически не всегда выполнимо, вследствие чего в послеоперационном периоде может происходить быстрое нарастание объема жидкостного компонента и продолжающаяся

<sup>1</sup>Алешин В.А. Нейрохирургический этап в комплексном лечении больных с церебральными метастазами рака легкого. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 130 с. Доступно по ссылке: <https://istina.msu.ru/dissertations/391761942/>

неврологическая симптоматика. Проведение необходимого химиолучевого лечения в таких случаях откладывается. Имплантация ХСкДС дает возможность контроля количества жидкостного компонента в церебральном метастазе, тем самым устраняя неврологическую симптоматику, улучшая состояние пациента и позволяя проводить ХТ и лучевую терапию (ЛТ) в комфортных условиях.

С учетом конструкции ХСкДС нами неоднократно обсуждалась возможность и целесообразность использования этой системы для проведения ИтХТ и введения лекарственного агента в кистозную полость при церебральных метастазах солидных опухолей, однако до настоящего времени ответ на этот вопрос не найден. Проведение ИтХТ в указанных случаях, возможно, позволит достичь большего локального эффекта при меньшей токсичности, но пока это только предположение.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период 2007–2022 гг. на базе нейрохирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) лечение по описываемой методике получили 100 пациентов, имеющих диагноз: метастазы рака молочной железы – 42; метастазы немелкоклеточного рака легкого – 28; глиомы – 9; метастазы мелкоклеточного рака легкого – 3; различные метастатические опухоли центральной нервной системы (при раке яичников, шейки матки, меланоме и пр.) – 18 человек (рис. 1).

Таким образом, можно отметить, что в нашем исследовании львиная доля принадлежит пациентам с метастазами рака молочной железы. Вообще это наиболее частая причина вторичного церебрального поражения у женщин, метастаз нередко имеет кистозный

компонент различной степени выраженности, опухоль достаточно эффективно контролируется при помощи ХТ и ЛТ [2].

В работе использовали, кроме резервуара Оммаия (ХСкДС), хирургическую навигационную систему BrainLAB Kolibri или Medtronic StealthStation S8, а также ультразвуковой сканер BK Medical. Исследование и контроль проводили с применением МРТ и КТ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Преимущества имплантации ХСкДС позволяют расширить показания к проведению лечения. Если ранее пациент с обширным образованием с выраженным кистозным компонентом мог быть направлен на паллиативное открытое нейрохирургическое лечение (с сомнительным соблюдением онкологических принципов абластичности и высоким риском диссеминации опухоли) либо на паллиативную курсовую ЛТ (в объеме облучения всего мозга), то теперь малоинвазивное вмешательство разительно меняет перспективы больных (рис. 2).

В представленной клинической ситуации у пациента с плоскоклеточным раком легкого и единичным поражением головного мозга наблюдалась динамика постепенного уменьшения размера церебрального поражения при регулярных дренированиях резервуара (см. рис. 2, а–в). На фоне проведения системного лекарственного противоопухолевого лечения лучевое воздействие на метастатическое поражение головного мозга было отсрочено. В итоге удалось достичь возможности проведения локального контроля с помощью СРХ-метода, что эффективнее облучения всего головного мозга и сопоставимо по результативности с хирургическим вмешательством в объеме удаления опухоли (см. рис. 2, г–е).

Имплантация ХСкДС имеет несколько преимуществ перед простым стереотаксическим дренированием кистозного компонента опухоли. Ряд публикаций доказывает существование опухолевой диссеминации по штифт-каналу при стереотаксических биопсиях в случаях метастатического поражения головного мозга [3]. Необходимо учитывать риск распространения опухолевых клеток по штифт-каналу не только в ткани, но и в ликвор с возможным поражением оболочек. Так, для ряда пациентов с установленным резервуаром требовалось многократное дренирование ввиду постоянной продукции патологической жидкости стенками опухолевой кисты.

Имплантация резервуара Оммаия в кистозный компонент опухоли технически представляет собой рутинную процедуру, обычно не требующую использования высокотехнологического оборудования. В намеченной области проводится полукруглый кожный разрез до 4 см; в центре поля крестообразно вскрывается апоневроз над предполагаемым участком наложения фрезевого отверстия; проводится трепанация

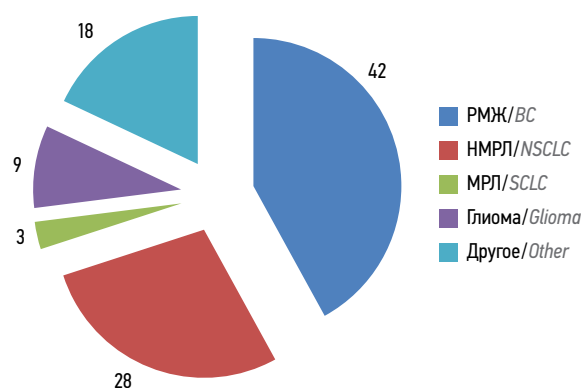


Рис. 1. Распределение пациентов по видам заболевания в исследовании: PMЖ – рак молочной железы; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; МРЛ – мелкоклеточный рак легкого

Fig. 1. Distribution of patients by disease type in the study: BC – breast cancer; NSCLC – non-small cell lung cancer; SCLC – small cell lung cancer

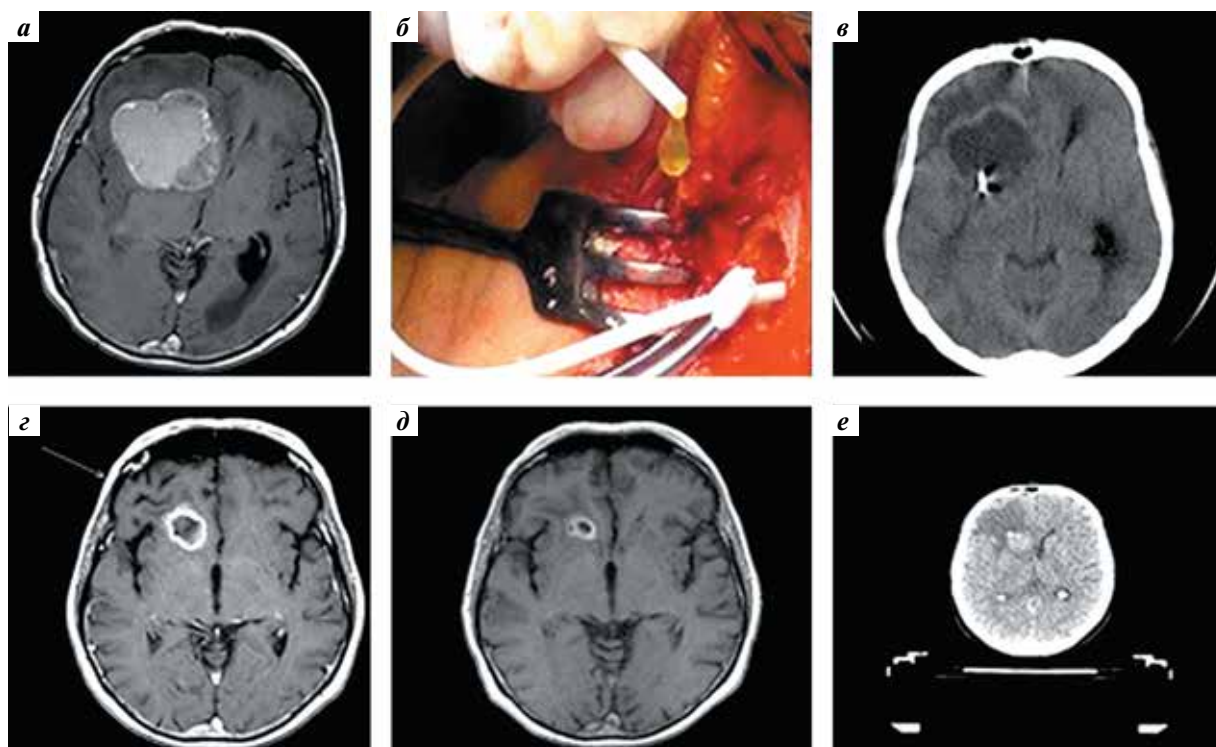
череп; твердая мозговая оболочка вскрывается скальпелем для проведения катетера и коагулируется при необходимости; проводится имплантация катетера в кистозную полость, излишняя его часть отрезается и резервуар фиксируется к катетеру. К апоневрозу резервуар фиксируется несколькими узловыми швами, после чего ушиваются мягкие ткани. После этого проводится проверка работоспособности — пункция и выведение небольшого количества жидкости.

В ряде случаев — при небольших размерах опухолевой кисты или расположении ее в функционально значимых зонах головного мозга — для выбора траектории имплантации катетера мы использовали хирургическую навигационную систему, а также ультразвуковой сканер. Важно отметить одну из особенностей проведенной имплантации: необходимо четко понимать требуемую глубину установки и не завешать размер катетера, чтобы при уменьшении размеров кистозного компонента катетер не смещался в окружающее мозговое вещество. Спорным моментом остается имплантация резервуара при поражении, локализованном субтенториально — ввиду сложности выбора адекватного расположения резервуара под слоем мышц.

Резервуар Оммаи использовали в случаях единичного и множественных поражений. При мультифокальном поражении обычно проводили имплантацию в наибольший клинически значимый узел (рис. 3).

Важный факт: в нашей группе пациентов в ряде случаев удалось использовать описываемую тактику не только с лечебной, но и с диагностической целью. При цитологическом исследовании эвакуируемой жидкости определяли специфические опухолевые клетки, что позволило провести также и иммуноцитохимическое исследование с последующим правильным назначением системной противоопухолевой терапии.

Каких-либо осложнений в нашей серии исследований не отмечено. Аспирацию содержимого кисты проводили в асептических условиях, при этом количество выводимой жидкости варьировалось от 3–6 (чаще) до 12 мл за один раз. Для контроля кистозного компонента церебрального метастаза в ранний послеоперационный период рутинно проводили КТ головного мозга. Далее стандартное динамическое наблюдение включало регулярное проведение контрольных МРТ-исследований головного мозга с контрастным усилением. Оценивали также динамику регресса



**Рис. 2.** Динамика размеров кистозного компонента единичной опухоли головного мозга пациента с плоскоклеточным раком легкого после имплантации резервуара и неоднократной эвакуации содержимого опухоли (а–в) до появления возможности локального лучевого лечения (г–е): а – МРТ до операции; б – момент получения содержимого кистозного компонента при имплантации катетера; в – контрольная КТ в 1-е сутки после операции; г – МРТ через 1 мес после вмешательства; д – МРТ через 2 мес после вмешательства; е – КТ для планирования лучевого лечения

**Fig. 2.** Dynamics of the size of the cystic component of a brain lesion (metastasis of squamous cell lung cancer) after implantation of Ommaya reservoir and repeated evacuation of the tumor contents (a–в) until local radiation treatment became possible (г–е): а – MRI before surgery; б – the moment of receiving the contents of the cystic component during catheter implantation; в – control CT on day 1 after surgery; г – MRI examination 1 month after implantation; д – MRI examination 2 months after implantation; е – CT scan for radiation planning

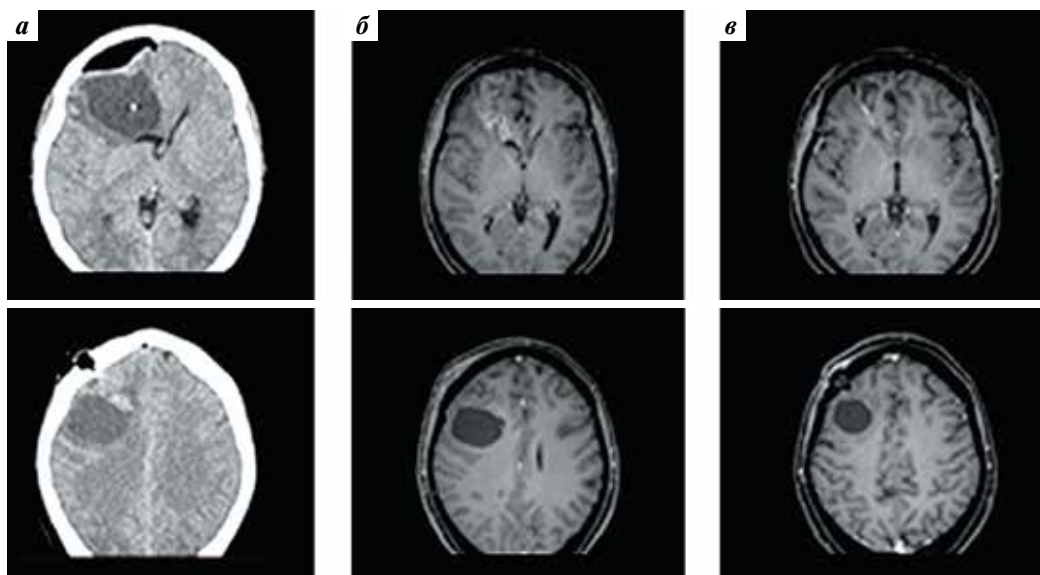


Рис. 3. Динамика размеров опухолевых узлов: а – на 1-е сутки после вмешательства; б – на 7-е сутки; в – на 42-е сутки (контроль после лучевой терапии, ЛТ). Верхний ряд: узлы после имплантации резервуара Оммаи в кистозный компонент одного из метастазов рака молочной железы и неоднократной эвакуации содержимого опухоли. Нижний ряд: узлы без имплантации после проведения локальной ЛТ

Fig. 3. Dynamics of the size of tumor lesions: а – on day 1 after implantation; б – on day 7; в – on day 42 (control after radiation therapy, RT). Upper row: lesions after implantation of Ommaya reservoir into the cystic component of one of the breast cancer metastases and repeated evacuation of the tumor contents. Lower row: lesions in the absence of Ommaya reservoir implantation after local RT

неврологического дефицита, особенно при локализации поражения в функционально значимых зонах.

### ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в отделении нейроонкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина имплантация резервуара Оммаи в кистозный компонент опухоли с целью создания плацдарма для дальнейшего лечения стала рутинным нейрохирургическим вмешательством.

С учетом современного мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с церебральными метастазами интересным является обсуждение возможности, целесообразности и безопасности применения резервуара Оммаи для доставки терапевтических агентов непосредственно в опухоль – в полость кистозного компонента. Не стоит забывать, что изначально резервуар использовался для введения блеомицина в кистозный компонент краниофарингиомы. Также на сегодняшний день рутинной стала имплантация резервуара Оммаи в желудочковую систему для ИтХТ лейкозов у детей, а также у взрослых (реже) [4].

Еще одним вариантом использования резервуара Оммаи может быть его применение в ядерной медицине для внутрикистозного облучения радиоизотопом [5]. Описано проведение такого варианта локального контроля при краниофарингиоме у взрослого мужчины. Вводился коллоид цитрата иттрия-90 в дозе 300 Гр на внутреннюю поверхность опухоли, что вызвало

осложнение – посттерапевтическую воспалительную реакцию. Варианты лечения краниофарингиом при помощи радиоизотопов изучались с 70-х годов прошлого века [6]. Подобных исследований для пациентов с церебральными метастазами различных форм рака к настоящему моменту нет, но они могли бы стать еще одной из возможностей применения нашей методики.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день резервуар Оммаи можно эффективно использовать в нейроонкологической практике в различном качестве и с разными целями:

- как средство купирования грубой неврологической симптоматики, развившейся из-за выраженного кистозного компонента опухоли;
- как техническую возможность получения данных (в том числе в динамике) для цитологического и иммуноцитохимического исследований жидкости, продуцируемой опухолевой тканью;
- как локальный способ уменьшения опухоли с кистозным компонентом (без облучения всего головного мозга), сопоставимый по эффективности с хирургическим вмешательством в объеме полного удаления опухоли.

В перспективе применение резервуара Оммаи увеличит возможности доставки различных терапевтических агентов в опухоль, а также варианты эффективного локального контроля.

## Литература | References

1. Yamanaka Y., Shuto T., Kato Y. et al. Ommaya reservoir placement followed by Gamma Knife surgery for large cystic metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 2006;(105 Suppl):79–81. DOI: 10.3171/sup.2006.105.7.79
2. Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Алешин В.А. Хирургический этап в комплексном лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы. *Злокачественные опухоли* 2014;(3):110–5. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-110-115  
Belov D.M., Karakhan V.B., Bekyashev A.Kh., Aleshin V.A. The surgical stage in the complex treatment of patients with cerebral metastases of breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2014;(3):110–5. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-110-115
3. Carnevale J.A., Imber B.S., Winston G.M. et al. Risk of tract recurrence with stereotactic biopsy of brain metastases: an 18-year cancer center experience. *J Neurosurg* 2021;136(4):1045–51. DOI: 10.3171/2021.3.JNS204347
4. Озеров С.С., Мельников А.В., Самарин А.Е. и др. Резервуар Оммаи для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история создания, техника постановки и опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015;14(4):5–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-4-5-9  
Ozerov S.S., Melnikov A.V., Samarin A.E. et al. Ommaya reservoir for intraventricular chemotherapy of children with neuro-oncological and oncohematological diseases: Design history, implantation technology, and experience gained at the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(4):5–9. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-4-5-9
5. Razak N.A., Ping P.C., Kamarulzaman K., Hassan S.Z.A. First local experience of intra-cavitary Yttrium-90 Citrate colloid irradiation via Ommaya reservoir for refractory cystic craniopharyngioma: A case report. *Nucl Med Mol Imaging* 2024;58(3):129–39. DOI: 10.1007/s13139-024-00838-5
6. Julow J.V. Intracystic irradiation for craniopharyngiomas. *Pituitary* 2013;16(1):34–45. DOI: 10.1007/s11102-012-0442-4

## Вклад авторов

V.A. Aleshin: разработка дизайна, написание статьи;  
P.V. Kononets, A.Kh. Bekyashev: общее руководство;  
D.M. Belov: анализ данных;  
D.R. Naskhletashvili: анализ и интерпретация данных;  
T.G. Gasparyan, N.V. Sevyan, A.A. Mitrofanov, E.V. Prozorenko: выполнение операции;  
R.A. Sufianov: поиск и анализ литературы;  
E.A. Moskvina: обработка данных;  
V.B. Karakhan: научное руководство.

## Authors' contributions

V.A. Aleshin: research design, article writing;  
P.V. Kononets, A.Kh. Bekyashev: overall leadership;  
D.M. Belov: data analysis;  
D.R. Naskhletashvili: data analysis and interpretation;  
T.G. Gasparyan, N.V. Sevyan, A.A. Mitrofanov, E.V. Prozorenko: surgical operation;  
R.A. Sufianov: search and analysis for literary sources;  
E.A. Moskvina: data analysis;  
V.B. Karakhan: scientific leadership.

## ORCID авторов / ORCID of authors

V.A. Алешин / V.A. Aleshin: <https://orcid.org/0000-0003-1389-9038>  
P.V. Кононец / P.V. Kononets: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>  
A.X. Бекашев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>  
D.M. Белов / D.M. Belov: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>  
D.R. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>  
T.G. Гаспарян / T.G. Gasparyan: <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>  
N.V. Севян / N.V. Sevyan: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>  
A.A. Митрофанов / A.A. Mitrofanov: <https://orcid.org/0000-0002-4125-7342>  
E.V. Прозоренко / E.V. Prozorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>  
R.A. Суфианов / R.A. Sufianov: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>  
E.A. Москвина / E.A. Moskvina: <https://orcid.org/0000-0001-5242-9309>  
V.B. Карахан / V.B. Karakhan: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работы выполнялись без внешнего финансирования.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

**Статья поступила:** 13.06.2024. **Принята к публикации:** 19.11.2024. **Опубликована онлайн:** 11.06.2025.

**Article submitted:** 13.06.2024. **Accepted for publication:** 19.11.2024. **Published online:** 11.06.2025.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-76-82>

# Тактика неинвазивной диагностики и лечения пациентов с КТ-негативными ликворными фистулами основания черепа

## Контакты:

Дарья Викторовна  
Рощина  
[koneva.darya92@gmail.com](mailto:koneva.darya92@gmail.com)

И. М. Годков<sup>1, 2, 3</sup>, Д. В. Рощина<sup>2</sup>, А. А. Гринь<sup>1, 2</sup>, А. И. Крюков<sup>4</sup>, Е. В. Гаров<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное ш., 18а, стр. 2

**Введение.** На сегодняшний день диагностика назальной ликвореи предполагает использование инструментальных и лабораторных методик. Компьютерная томография (КТ) головного мозга – наиболее предпочтительный инструментальный метод, однако не всегда эффективный для визуализации дефектов основания черепа размером менее 2 мм.

**Цель исследования** – подтверждение назальной ликвореи при помощи лабораторных методов диагностики, а не инструментальными методами диагностики.

**Материалы и методы.** Инструментальная диагностика назальной ликвореи (амбулаторно): КТ головного мозга высокого разрешения с последующим анализом изображений в мультипланарных проекциях. Лабораторная диагностика: количественный тест на содержание глюкозы в назальном секрете с использованием индикаторных полосок (Россия), а также количественный анализ гексокиназным методом при помощи биохимических анализаторов (Япония, США).

**Результаты.** Представлены диагностическая тактика и варианты хирургического лечения 34 пациентов. По данным КТ головного мозга, выполненной всем пациентам, в 5 (14,7 %) наблюдениях костного дефекта не обнаружено. Однако выявлено истончение костной ткани в области ситовидной пластинки решетчатой кости с наличием мягкотканного включения (менингоэнцефалоцеле), а также низкое расположение ольфакторной ямки ( $8,16 \pm 0,14$  мм). Проведение лабораторной диагностики у 5 (14,7 %) пациентов позволило верифицировать примесь ликвора в назальном секрете. Всем проведена реконструкция ликворных фистул эндоскопическим эндоназальным доступом по методике многослойного закрытия с использованием алло- и аутоотрансплантатов. В послеоперационном периоде у всех пациентов рецидива назальной ликвореи не выявлено. Катамнез составил от 6 мес до 3 лет.

**Обсуждение.** При верификации ликвора в назальном секрете диагностику ликворных фистул необходимо проводить при помощи КТ головного мозга; при отсутствии явных дефектов основания черепа по результатам КТ головного мозга – переходить к эндоскопической ревизии полости носа и ситовидной пластинки решетчатой кости, не прибегая к инвазивным методам диагностики.

**Заключение.** В случае негативных инструментальных (КТ) и положительных лабораторных результатов область ситовидной пластинки решетчатой кости рекомендуем расценивать как наиболее вероятный источник назальной ликвореи.

**Ключевые слова:** назальная ликворея, дефект основания черепа, КТ-негативная ликворная фистула, менингоэнцефалоцеле, ситовидная пластинка, КТ головного мозга

**Для цитирования:** Годков И.М., Рощина Д.В., Гринь А.А. и др. Тактика неинвазивной диагностики и лечения пациентов с КТ-негативными ликворными фистулами основания черепа. Нейрохирургия 2025;27(2):76–82

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-76-82>

## Noninvasive diagnosis and treatment tactics in patients with CT-negative cerebrospinal fluid fistulas of the skull base

I. M. Godkov<sup>1, 2, 3</sup>, D. V. Roshchina<sup>2</sup>, A. A. Grin<sup>1, 2</sup>, A. I. Kryukov<sup>4</sup>, E. V. Garov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Multiprofile Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; Bld. 3, 8 Sosenskii Stan St., Moscow 108814, Russia;

<sup>4</sup>The Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute; Bld. 2, 18a Zagorodnoe Hwy., Moscow 117152, Russia

**Contacts:** Darya Viktorovna Roshchina *koneva.darya92@gmail.com*

**Introduction.** Currently diagnosis of cerebrospinal fluid (CSF) leak involves the use of instrumental and laboratory techniques. Computed tomography of the brain (CT brain) is the preferred instrumental method. However, it is not always effective for visualization of skull base defects less than 2 mm in size.

**Aim.** To confirm nasal CSF leak primarily using laboratory diagnostic methods, rather than instrumental diagnostic methods.

**Materials and methods.** Instrumental diagnosis of nasal CSF leak (outpatient): high-resolution CT brain with subsequent image analysis in multiplanar projections. Laboratory diagnosis: quantitative test of glucose in nasal fluid using test strips (Russia) and quantitative test using hexokinase method and biochemical analyzers (Japan, USA).

**Results.** Diagnostic tactics and types of surgical treatment for 34 patients are presented. CT brain was performed in all patients, and no bone defect was found in 5 (14.7 %) cases. However, thinning of the bone tissue in the area of the cribriform plate of the ethmoid bone with the presence of a soft tissue inclusion (meningoencephalocele), as well as a low position of the olfactory fossa ( $8.16 \pm 0.14$  mm) was observed. Through laboratory diagnostics, admixture of CSF in nasal fluid was verified in 5 (14.7 %) patients. Reconstruction of CSF fistulas was performed in all patients through endoscopic endonasal access using multilayer closure technique with allo- and autografts. In the postoperative period, no recurrence of CSF leak was observed. Follow-up period ranged from 6 months to 3 years.

**Discussion.** In verification of CSF in nasal fluid, CSF fistula diagnosis requires CT brain; in the absence of obvious defects of the skull base according to CT results, endoscopic examination of the nasal cavity and cribriform plate of the ethmoid bone should be performed without the use of invasive diagnostic methods.

**Conclusion.** In the context of negative CT and positive laboratory results, the area of the cribriform plate of the ethmoid bone should be regarded as the most likely source of CFS.

**Keywords:** cerebrospinal fluid leak, skull base defect, CT-negative CSF fistula, meningoencephalocele, cribriform plate, CT brain

**For citation:** Godkov I.M., Roshchina D.V., Grin A.A. et al. Noninvasive diagnosis and treatment tactics in patients with CT-negative cerebrospinal fluid fistulas of the skull base. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):76–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-76-82>

## ВВЕДЕНИЕ

Возникновению назальной ликвореи (НЛ) могут способствовать черепно-мозговая травма, хирургическое вмешательство, а также нетравматические причины. Наличие прямого сообщения между полостью носа и интракраниальным пространством может приводить к инфицированию и развитию внутричерепных осложнений в 25 % случаев, из которых 10 % заканчиваются летально [1–3].

Из инструментальных методов диагностики ликворных фистул (ЛФ) в настоящее время предпочтительным служит компьютерная томография (КТ) головного мозга за счет своей неинвазивности, быстроты проведения исследования, невысокой стоимости. Однако в ряде случаев на снимках КТ головного мозга визуализация небольших (менее 2 мм) дефектов основания черепа не всегда возможна за счет нечеткого сигнала от истонченной костной ткани на фоне сформированного менингеоэнцефалоцеле, особенно в области ситовидной пластинки решетчатой кости. В этой связи необходимо на следующем этапе, в случае подтвержденной лабораторно НЛ (вместо инвазивного метода диагностики КТ-цистернографии, КТЦГ), проводить эндоскопический осмотр полости носа

с прицельной оценкой ситовидной пластинки решетчатой кости и последующую пластику дефекта [4–6].

В настоящей публикации представлено 5 клинических случаев пациентов с НЛ, идентифицированной при помощи лабораторных методов, на фоне отсутствия дефекта основания черепа по данным КТ головного мозга, а также тактика неинвазивной диагностики и лечения пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2018 по 2023 г. на базе нейрохирургической клиники Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского прооперировано 34 пациента с локализацией ЛФ в области ситовидной пластинки решетчатой кости – 16 (47,1 %), стенок клиновидной пазухи – 14 (41,2 %), задней стенки лобной пазухи – 4 (11,7 %) пациента. При этом у 5 (14,7 %) пациентов ЛФ ситовидной пластинки решетчатой кости подтверждена не с помощью инструментальных методов диагностики, а лабораторно. Далее была сделана эндоскопическая ревизия полости носа, по результатам которой у всех 5 пациентов в области ситовидной пластинки визуализировали ЛФ, после чего провели одномоментную пластику дефекта.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с назальной ликвореей

Table 1. Characteristics of the patients with nasal cerebrospinal fluid leak

Пациент* Patient*	Возраст, лет Age, years	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	Этиология НЛ Etiology of nasal CSF leak	Интенсивность выделений (НЛ) Intensity of secretions (nasal CSF leak)	Длительность НЛ Duration of nasal CSF leak	Глубина ольфакторной ямки, мм Olfactory fossa depth, mm
1	44	28,7	Спонтанная Spontaneous	Скудные Sparse	12 сут 12 days	8,04
2	41	26,9	То же The same	То же The same	5 мес 5 months	8,41
3	23	19,7	Травматическая Traumatic	– «–	3 сут 3 days	8,13
4	26	31,5	Спонтанная Spontaneous	– «–	2 мес 2 months	8,09
5	51	30,4	То же The same	– «–	3 мес 3 months	8,11

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; НЛ – назальная ликворея.

\*Все представленные пациенты – женщины.

Note. BMI – body mass index; CSF – cerebrospinal fluid.

\*All presented patients are women.

В представленных 5 клинических наблюдениях патология проявлялась скудным истечением цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из одной половины полости носа. Этиология НЛ посттравматического характера установлена у 1 пациента, нетравматического (спонтанного) – у 4. Возраст пациентов: 41, 44, 23, 26 и 51 год. Средний возраст составил  $37 \pm 12,02$  года. Значения индекса массы тела (ИМТ) варьировались от 19,7 до 31,5 кг/м<sup>2</sup>, средний показатель –  $27,4 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> (табл. 1).

## МЕТОДЫ

**Инструментальная диагностика НЛ:** КТ головного мозга высокого разрешения (амбулаторно) с последующим анализом изображений в мультипланарных проекциях.

**Лабораторная диагностика:** оценочный анализ на содержание глюкозы при помощи индикаторных полосок «БИОСКАН® – ГЛЮКОЗА» (Россия); количественный биохимический анализ гексокиназным методом (реагент Glucose Hexokinase Reagent SetНТИ-G7518) с использованием биохимических анализаторов Olympus AU 640 (Olympus Corporation, Япония) и Advia 120 Bayer (США).

Тест-полоску под визуальным контролем вводили на 2–3 с в обе половины полости носа для контакта сенсорного элемента со слизистым отделяемым оболочки нижней и средней носовых раковин. После извлечения полоски из полости носа назальный секрет на сенсорном элементе стирали. Спустя 60 с содержание глюкозы оценивали по интенсивности

окраски хромогена, сравнивая ее с эталоном на цветной шкале.

Для проведения количественного биохимического анализа на содержание глюкозы собирали назальный секрет, провоцируя истечение ЦСЖ за счет повышения внутрибрюшного и внутригрудного давления, что приводило к повышению внутричерепного давления (проба Вальсальвы).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Компьютерная томография головного мозга, выполненная пациентами амбулаторно, а также последующая визуальная оценка снимков в мультипланарных проекциях, проведенная нами, не выявили явного костного дефекта основания черепа. На сериях снимков всех пациентов отмечено истончение костной ткани в области ситовидной пластинки решетчатой кости, в ряде случаев с включением мягкотканного компонента (рис. 1, в).

При анализе КТ головного мозга в коронарной проекции у всех пациентов выявлено низкое расположение центральных отделов ситовидной пластинки решетчатой кости (ольфакторной ямки) относительно этмоидальной ямки (по классификации вариантов строения ситовидной пластинки по Р. Keros<sup>1</sup>, 1962 г.) от 8 до 16 мм (рис. 1, а). Выраженность ольфакторной ямки измеряли проведением перпендикуляра до максимально нижней точки от отрезка, соединяющего этмоидальные ямки (рис. 1, б). Глубина ольфакторной ямки у пациентов составила  $8,16 \pm 0,14$  мм ниже уровня этмоидальной ямки.

<sup>1</sup><https://radiopaedia.org/articles/keros-classification-of-olfactory-fossa>

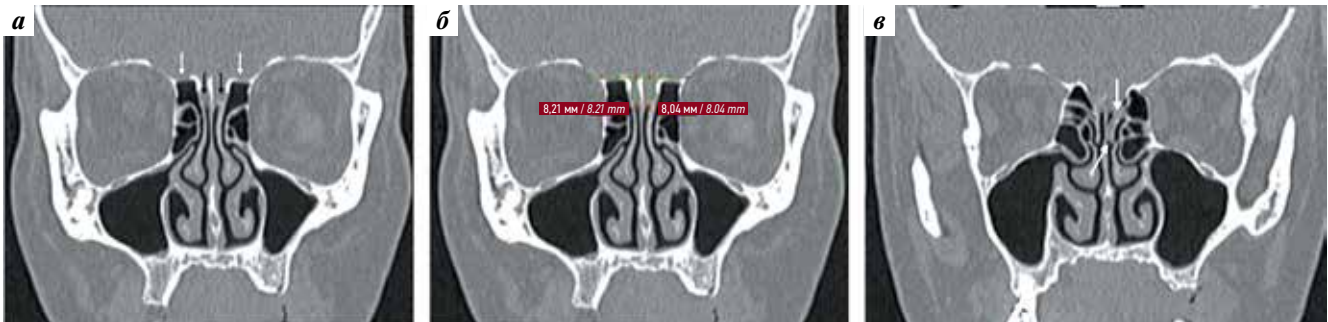


Рис. 1. КТ головного мозга: а – низкое расположение ольфакторной ямки (черная стрелка) относительно этмоидальной ямки (белая стрелка); б – измерение глубины ольфакторной ямки; в – мягкотканый компонент (выпячивание) около верхней носовой раковины (белые стрелки)

Fig. 1. CT brain: а – low position of the olfactory fossa (black arrow) relative to the ethmoidal fossa (white arrow); б – measurement of the olfactory fossa depth; в – the soft-tissue component (protrusion) near the superior turbinate (white arrows)



Рис. 2. Положительный результат теста на содержание глюкозы в назальном секрете. Сравнение окрашенных индикаторных полосок (БИОСКАН® – ГЛЮКОЗА, Россия) с цветовой шкалой

Fig. 2. Positive result of a quantitative test for measuring glucose in the nasal secretions. Comparison of colored indicator strips (BIOSCAN® – GLUCOSE, Russia) with the color scale

Глюкозооксидазную пробу после 60-секундного контакта назального секрета пациентов с индикаторным участком на тест-полоске трактовали как положительную (+) (рис. 2), тогда как аналогичный проведенный тест с назальным секретом противоположной стороны полости носа был отрицательным (–).

Результат биохимического количественного анализа также был положительный. Однако, учитывая объем, необходимый для проведения анализа назального секрета (не менее 1 мл) и незначительную интенсивность истечения ЦСЖ из полости носа, провести биохимический анализ отделяемого удалось только у 2 пациентов.

В случае подтвержденной на КТ головного мозга (рис. 3) примеси ЦСЖ в назальном секрете на фоне явного отсутствия дефекта мы переходили к эндоскопическому осмотру полости носа. Так, при осмотре крыши полости носа было выявлено менингоцеле (рис. 4).

Пластика ЛФ всем пациентам выполнена эндоскопическим эндоназальным доступом. После сокращения менингоцеле при помощи электрокоагуляции не было обнаружено значимого костного дефекта. Вероятно, грыжевой мешок диаметром не более 1–2 мм



Рис. 3. КТ головного мозга в мультипланарных проекциях (костный режим): отсутствие явных признаков дефекта основания черепа

Fig. 3. CT of the brain in multiplanar projections (bone window): no signs of a skull base defect

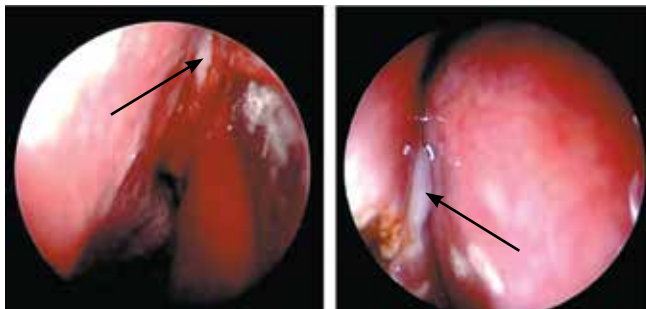


Рис. 4. Эндоскопический снимок: визуализируется менингоцеле в области ситовидной пластинки решетчатой кости (стрелки)

Fig. 4. Endoscopic photo: meningocele in the area of the cribriform plate of the ethmoid bone (arrows)

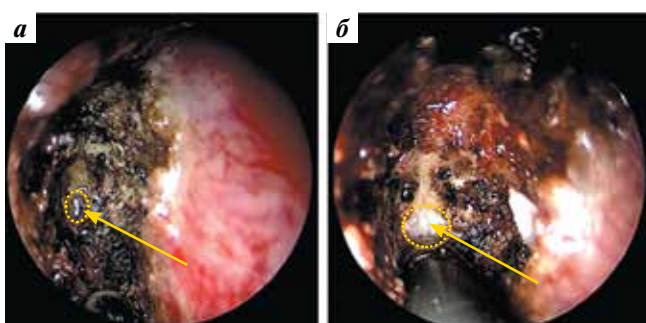


Рис. 5. Эндоскопические снимки: а – виден костный дефект в ситовидной пластинке после коагуляции слизистой оболочки (стрелка); б – дефект твердой мозговой оболочки (стрелка)

Fig. 5. Endoscopic photo: a – bone defect in the cribriform plate after coagulation of the mucous membrane (arrow); б – defect of the dura mater (arrow)

(рис. 5) формировался через увеличенное отверстие одного из обонятельных нервов.

Пластику ЛФ выполняли по методике многослойного закрытия дефекта (сэндвич-методика) с использованием ауто- и аллотрансплантатов (подкожно-жировая клетчатка околопупочной области и Тахокомб соответственно), для фиксации материалов применяли биологические клеи (BioGlue, Duraseal).

Установку системы люмбального дренирования выполнили только двум пациенткам – № 4 и 5 (ИМТ 31,5 и 30,4 кг/м<sup>2</sup> соответственно, см. табл. 1), чтобы создать благоприятные условия для закрепления пластических материалов. Систему удалили через 3 сут.

У 5 пациентов, представленных в публикации, в послеоперационном периоде рецидива НЛ не отмечено. Катамнез составил от 6 мес до 3 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современная диагностика НЛ для определения локализации дефекта подразумевает применение инструментальных методов – КТ головного мозга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, КТЦГ, МР-цистернографии, а также лабораторные методы верификации ЦСЖ в назальном секрете [4–7]. Однако, по нашим наблюдениям, при ЛФ

ситовидной пластинки решетчатой кости небольших размеров выделения скудны, поэтому предпочтительнее применять глюкозооксидазный метод с индикаторными тест-полосками, не требующий сбора назального секрета.

Для диагностического поиска дефекта наибольшими преимуществами по сравнению с другими инструментальными методами обладает КТ головного мозга – за счет неинвазивности, визуализации костных дефектов, скорости и относительно низкой стоимости [8–10]. Кроме того, при помощи 3D-реконструкции КТ-изображений можно оценить характер, протяженность перелома и распространение его на близлежащие анатомические области. У КТ головного мозга хорошая диагностическая ценность: чувствительность метода – 75,5 %, специфичность – 85 % [6, 7, 9–11]. Однако дефекты менее 2 мм, образующиеся как результат длительного давления на истонченные костные структуры основания черепа, или формирования узураций менинго- или менингоэнцефалоцеле, представляют сложность для определения точной локализации ЛФ при помощи КТ головного мозга.

Для лучшей визуализации патологии мягких тканей предпочтительнее использовать МРТ головного мозга, однако и этот метод имеет недостаток, заключающийся в сложности идентификации костных структур. В этой связи, по мнению авторов, лучше сочетать КТ головного мозга и МРТ головного мозга [11–13], однако с точки зрения экономических затрат данная комбинация невыгодна [10, 12].

На практике в случае отсутствия дефекта по данным КТ или МРТ головного мозга и при сомнительном результате анализа назального секрета на примесь ликвора используют КТЦГ. Однако, по нашему опыту, контрастное вещество не всегда накапливается в грыжевых мешках малых размеров (не более 2 мм), описанных нами ЛФ ситовидной пластинки решетчатой кости. В случае положительного теста на содержание глюкозы в назальном секрете стоит ограничивать диагностический поиск применением КТ головного мозга. При отсутствии явных дефектов основания черепа по результатам КТ следует переходить к проведению эндоскопического осмотра полости носа с прицельным осмотром крыши полости носа (ситовидной пластинки решетчатой кости). При визуальном анализе КТ головного мозга необходимо учитывать, что такая анатомическая характеристика решетчатой кости, как низкое расположение обонятельной ямки (классификация Р. Keros), сопровождающееся узурацией, служит одним из предрасполагающих факторов для развития НЛ.

Лишь у 1 пациента – с сомнительным лабораторным результатом глюкозооксидазного теста и отсутствием инструментальных данных о дефекте основания черепа (КТ головного мозга) – нами не обнаружено менингоцеле при эндоскопической ревизии полости носа.

Для выполнения пластики ЛФ малого размера ситовидной пластинки используют различные техники (экстра-, интракраниальную) и материалы (мукоперистальтный лоскут, комбинацию алло- и ауто трансплантатов) [8, 14]. Для закрытия дефектов основания черепа до 1–2 мм мы выбираем сочетание ауто- и аллотрансплантатов с экстракраниальным вариантом их укладки.

На фоне спонтанной НЛ продукция ликвора может стать повышенной, поэтому в 1-е сутки после хирургического лечения нагрузка на пластические материалы, закрывающие ЛФ, может возрасти, что требует дренирования для снижения давления на зону реконструкции. Для принятия такого решения ориентировались на следующие параметры: этиология НЛ и значение ИМТ. Пациентам со спонтанной НЛ, высоким ИМТ (более 30 кг/м<sup>2</sup>) для обеспечения надежной стабилизации краев раны в области пластики ЛФ следует устанавливать люмбальный дренаж. В нашей работе систему люмбального дренирования установили пациенткам № 4 и 5 (см. табл. 1), время дренирования составило 3 сут.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подозрении на назальную ликворею пациентам рекомендуем проведение (амбулаторно) лабораторной диагностики назального секрета при помощи глюкозооксидазного индикаторного экспресс-теста или биохимического исследования в зависимости от количества полученной биологической жидкости, а также КТ или МРТ головного мозга.

При подтверждении наличия цереброспинальной жидкости в назальном секрете, но отсутствии верификации ликворной фистулы по инструментальным данным, на следующем этапе целесообразно эндоскопическое исследование полости носа с прицельной ревизией области ситовидной пластинки решетчатой кости как наиболее вероятной локализации ликворной фистулы. При этом возможно выполнить одномоментную пластику.

В случае скудных выделений из полости носа и при сомнительном результате по данным глюкозооксидазного теста целесообразно проведение КТ-цистернографии до принятия решения об эндоскопической ревизии полости носа.

## Литература | References

- Капитанов Д.Н., Шелеско Е.В., Потапов А.А. и др. Эндоскопическая эндоназальная диагностика и лечение менингоэнцефалоцеле основания черепа. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2017;81(2):38–47. DOI: 10.17116/neiro201781238-47
- Kapitanov D.N., Shelesko E.V., Potapov A.A. et al. Endoscopic endonasal diagnosis and treatment of skull base meningoencephalocele. Zhurnal Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2017;81(2):38–47. DOI: 10.17116/neiro201781238-47
- Oh J.W., Kim S.H., Whang K. Traumatic cerebrospinal fluid leak: diagnosis and management. Korean J Neurotrauma 2017;13:63–7. DOI: 10.13004/kjnt.2017.13.2.63
- Quatre R., Attye A., Righini C.A. et al. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea: Association with body weight and imaging data. J Neurol Surg B Skull Base 2017;78(5):419–24. DOI: 10.1055/s-0037-1603731
- Lopatin A.S., Kapitanov D.N., Potapov A.A. Endonasal endoscopic repair of spontaneous cerebrospinal fluid leaks. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:859–63. DOI: 10.1001/archotol.129.8.859
- Payne R.J., Frenkiel S., Glikstein R., Mohr G. Role of computed tomographic cisternography in the management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. J Otolaryngol 2003;32:93–100. DOI: 10.2310/7070.2003.37260
- Zapalac J.S., Marple B.F., Schwade N.D. Skull base cerebrospinal fluid fistulas: a comprehensive diagnostic algorithm. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;126:669–76. DOI: 10.1067/mhn.2002.125755
- Reddy M., Baugnon K. Imaging of cerebrospinal fluid rhinorrhea and otorrhea. Radiol Clin North Am 2017;55(1):167–87. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.08.005
- Ziu M., Savage J.G., Jimenez D.F. Diagnosis and treatment of cerebrospinal fluid rhinorrhea following accidental traumatic anterior skull base fractures. Neurosurg Focus 2012;32:E3. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.08.005
- Oakley G.M., Alt J.A., Schlosser R.J. et al. Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: An evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:8–16. DOI: 10.1002/alr.21637
- Pool C.D., Patel V.A., Schilling A. et al. Economic implications of localization strategies for cerebrospinal fluid rhinorrhea. Int Forum Allergy Rhinol 2020;10:419–25. DOI: 10.1002/alr.22501
- Eljazzar R., Loewenstern J., Dai J.B. et al. Detection of cerebrospinal fluid leaks: Is There a radiologic standard of care? A systematic review. World Neurosurg 2019;127:307–15. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.299
- Mostafa B.E., Khafagi A. Combined HRCT and MRI in the detection of CSF rhinorrhea. Skull Base 2004;14:157–62. PMID: 16145599
- Kojima A., Matsumoto M., Tomiguchi S. et al. Accurate scatter correction for transmission computed tomography using an uncollimated line array source. Ann Nucl Med 2004;18:45–50. DOI: 10.1007/BF02985613
- Ozturk O., Polat S., Uneri C. Endoscopic endonasal management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. J Craniofac Surg 2012;23:1087–92. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31824e6a44

**Вклад авторов**

И.М. Годков: идея исследования, подготовка плана статьи и редактирование статьи, окончательное утверждение текста;  
Д.В. Рошина: сбор, анализ и обработка материала, написание статьи, подготовка текста к печати;  
А.А. Гринь: редактирование статьи, окончательное утверждение текста;  
А.И. Крюков, Е.В. Гаров: редактирование статьи, научное руководство.

**Authors' contributions**

I.M. Godkov: study concept, article outline preparation, article editing, final approval of the text;  
D.V. Roshchina: data collection, analysis and processing, writing the article, preparation of the text for publication;  
A.A. Grin: article editing, final approval of the text;  
A.I. Kryukov, E.V. Garov: article editing, scientific supervision.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.М. Годков / I.M. Godkov: <https://orcid.org/0000-0001-8651-9986>  
Д. В. Рошина / D.V. Roschina: <https://orcid.org/0000-0001-9161-6035>  
А.А. Гринь / A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>  
А.И. Крюков / A.I. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>  
Е.В. Гаров / E.V. Garov: <https://orcid.org/0000-0003-2473-3113>

**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.** Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-83-89>

# Эндоваскулярная реканализация хронической окклюзии внутренней сонной артерии (клиническое наблюдение и обзор литературы)

**Контакты:**

Константин Николаевич  
Бабичев  
[k\\_babichev@mail.ru](mailto:k_babichev@mail.ru)

К. Н. Бабичев<sup>1, 2</sup>, К. Ш. Исаев<sup>2</sup>, Д. В. Кандыба<sup>2, 1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»; Россия, 192242 Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3

**Цель работы** – представить клиническое наблюдение с отдаленным результатом, оценку возможностей и описание эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии внутренней сонной артерии.

**Клинический случай.** Пациенту (55 лет) с выявленной при обследовании в 2021 г. окклюзией правой внутренней сонной артерии (от бифуркации общей сонной артерии до устья глазной артерии) проведена медикаментозная терапия. Выписан из Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия) с полным регрессом симптоматики. В 2022 г. при ухудшении состояния выявлена (по данным компьютерной томографической ангиографии) окклюзия внутренних сонных артерий с обеих сторон. Нами рекомендовано выполнение реваскуляризирующей операции, от которой пациент воздержался. Назначен курс двойной дезагрегантной терапии. В 2023 г. при очередном нарушении мозгового кровообращения пациент вновь поступил в институт: подтверждена (по данным церебральной ангиографии) двусторонняя окклюзия левой внутренней сонной артерии до отхождения глазных артерий (тип C/D по классификации D. Hasan и соавт.). На базе института пациенту выполнена (29.09.2023) внутрисосудистая реканализация хронической окклюзии левой внутренней сонной артерии. При контрольном обследовании через 12 мес отмечено по данным церебральной ангиографии сохранение проходимости левой внутренней сонной артерии без признаков рестеноза. Поскольку повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения не наблюдалось, необходимости в реваскуляризации правого каротидного бассейна не было.

**Обзор.** Представлен тематический обзор литературы, посвященный возможностям внутрисосудистой реканализации хронических окклюзий внутренней сонной артерии. Обсуждены показания, техника и результаты внутрисосудистых вмешательств, описаны предикторы и осложнения реканализации.

**Заключение.** Представленный случай с отдаленным результатом и проведенный обзор подтверждают, что развитие методов эндоваскулярной хирургии позволяет достаточно успешно провести реканализацию хронических и подострых окклюзий внутренней сонной артерии в большинстве случаев. Показания к операции основываются на клинической картине заболевания, эффективности медикаментозной терапии и ангиографической характеристике окклюзии.

**Ключевые слова:** хроническая окклюзия внутренней сонной артерии, эндоваскулярная реканализация, ишемический инсульт (ИИ), эндоваскулярная хирургия, микрокатетер, тематический обзор литературы, клиническое наблюдение, риск осложнений, КТ головного мозга, КТ-перфузия головного мозга, ангиография

**Для цитирования:** Бабичев К. Н., Исаев К. Ш., Кандыба Д. В. Эндоваскулярная реканализация хронической окклюзии внутренней сонной артерии (клиническое наблюдение и обзор литературы). Нейрохирургия 2025;27(2):83–9.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-83-89>

## Endovascular recanalization of chronic internal carotid artery occlusion: Clinical case and literature review

K. N. Babichev<sup>1, 2</sup>, K. Sh. Isaev<sup>2</sup>, D. V. Kandyba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg institute of emergency care n. a. I. I. Dzhanelidze; 3, Budapeshtskaya St., Saint Petersburg 192242, Russia

Contacts: Konstantin Nikolaevich Babichev [vla\\_smirnov@mail.ru](mailto:vla_smirnov@mail.ru)

**Aim.** To present a clinical case of successful recanalization of chronic total internal carotid artery occlusion and results of literature review on the topic.

**Clinical case.** The patient (55 years) with diagnosed in 2021 occlusion of the right carotid artery (from bifurcation of the common carotid artery to the ostium of the ophthalmic artery) underwent drug therapy. He was discharged from the Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine (Saint Petersburg, Russia) with complete regression of the symptoms. In 2022, after his condition worsened, computed tomography angiography showed occlusion of the internal carotid arteries on both sides. We recommended revascularization surgery which the patient declined. A course of dual antiplatelet therapy was prescribed. In 2023, after another cerebrovascular event the patient was admitted into the Institute: cerebral angiography confirmed bilateral occlusion of the left internal carotid artery up to ophthalmic arteries' origins (type C/D per the classification by D. Hasan et al.). At the Institute, the patient underwent intravascular recanalization of chronic left internal carotid artery occlusion (29.09.2023). Control examination (cerebral angiography) 12 months later showed preserved permeability of the left carotid artery without signs of restenosis. In the absence of repeat cerebrovascular events, revascularization of the right carotid system is considered unnecessary.

**Literature review.** A review of scientific publications on the capabilities of intravascular recanalization of chronic occlusions of the internal carotid artery is presented. Indications, techniques and results of intravascular interventions are discussed, predictors of recanalization and its complications are described.

**Conclusion.** The development of endovascular methods allows successful recanalization of chronic and subacute occlusions of the internal carotid artery in most cases. Indications for surgery are based on the clinical features of the disease, effectiveness of drug therapy, and angiographic characteristics of the occlusion.

**Keywords:** chronic internal carotid artery occlusion, endovascular recanalization, stroke, endovascular surgery, microcatheter, literature review, clinical case, complication risk, brain CT scan, computed tomography perfusion, angiography

**For citation:** Babichev K.N., Isaev K.Sh., Kandyba D.V. Endovascular recanalization of chronic internal carotid artery occlusion: Clinical case and literature review. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):83–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-83-89>

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА) — одна из причин (в среднем 5–7 % в год) ипсилатерального инсульта [1, 2]. При недостаточном коллатеральном кровоснабжении частота ишемических событий может достигать 30 % в год [3]. Данные факторы обуславливают необходимость ревазуляризирующих операций. Наиболее распространенная операция — обходное шунтирование — выполнение экстра-интракраниального микрососудистого анастомоза (ЭИКМА). Однако в последнее десятилетие возрастает интерес к альтернативному методу ревазуляризации — внутрисосудистой реканализации окклюзии ВСА.

Цель исследования состояла в оценке возможностей внутрисосудистой реканализации хронической окклюзии ВСА, обзоре публикаций и проведении эндоваскулярной реканализации.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациент П., 55 лет, обратился (24.03.2021) за медицинской помощью в связи с появлением онемения в левых конечностях. Был госпитализирован в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (далее — НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе). При осмотре невролога отмечено наличие левосторонней гемипареза.**

*В ходе обследования выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, КТ-ангиография сосудов шеи и головного мозга. По результатам проведенного исследования выявлено: участок пониженной плотности в правой лобной доле размерами 3,0 × 1,4 × 2,6 см; окклюзия правой ВСА от бифуркации общей сонной артерии до устья глазной артерии (рис. 1).*

*По данным КТ-перфузии головного мозга межполушарной асимметрии кровотока не выявлено. Принято решение о медикаментозной терапии. После проведенного курса терапии пациент был выписан с полным регрессом симптоматики.*

*Повторное ухудшение состояния произошло 01.08.2022, появились слабость в правой руке и нарушение речи. Доставлен в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. При неврологическом осмотре отмечены парез в правой руке до 4 баллов и наличие акустико-мнестической афазии (затруднение при повторении серии слов). Данные КТ головного мозга: явные признаки ишемии отсутствуют. Данные КТ-ангиографии головного мозга: окклюзия ВСА с обеих сторон (рис. 2).*

*По данным перфузионного исследования выявлены зоны гипоперфузии в обоих каротидных бассейнах со снижением СВФ (от англ. cerebral blood flow — скорость мозгового кровотока) до 20 %, удлинением МТТ (от англ. mean transit time — среднее время прохождения) до 9 с, увеличением СВВ (от англ. cerebral blood*

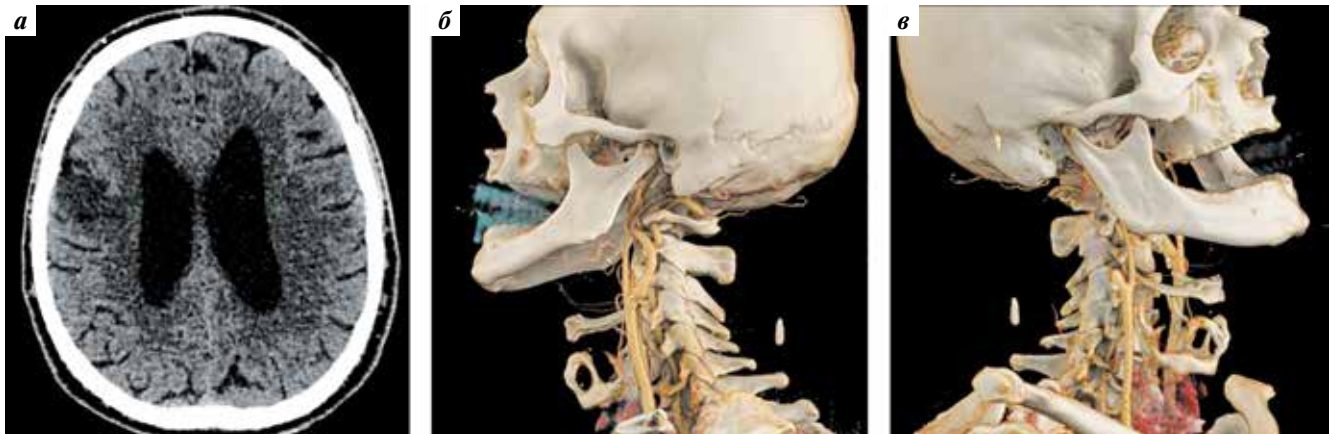


Рис. 1. Данные компьютерной томографии (2021 г.): а – очаг ишемии в проекции правой лобной доли (нативная КТ головного мозга); б – значимые стенозы левой внутренней сонной артерии (ВСА) не выявлены (ангиографическое изображение); в – окклюзия правой ВСА

Fig. 1. Computed tomography data (2021): а – ischemic lesion in the projection of the right frontal lobe (native CT of the brain); б – significant stenoses of the left internal carotid artery (ICA) are not observed (angiography image); в – occlusion of the right ICA

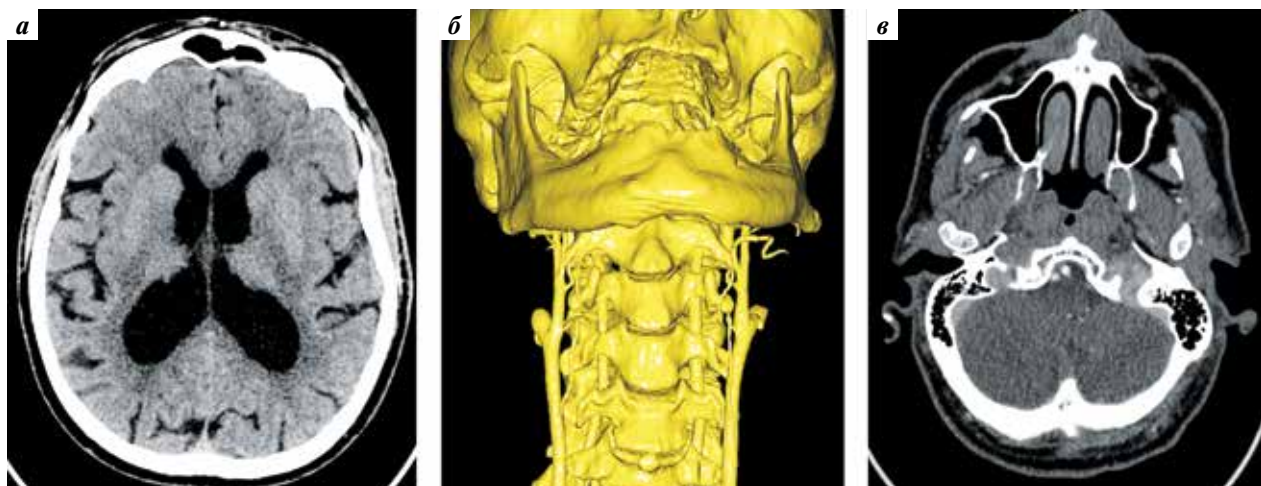


Рис. 2. Данные КТ головного мозга после ухудшения состояния пациента (01.08.2022): а – значимых очагов ишемии нет (нативная КТ); б – окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА) с обеих сторон (3D-реконструкция данных КТ-ангиографии); в – контрастирование обеих ВСА отсутствует (аксиальный срез, КТ-ангиография на уровне основания черепа)

Fig. 2. CT of the brain after the patient's condition worsened (01.08.2022): а – no significant ischemic lesions (native CT); б – occlusion of the internal carotid artery (ICA) on both sides (3D reconstruction of CT angiography data); в – no contrast in both ICAs (axial section, CT angiography at the base of the skull level)

волюте – церебральный объем крови). Рекомендовано выполнение реваскуляризирующей операции, от которой пациент воздержался. Назначена двойная дезагрегантная терапия.

Очередное ухудшение состояния произошло 27.09.2023, когда появились онемение и слабость в левой руке, самостоятельно прошедшие через 1–1,5 часа. Пациент был госпитализирован в стационар.

По данным предварительной цереброваскулярной ангиографии подтверждена двусторонняя окклюзия ВСА до отхождения глазных артерий. Слева отмечается окклюзия ВСА на расстоянии 2 см от устья с наличием затека конической формы. Согласно классификации D. Nasan и соавт. обнаруженную окклюзию левой ВСА можно причислить к промежуточному типу C/D –

окклюзия выше кавернозного сегмента, но не достигает бифуркации [4]; по модифицированной классификации M. Liutei и соавт. – к типу А с вероятностью успешной реканализации около 90 % [5].

**Оперативное вмешательство.** Внутрисосудистую реканализацию хронической окклюзии левой ВСА выполнили (под общей анестезией) 29.09.2023. В просвет ВСА завели окклюзионный баллонный катетер Merci 9F (Concentric Medical, США). На фоне раздутого окклюзионного баллонного катетера провели через окклюзию микрокатетер Exselsior SL-10 (Stryker, США) с проводником Transend 0,014 дюймов (0,38 мм) (Stryker, США). После прохождения зоны окклюзии, что было подтверждено суперселективной ангиографией, заменили микрокатетер на баллонный катетер 2 × 15 мм. Выполнили

ангиопластику ВСА в проекции переднего колена сифона ВСА, после чего в просвет артерии последовательно установили 3 коронарных стента с лекарственным покрытием (DES) размерами 3 × 18, 3,5 × 22,0 и 4 × 35 мм. В субкраниальный сегмент ВСА установили самораскрывающийся стент S.M.A.R. T Flex 7 × 120 мм (Cordis, Швейцария). Контрольная ангиография показала восстановление антероградного кровотока по левой ВСА с заполнением правого каротидного бассейна по передней соединительной артерии (рис. 3). Пациент был экстубирован в операционной, нарастания неврологического дефицита не было.

По результатам контрольной КТ головного мозга признаков геморрагического пропитывания или ишемических изменений не выявлено. Оценка состояния: mRS<sup>1</sup> 1 балл. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после операции.

**Контрольное обследование.** Через 12 мес пациент был обследован: по данным ЦАГ отмечено сохранение проходимости левой ВСА без признаков рестеноза (рис. 4).

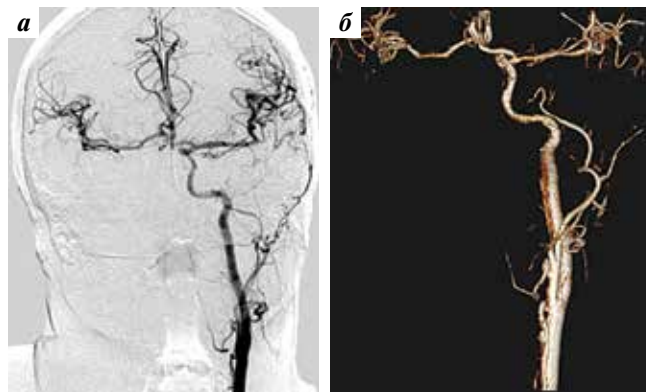


Рис. 4. Данные контрольного обследования через 12 мес после реканализации левой внутренней сонной артерии (ВСА) подтверждают проходимость левой ВСА и заполнение правого каротидного бассейна перетоком по передней соединительной артерии: а – церебральная ангиография; б – 3D-реконструкция ротационной ангиографии

Fig. 4. Control examination 12 months after recanalization of the left internal carotid artery (ICA) confirms permeability of the left ICA and filling of the carotid artery system through outflow from the anterior communicating artery: а – cerebral angiography; б – 3D reconstruction of rotational angiography

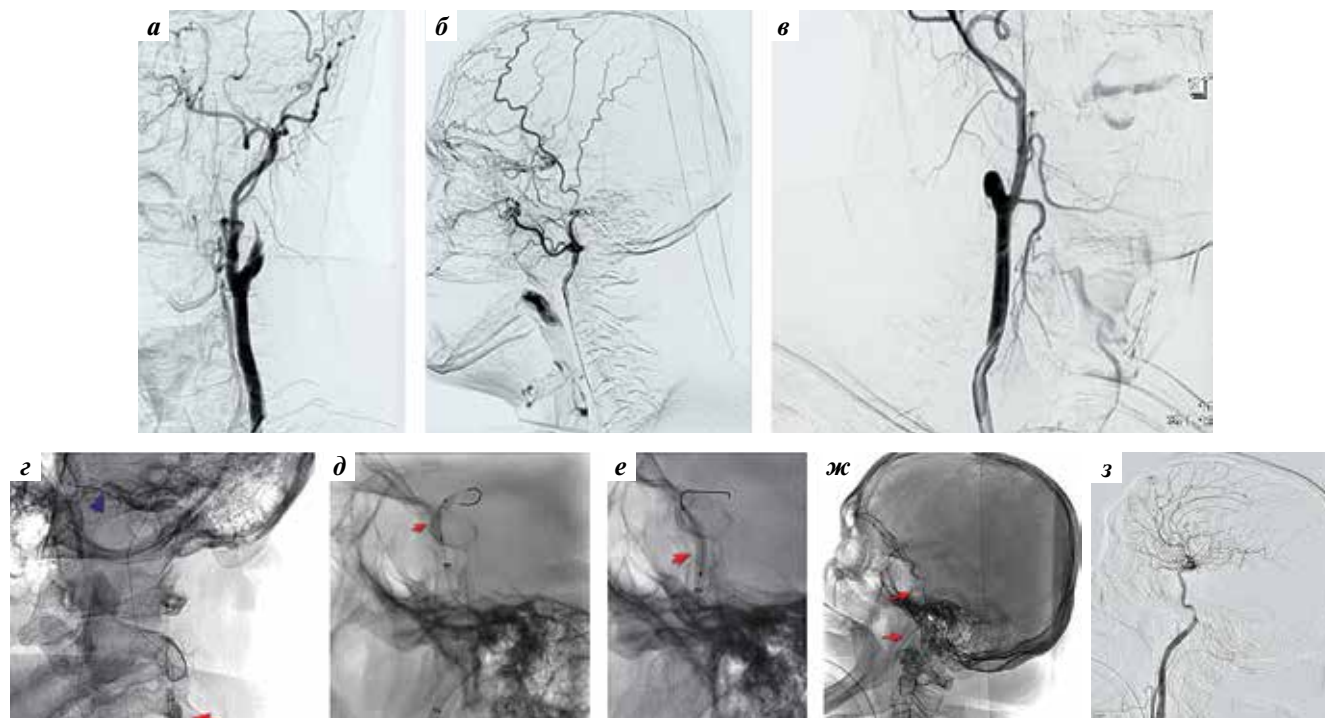


Рис. 3. Этапы реканализации левой внутренней сонной артерии (ВСА), проведенной 29.09.2023: а – окклюзия левой ВСА с наличием окклюзии конической формы; б – функционирование назоорбитального анастомоза с заполнением супраклиноидного отдела левой ВСА; в – «плоская» окклюзия правой ВСА; г – установка окклюзионного баллонного катетера (красная стрелка) и проведение микрокатетера (синяя стрелка); д – имплантация первого стента в офтальмический сегмент левой ВСА; е – имплантация второго стента; ж – контроль положения стентов (красные стрелки); з – восстановленный антероградный кровоток (результат проведенной реканализации)

Fig. 3. Stages of recanalization of the left internal carotid artery (ICA) performed on 29.09.2023: а – occlusion of the left ICA with a conical occlusion; б – functioning of a nasal-orbital anastomosis with filling of the supraclinoid part of the left ICA; в – "flat" occlusion of the right ICA; г – installation of occlusion balloon catheter (red arrow) and microcatheter (blue arrow); д – implantation of the first stent into the ophthalmic segment of the left ICA; е – implantation of the second stent; ж – control of stent position (red arrows); з – restored anterograde blood flow (results of recanalization)

<sup>1</sup>mRS (от англ. modified Rankin Scale) — модифицированная шкала Рэнкина, оценивающая (в баллах) степень инвалидизации и независимость пациента, а также исходы реабилитации.

*Повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения не было. Заключение: необходимости в реваскуляризации правого каротидного бассейна нет.*

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ собранных данных из публикаций, посвященных возможностям внутрисосудистой реканализации хронических окклюзий ВСА, показаниям к вмешательству, технике, предикторам, осложнениям реканализации и результатам внутрисосудистых вмешательств.

Окклюзия ВСА встречается примерно в 6 случаях на 100 000 населения [1]. У пациента с окклюзией ВСА вероятность ишемического инсульта на стороне окклюзии составляет примерно 5–7 % в год [6]. Однако это неоднородная группа больных: частота ишемических событий варьируется от 2 до 30 % в год [3].

На характер естественного течения влияют два взаимосвязанных фактора: характер коллатерального кровоснабжения и цереброваскулярный резерв (ЦВР) [7]. Возможности коллатерального кровоснабжения зависят от анатомических факторов: наличия или отсутствия передней и задней соединительных артерий, развитости лептоменингеальных анастомозов, функционирования назоорбитального анастомоза. Интегральным показателем функционального состояния мозгового кровотока служит ЦВР, который отражает способность церебральных артерий изменить диаметр, а значит, и величину кровотока. Данный механизм реализуется за счет ауторегуляции. В зависимости от состояния ЦВР изменяется и вероятность ишемического инсульта [8, 9].

Показанием к реваскуляризации служит сочетание недостаточного коллатерального кровотока и снижение ЦВР, соответствующее 2-й стадии. При данном варианте риск инсульта может превышать 30 % в год [3]. С целью компенсации кровотока выполняются ЭИКМА, однако отношение к ним не однозначное. В ряде проведенных исследований большая эффективность ЭИКМА в случае хронической окклюзии ВСА, по сравнению с медикаментозной терапией, не доказана [10, 11]. Однако отрицательные результаты, по мнению многих авторов, связаны с ошибками отбора пациентов для реваскуляризации [12]. Несмотря на эти данные, число реваскуляризирующих операций неуклонно растет [13].

В последнее десятилетие отмечается интерес к внутрисосудистым вмешательствам при хронических окклюзиях ВСА. К настоящему времени накоплен значительный опыт таких операций. Опубликовано свыше 40 публикаций, в которых описано более 1300 операций [14].

Технический успех реканализации варьируется от 25 до 100 % в зависимости от протяженности и длительности окклюзии и вида оперативного вмешательства. В среднем для внутрисосудистой реканализации

он составляет 68 %, в то время как при гибридном подходе – 83,3 % от всех случаев [14].

На основании полученных данных ряд авторов разработали классификации окклюзии ВСА, шкалы и предикторы успешности реканализации. Так, D. Hasan и соавт. [4] выделили влияющие на успех процедуры 4 типа окклюзии:

- 1) А – окклюзия от шейного до каменистого или кавернозного отдела с наличием проксимальной окклюзии конической формы (tapered stump) на расстоянии 1,5–2 см от устья ВСА. Технический успех – 100 % случаев;
- 2) В – окклюзия от шейного до каменистого или кавернозного отдела, но с плоской проксимальной «покрышкой» на расстоянии 1,5–2 см от устья ВСА. Технический успех – 100 % случаев;
- 3) С – «плоская» (no-tapered stump) окклюзия от устья ВСА до каменистого или кавернозного сегмента. Технический успех – 50 % случаев;
- 4) D – окклюзия от устья до бифуркации супраклиноидного сегмента ВСА. Вероятность реканализации – 25 % случаев.

По данным Y.H. Chen и соавт., наибольшая частота технического успеха отмечена при окклюзиях менее 5 см. Так, в зависимости от протяженности окклюзии менее или более 5 см успешная реканализация отмечена в 73,7 и 59,7 % наблюдений соответственно [6].

M. Liutei и соавт., помимо протяженности окклюзии, показали влияние проксимальной культы на успех операции [5]. Наиболее благоприятные результаты отмечены в тех случаях, когда культя ВСА имела коническую форму.

Применение гибридных вмешательств позволяет нивелировать особенности проксимальной окклюзии [2, 15–17]. По данным W.J. Jiang и соавт., гибридная хирургия позволила добиться успешной реканализации в 83,3 % наблюдений, стандартный эндоваскулярный подход – только в 35,7 % случаев [18]. В случае окклюзии типа D (по D. Hassan и соавт.) гибридный подход повысил вероятность реканализации до 69 % vs 25 % при эндоваскулярной технике.

Однако на вероятность успешной реканализации, помимо протяженности окклюзии, влияет и давность образования окклюзии. При подострых и острых тромбозах ВСА оба метода реваскуляризации равноценны в тех случаях, когда тромботические массы мягкие и не организованные [19]. Однако со временем эти массы замещаются фиброзной тканью, что значительно затрудняет реканализацию, повышая риск интраоперационных осложнений [1].

Предикторами успешного вмешательства служат следующие факторы:

- срок окклюзии до 3 мес;
- отсутствие тромбоза супраклиноидного сегмента;
- коническая форма проксимального участка окклюзии.

Гибридные технологии обеспечивают более стабильное положение инструмента, устраняют влияние формы культи ВСА и протяженности поражения на исход операции, снижают риск дистальной эмболии [2].

Стойкие осложнения наблюдаются в 5 % случаев, а летальность составляет 2 % [20]. Хорошие функциональные исходы (mRs 0–2 балла) достигаются в 87 % случаев. Осложнения внутрисосудистой реканализации представлены преимущественно эмболией (9 %), гиперперфузионным синдромом (5 %) и длительной брадикардией с гипотонией (1 % случаев).

Технические принципы реканализации аналогичны таковым для коронарных вмешательств по поводу хронических окклюзий коронарных артерий, последовательность этапов одинакова: пенетрация покрышки, проведение микрокатетера и проводника за зону окклюзии, баллонная ангиопластика и стентирование тромбированного сегмента.

Во многом успешность операции зависит от возможности выхода микрокатетера в просвет артерии за зоной окклюзии. После того как подтверждено

нахождение микрокатетера в просвете артерии, дальнейшие этапы операции подчинены строгой последовательности действий ангиопластики и стентирования. Учитывая высокий риск осложнений, связанных с перфорацией артерии при проведении микрокатетера, следует обязательно использовать окклюзионный баллонный катетер.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен клинический случай эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии ВСА с отдаленным результатом, а также тематический обзор литературы. На основании анализа данных можно с уверенностью говорить, что внутрисосудистая реканализация хронических окклюзий ВСА возможна (!). Однако следует тщательно отбирать больных на операцию, осваивать технические приемы реканализаций из смежных областей, внедрять гибридные методы лечения. Нерешенные вопросы эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии ВСА нуждаются в проведении проспективных исследований и создании регистров для контроля результатов операций.

## Литература | References

- Xu B., Li C., Guo Y. et al. Current understanding of chronic total occlusion of the internal carotid artery (Review). *Biomed Rep* 2018;8(2):117–25. DOI: 10.3892/br.2017.1033
- Cao G., Hu J., Tian Q. et al. Surgical therapy for chronic internal carotid artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg* 2021;73(6):2065–78. DOI: 10.1007/s13304-021-01055-x
- Grubb J.R.L. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998;280(12):1055–60. DOI: 10.1001/jama.280.12.1055
- Hasan D., Zanaty M., Starke R.M. et al. Feasibility, safety, and changes in systolic blood pressure associated with endovascular revascularization of symptomatic and chronically occluded cervical internal carotid artery using a newly suggested radiographic classification of chronically occluded cervical internal carotid artery: Pilot study. *J Neurosurg* 2018;130(5):1468–77. DOI: 10.3171/2018.1.JNS172858
- Liumei M., Guixian M., Chengbo D. et al. Endovascular recanalization for symptomatic subacute and chronically occluded internal carotid artery: Feasibility, safety, a modified radiographic classification system, and clinical outcomes. *Neuroradiology* 2020;62(10):1323–34. DOI: 10.1007/s00234-020-02458-0
- Chen Y.H., Leong W.S., Lin M.S. et al. Predictors for successful endovascular intervention in chronic carotid artery total occlusion. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9(17):1825–32. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.06.015
- Sundaram S., Kannoth S., Thomas B. et al. Collateral assessment by CT angiography as a predictor of outcome in symptomatic cervical internal carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(1):52–7. DOI: 10.3174/ajnr.A4957
- Gupta A., Chazen J.L., Hartman M. et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion. *Stroke* 2012;43(11):2884–91. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663716
- Seiler A., Deichmann R., Pfeilschifter W. et al. T2-imaging to assess cerebral oxygen extraction fraction in carotid occlusive disease: Influence of cerebral autoregulation and cerebral blood volume. *PLoS One* 2016;11(8):e0161408. DOI: 10.1371/journal.pone.0161408
- Powers W.J., Clarke W.R., Grubb R.L. et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia. *JAMA* 2011;306(18):1983–92. DOI: 10.1001/jama.2011.1610
- EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313(19):1191–200. DOI: 10.1056/NEJM198511073131904
- Лукьянчиков В.А., Орлов Е.А., Оганесян М.В. и др. Анатомические основы хирургической реvascularизации головного мозга: обоснование выбора шунтирующей операции. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко* 2021;85(6):120–6. DOI: 10.17116/neiro202185061120
- Лукьянчиков В.А., Орлов Е.А., Оганесян М.В. et al. Anatomical bases of brain revascularization: Choosing an extra-intracranial bypass option. *Zhurnal voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2021;85(6):120–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro202185061120
- Крылов В.В., Лукьянчиков В.А., Далибалдыян В.А. и др. Использование “bonnet” bypass у пациента с симптомной окклюзией ипсилатеральных сонных артерий. Клиническое наблюдение. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко* 2019;83(4):64–73. DOI: 10.17116/neiro20198304164
- Krylov V.V., Lukyanchikov V.A., Dalibaldyan V.A. et al. Use of the “bonnet” bypass in treating a patient with symptomatic occlusion of the ipsilateral carotid arteries. Clinical observation. *Zhurnal voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2019;83(4):64–73. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro20198304164
- Stanishevskiy A.V., Babichev K.N., Gizatullin Sh.H. et al. Sixteen years progress in recanalization of chronic carotid artery occlusion:

- A comprehensive review. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg 2023;25(1):1–12. DOI: 10.7461/jcen.2022.E2022.03.008
15. Sun T., He Y., Wang F. et al. Hybrid surgery versus endovascular intervention for patients with chronic internal carotid artery occlusion: A single-center retrospective study. Front Surg 2022;9:976318. DOI: 10.3389/fsurg.2022.976318
16. Liu B., Wei W., Wang Y. et al. Estimation and recanalization of chronic occluded internal carotid artery: Hybrid operation by carotid endarterectomy and endovascular angioplasty. World Neurosurg 2018;120:e457–65. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.104
17. Zanaty M., Samaniego E.A., Teferi N. et al. Hybrid surgery for internal carotid artery revascularization. World Neurosurg 2019;121:137–44. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.230
18. Jiang W.J., Liu A.F., Yu.W. et al. Outcomes of multimodality *in situ* recanalization in hybrid operating room (MIRHOR) for symptomatic chronic internal carotid artery occlusions. J Neurointerv Surg 2019;11(8):825–32. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014384
19. Namba K., Shojima M., Nemoto S. Wire-probing technique to revascularize subacute or chronic internal carotid artery occlusion. Interventional Neuroradiology 2012;18(3):288–96. DOI: 10.1177/159101991201800307
20. Cagnazzo F., Lefevre P.H., Derraz I. et al. Endovascular recanalization of chronically occluded internal carotid artery. J Neurointerv Surg 2020;12(10):946–51. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-015701

**Вклад авторов**

К.Н. Бабичев: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

К.Ш. Исаев: сбор и обработка материала;

Д.В. Кандыба: концепция и дизайн исследования.

**Authors' contributions**

K.N. Babichev: concept and design of the study, collection and processing of material, article writing;

K.Sh. Isaev: collection and processing of material;

D.V. Kandyba: concept and design of the study.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

К.Ш. Исаев / K.Sh. Isaev: <https://orcid.org/0000-0003-4418-0333>

Д.В. Кандыба / D.V. Kandyba: <https://orcid.org/0000-0002-9715-5505>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-90-99>

# Хирургическая коррекция фиксированной цервикомедуллярной компрессии на краниовертебральном уровне у пациентки с поздней стадией ревматоидного артрита (клиническое наблюдение и обзор литературы)

## Контакты:

Александр Вадимович  
Трашин  
[atrashin@gmail.com](mailto:atrashin@gmail.com)

В. В. Степаненко<sup>1</sup>, В. А. Шаманин<sup>1</sup>, А. В. Трашин<sup>1,2</sup>, Ю. А. Шулёв<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 192242 Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3

В статье представлены обзор литературы и редкое клиническое наблюдение хирургической коррекции фиксированной цервикомедуллярной компрессии (ФЦК) при ревматоидном артрите (РА) с поражением краниовертебральной области. Продемонстрированы возможности декомпрессивно-стабилизирующей операции в хирургической реабилитации пациентки с тяжелой формой РА. Длительность наблюдения составила более 11 лет.

При первом обращении пациентке была проведена двухэтапная хирургическая коррекция за одну операцию: 1-й этап – трансоральная декомпрессия (резекция зуба и 2/3 тела позвонка C2); 2-й этап – окципитоцервикальная фиксация C0-C3-C4-C5-C6.

Хирургическое лечение позволило полностью восстановить функциональную независимость пациентки. При повторном обращении (через 11 лет) выполнен перемонтаж элементов фиксирующей конструкции.

Клиническое наблюдение демонстрирует влияние ФЦК при поздней стадии РА на функциональный статус пациентки, а также возможности двухэтапной реконструктивно-стабилизирующей коррекции. Двухэтапная хирургическая коррекция при ФЦК – ключевой этап хирургической реабилитации, обеспечивающий возможность возвращения пациентам функциональной независимости.

**Ключевые слова:** краниовертебральная область, ревматоидный артрит, цервикомедуллярная компрессия, базилярная инвагинация, атлантоаксиальная нестабильность, окципитоцервикальная фиксация

**Для цитирования:** Степаненко В. В., Шаманин В. А., Трашин А. В., Шулёв Ю. А. Хирургическая коррекция фиксированной цервикомедуллярной компрессии на краниовертебральном уровне у пациентки с поздней стадией ревматоидного артрита (клиническое наблюдение и обзор литературы). Нейрохирургия 2025;27(2):90–9.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-90-99>

## Surgical correction of fixed cervicomedullary compression at the craniovertebral level in a patient in the late stage of rheumatoid arthritis (clinical observation and literature review)

V. V. Stepanenko<sup>1</sup>, V. A. Shamanin<sup>1</sup>, A. V. Trashin<sup>1,2</sup>, Yu. A. Shulev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>City Multifield Hospital No. 2; 5 Uchebnyy Pereulok, Saint-Petersburg 194354, Russia;

<sup>2</sup>I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Budapestskaya St., Saint-Petersburg 192242, Russia

**Contacts:** Aleksandr Vadimovich Trashin [atrashin@gmail.com](mailto:atrashin@gmail.com)

This article reviews the literature and presents a clinical case of surgical correction of fixed cervicomedullary compression (FCC) in rheumatoid arthritis (RA) involving the craniovertebral region. To demonstrate the possibilities of decompression-stabilization surgery in the surgical rehabilitation of a patient with severe RA. The observation period was more than 11 years.

At the first visit, the patient underwent a two-stage surgical correction in one operation: stage 1 – transoral decompression – resection of the dens and 2/3 of the C2 vertebral body; stage 2 – occipitocervical fixation C0-C3-C4-C5-C6.

The surgical treatment allowed to completely restore the patient's functional independence. Upon re-admission (after 11 years), the elements of the fixing structure were reinstalled.

A clinical observation is presented that demonstrates the effect of FCC in the late stage of RA on the functional status of the patient, as well as the possibilities of two-stage reconstructive-stabilizing surgery. Two-stage surgical correction for FCC is a key point of surgical rehabilitation, ensuring the possibility of returning patients to functional independence.

**Keywords:** craniovertebral region, rheumatoid arthritis, cervicomedullary compression, basilar invagination, atlantoaxial instability, occipitocervical fixation

**For citation:** Stepanenko V.V., Shamanin V.A., Trashin A.V., Shulev Yu.A. Surgical correction of fixed cervicomedullary compression at the craniovertebral level in a patient in the late stage of rheumatoid arthritis (clinical observation and literature review). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):90–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-90-99>

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, встречающееся в 1–2 % случаев среди всего населения [1, 2]. Женщины страдают РА в 3 раза чаще, чем мужчины, но для мужчин характерен более высокий риск поражения шейного отдела позвоночника. Наиболее подвержены РА структуры краниовертебральной области (КВО) [3, 4].

Ревматоидный артрит КВО характеризуется воспалительным поражением мелких суставов, приводящим к эрозии хрящевой и подлежащей костной ткани, а также гипертрофией синовиальных оболочек суставов, в том числе вокруг зубовидного отростка позвонка С2, формирующих патологическую грануляционную ткань – паннус (лат. *pannus*).

Краниовертебральная область является одной из самых сложных переходных зон и по этой причине наиболее уязвимой для РА [5]. При эрозии связочно-суставного аппарата происходит нарушение стабильности всего краниовертебрального биомеханического комплекса, приводящее к дислокации костных структур позвонков С1 и С2. Наиболее частыми патологическими состояниями, к которым приводит РА в КВО, являются базилярная инвагинация и различные формы атлантоаксиальной нестабильности (ААН) или атлантоаксиальной дислокации (ААД) [6]. Выделяют 2 формы РА КВО: фиксированную и нефиксированную [7, 8].

Общим и наиболее частым симптомом, характерным для поражения структур КВО, является боль в шейно-затылочной области. Более чем в 80 % случаев этот симптом – единственное клиническое проявление при РА КВО. У 1/3 пациентов может возникать неврологический дефицит, обусловленный цервикомедулярной компрессией [9]. Для этой группы пациентов характерна значительная утрата функций с невозможностью самообслуживания. Хирургическая коррекция цервикомедулярной компрессии и ААД является единственным способом улучшить качество жизни пациента, а в некоторых случаях предотвратить грубую инвалидизацию и летальный исход.

**Цель работы** – представить клиническое наблюдение хирургической коррекции фиксированной цервикомедулярной компрессии (ФЦК) при РА с поражением КВО, продемонстрировать возможности декомпрессивно-стабилизирующей операции в хирургической реабилитации пациентки с тяжелой формой РА.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Пациентка**, 63 года, в 2012 г. обратилась в нейрохирургическое отделение Городской многопрофильной больницы №2 (Санкт-Петербург) с жалобами на некупируемые боли в шейно-затылочной области, снижение мышечной силы в конечностях и скованность движений в кистях рук, более выраженные справа, нарушение баланса и координации, снижение чувствительности тела. В течение последнего года пациентка потеряла возможность работать участковым педиатром, а затем постепенно обслуживать себя в быту, выполняя с большим трудом самостоятельно только самые простые действия (прием пищи, чистка зубов и т. д.).

Из анамнеза заболевания: первые симптомы РА проявились в возрасте 19 лет. Серологический диагноз был установлен через 4 года (в возрасте 23 лет). Через 10 лет от появления первых симптомов начата гормональная терапия (полькортолон), на фоне которой сформировался стероидный остеопороз, осложнившийся неоднократно переломами костей конечностей, что потребовало выполнения множества ортопедических реконструктивных операций (рис. 1).

Пациентка получала курсы плазмафереза, которые приводили к временной стабилизации клинических проявлений заболевания. С 1993 г. полькортолон изменен на метилпреднизолон с постепенным увеличением дозы до 8 мг/сут. В дальнейшем к терапии были добавлены цитостатические препараты – с 1997 г. принимает метотрексат, лечебная доза доведена до 20 мг/нед.

Функциональный статус пациентки и интенсивность болевого синдрома оценивались по шкалам Ранавата, EMS (European Myelopathic Scale, Европейская миелопатическая шкала) и VAS (Visual Analog



Рис. 1. Рентгенография конечностей (а) после ортопедических операций и внешний вид рук и ног пациентки (б)  
Fig. 1. X-ray of the limbs (a) after orthopedic surgeries and appearance of the patient's arms and legs (b)

Scale, визуальная аналоговая шкала), которые представлены в табл. 1 [10].

Таблица 1. Оценка функционального статуса и боли до операции  
Table 1. Evaluation of functional status and pain prior to surgery

Шкала Scale	Классы/баллы Classes/scores
Ранават (боль) Ranawat (pain)	3
Ранават (неврологический дефицит) Ranawat (neurologic deficit)	IIIб
EMS	II (10)
VAS (боль в шее) VAS (neck pain)	8–9

Примечание. EMS – Европейская миелопатическая шкала; VAS – визуальная аналоговая шкала.  
Note. EMS – European Myelopathic Scale; VAS – Visual Analog Scale.

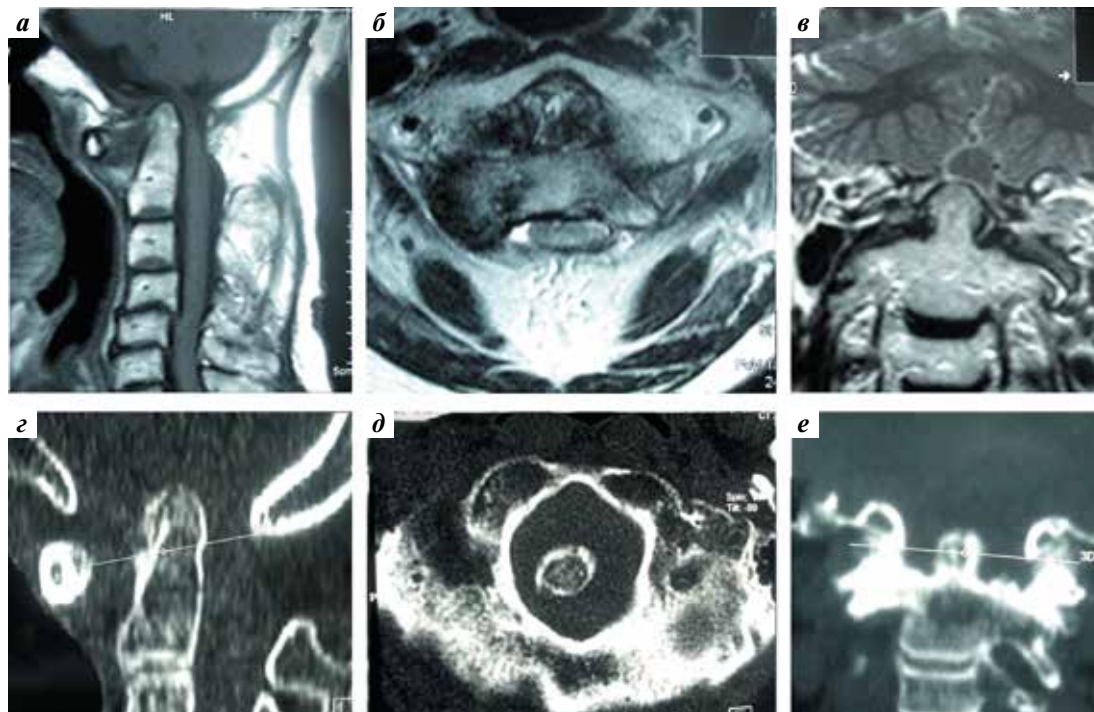
Оценка взаимоотношений структур КВО выполнялась по данным рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и спиральной компьютерной томографии (СКТ) (табл. 2).

С использованием различных методов, в том числе МРТ и КТ, у пациентки диагностирована базилярная инвагинация (рис. 2, а, в, г). Верхушка зубовидного отростка позвонка С2 находится в середине БЗО (рис. 2, д), по правилу третьей “rule of Steel” [11] нет резервных ликворных пространств (рис. 2, б). На СКТ верифици-

Таблица 2. Оценка взаимоотношений структур краниовертебральной области  
Table 2. Assessment of distances in the craniovertebral area

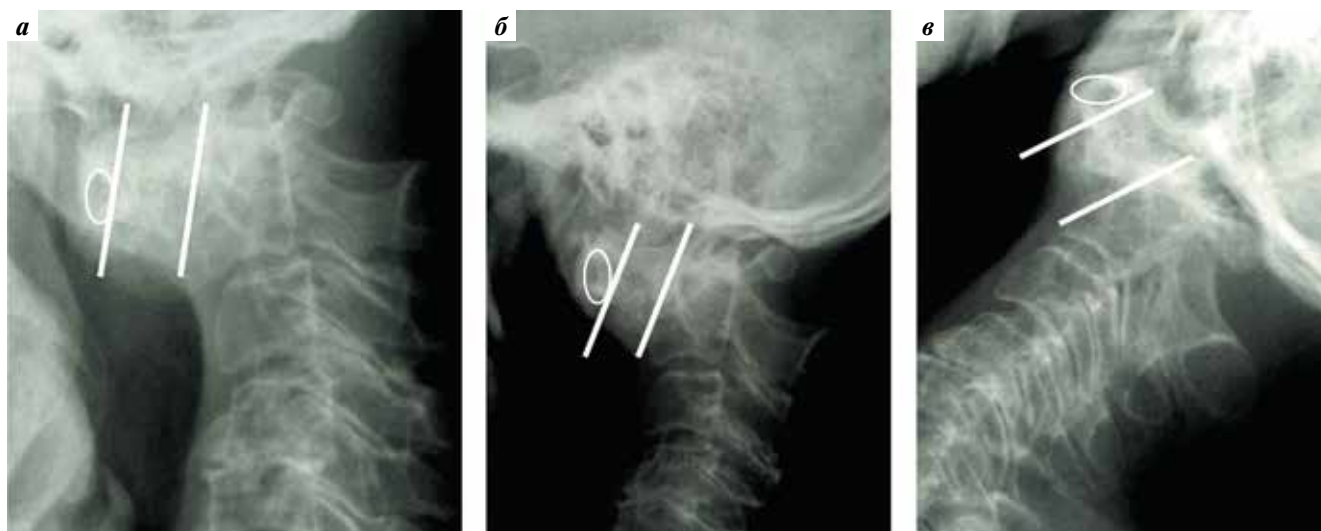
Параметр Characteristic	Значение Value	Норма Normal
Линия Вакенхайма Wackenheim clivus canal line	Верхушка зуба выше Apex dentis is higher	Верхушка зуба ниже Apex dentis is lower
Показатель Редлунд-Ионелла Redland-Johnell criterion	27 мм 27 mm	>30 мм >30 mm
Показатель Ранавата Ranawat criterion	11 мм 11 mm	<13 мм <13 mm
Линия МакРея McRae line	Зуб выше Dens higher	Зуб на 4 мм ниже Dens 4 mm lower
Линия Чемберлена Chamberlain line	Зуб выше Dens higher	Зуб на 3 мм ниже Dens 3 mm lower
Передний атлантоден- тальный интервал Anterior atlantodental interval	12 мм 12 mm	<4 мм <4 mm
Задний атлантоден- тальный интервал Posterior atlantodental interval	9,7 мм 9.7 mm	>14 мм >14 mm

рована конкреция атлантоаксиальных суставов (рис. 2, е). Полученные данные СКТ и функциональной



**Рис. 2.** Взаимоотношение структур краниовертебральной области: а – магнитно-резонансная томограмма в сагиттальной проекции; б – магнитно-резонансная томограмма в аксиальной проекции на уровне большого затылочного отверстия (БЗО); в – магнитно-резонансная томограмма в коронарной проекции на уровне БЗО; г – спиральная компьютерная томограмма в сагиттальной проекции С0-С1-С2; д – спиральная компьютерная томограмма в аксиальной проекции на уровне БЗО; е – спиральная компьютерная томограмма в коронарной проекции, конкресценция фасеточных суставов на уровне С1-С2

**Fig. 2.** Relationships between the structures of the craniocervical area: а – magnetic resonance imaging in the sagittal projection; б – magnetic resonance imaging in the axial projection at the level of the foramen magnum (FM); в – magnetic resonance imaging in the coronal projection at the FM level; г – spiral computed tomography in the C0-C1-C2 sagittal projection; д – spiral computed tomography in the axial projection on the FM level; е – spiral computed tomography in the coronal projection, concrecence of C1-C2 facet joints



**Рис. 3.** Функциональная рентгенография шейного отдела позвоночника: а – сгибание; б – среднее положение; в – разгибание  
**Fig. 3.** Functional X-ray of the cervical spine: а – flexion; б – neutral position; в – extension

рентгенографии позволили классифицировать клиническую форму РА как фиксированную (рис. 3).

На основании сопоставления клинических проявлений и данных специальных методов исследования в поздней

стадии РА КВО у пациентки имеет место синдромокомплекс ФЦК.

При проведении предоперационного планирования мы поставили перед собой 2 ключевые задачи: определить

способ декомпрессии и выбрать метод фиксации. Для решения этих задач мы применяли алгоритм, представленный на рис. 4 [12].

Придерживаясь приведенного алгоритма, принято решение о выполнении двухэтапной хирургической коррекции за одну операцию:

1-й этап – трансоральная декомпрессия – резекция зуба и 2/3 тела позвонка C2;

2-й этап – окципитоцервикальная фиксация C0-C3-C4-C5-C6.

После выполнения основных этапов была наложена трахеостома в целях протекции возможной обструкции верхних дыхательных путей в раннем послеоперационном периоде.

Послеоперационный период протекал без хирургических осложнений. Трахеостома удалена на 4-е сутки после операции. Функциональный статус оценивали на момент выписки (10-е сутки), а также через 3 мес после операции (табл. 3). В раннем послеоперационном

периоде отмечен регресс неврологического дефицита, к моменту выписки пациентка стала полностью самостоятельно обслуживать себя в быту. Через 3 мес после операции пациентка смогла вернуться к работе участковым педиатром.

Выполнены контрольные МРТ и СКТ в 1-е сутки после операции (рис. 5). Достигнута декомпрессия нижних отделов продолговатого и спинного мозга (см. рис. 5, а, в). По данным МРТ отмечается сохранение очага измененного МР-сигнала на уровне максимальной компрессии (верхушка зуба позвонка C2) (рис. 5, б).

В течение 11 лет после операции у пациентки не возникло медицинских обстоятельств для обращения за нейрохирургической помощью.

В 2023 г. пациентка повторно обратилась за медицинской помощью с жалобами на остро возникшие сильные боли и ощущение «металлического скрипа» в шее. На контрольных рентгенограммах шейного отдела позвоночника выявлен перелом стержня конструкции

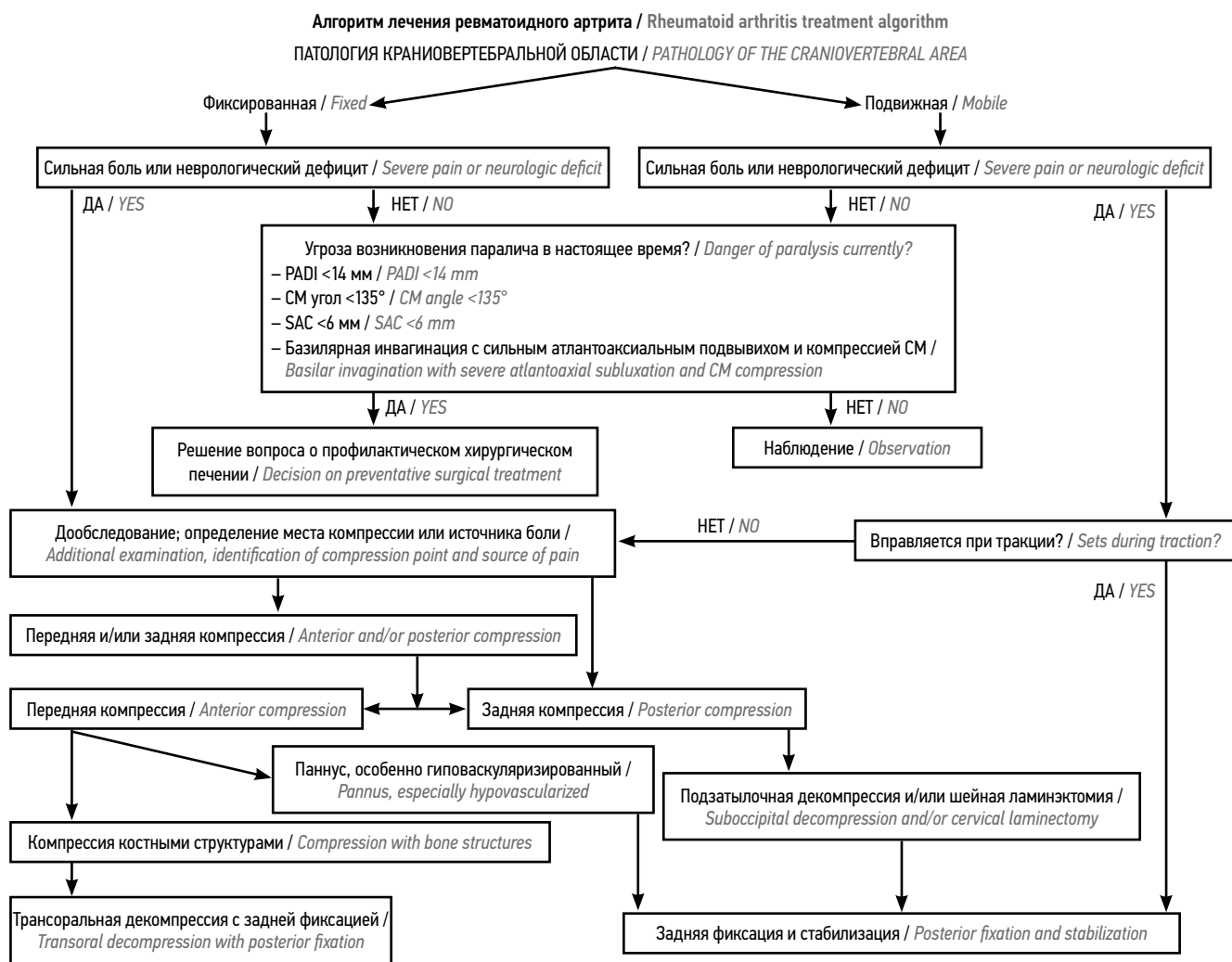


Рис. 4. Алгоритм принятия решения о тактике хирургического лечения: CM угол (от cervicomedullary angle) – цервикомедулярный угол; PADI (от posterior atlantodental interval) – задний атлантодентальный интервал; SAC (от space available for the cord) – пространство, доступное для спинного мозга

Fig. 4. Algorithm of deciding on surgical treatment tactics: CM angle — cervicomedullary angle; PADI — posterior atlantodental interval; SAC — space available for the cord

Таблица 3. Функциональный статус после операции

Table 3. Functional status after surgery

Шкала Scale	Классы/баллы Classes/scores	
	10-е сутки 10 <sup>th</sup> day	3 мес 3 months
Ранават (боль) Ranawat (pain)	0	0
Ранават (неврологический дефицит) Ranawat (neurologic deficit)	IIIa	II
EMS	I (14)	I (16)
VAS Хболь в шее) VAS (neck pain)	0–1	0

(рис. 6). По данным контрольных МРТ и СКТ в зоне операции существенных изменений по сравнению с предыдущими исследованиями не отмечено. Очаг измененного МР-сигнала сохраняется такой же формы, размеров и интенсивности, как и прежде (рис. 7). В течение 11 лет после декомпрессивно-стабилизирующей операции неврологический и функциональный статусы пациентки без существенной отрицательной динамики.

Выполнив предоперационное планирование, мы пришли к выводу, что причиной острой боли в шее явились нарушение состоятельности и потеря устойчивости фиксирующей конструкции (перелом стержня).

Вследствие отсутствия нарастания неврологических дисфункций и с учетом выраженного остеопороза принято решение ограничиться перемонтажом элементов фиксирующей конструкции — заменой обоих стержней (рис. 8). После операции боли полностью регрессировали и пациентка вернулась к привычному для нее образу жизни.

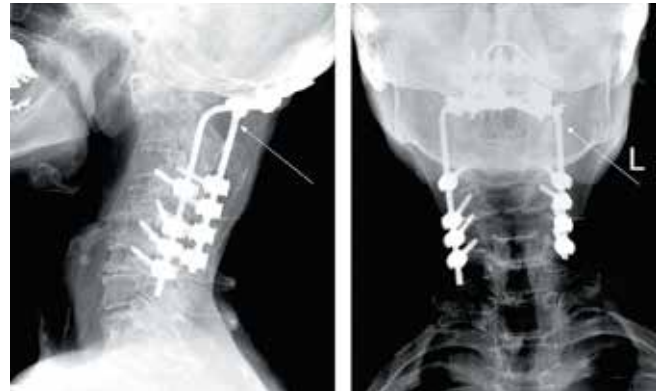


Рис. 6. Рентгенограммы шейного отдела позвоночника. Перелом левого стержня  
Fig. 6. X-rays of the cervical spine. Fracture of the left nail

### ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы отмечается снижение частоты тяжелых форм РА, что обусловлено своевременной диагностикой и таргетной патогенетической терапией. Современные протоколы консервативного лечения РА противоревматическими препаратами (например, DMARD — Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) позволяют объективно замедлить поражение суставов и соединительной ткани, в том числе в КВО, и снизить тяжесть клинического течения болезни [2, 9]. Однако ревматологами признается, что лекарственная терапия РА не позволяет полностью контролировать болезнь, а хирургическое лечение по-прежнему является актуальным, а порой и единственным выходом для многих пациентов [13].

Хирургическое лечение РА в КВО является сложной проблемой. Современная тактика имеет цель — выполнить хирургическую коррекцию до развития клинических проявлений цервикомедуллярной компрессии. Остается дискуссионным вопрос целесообразности

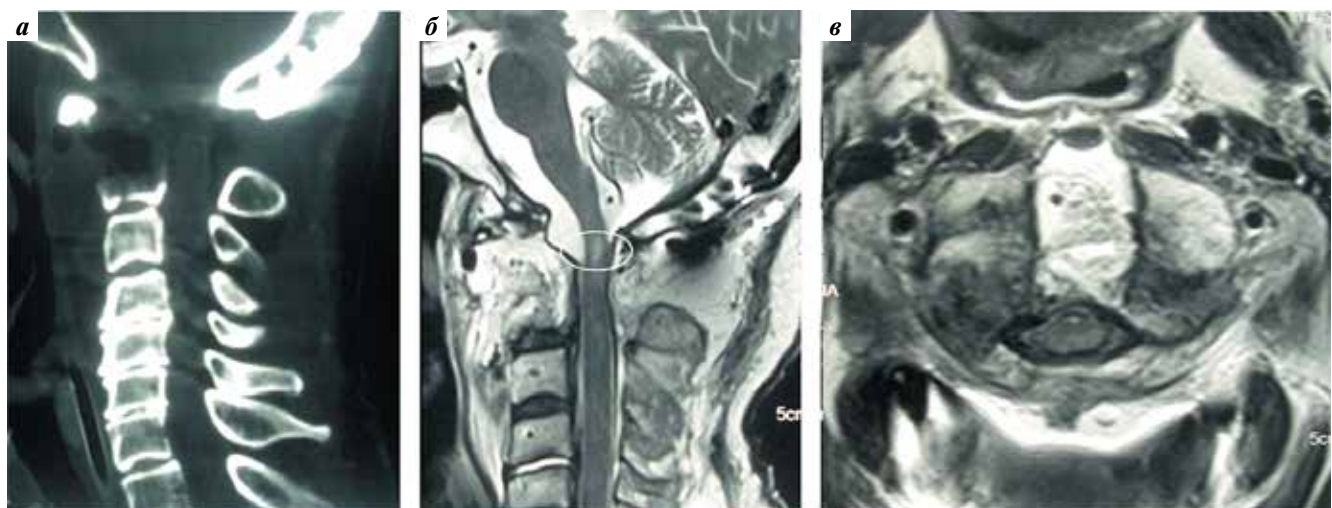


Рис. 5. Контрольные спиральная компьютерная томография (а) и магнитно-резонансная томография (б, в)

Fig. 5. Control spiral computed tomography (a) and magnetic resonance imaging (б, в)

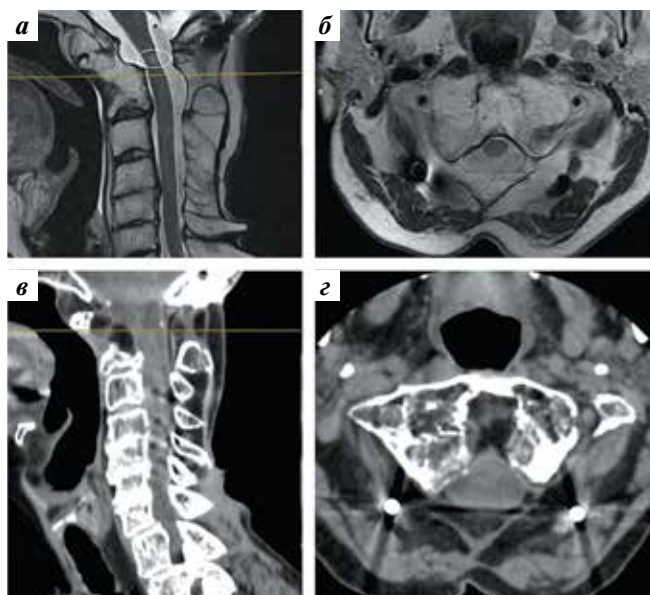


Рис. 7. Магнитно-резонансная томограмма в сагиттальной (а) и аксиальной (б) проекциях; спиральная компьютерная томограмма в сагиттальной (в) и аксиальной (г) проекциях (при обращении в 2023 г. до операции)

Fig. 7. Magnetic resonance imaging in the sagittal (a) and axial (б) projections; spiral computed tomography in the sagittal (в) and axial (г) projections (at a visit in 2023 prior to surgery)

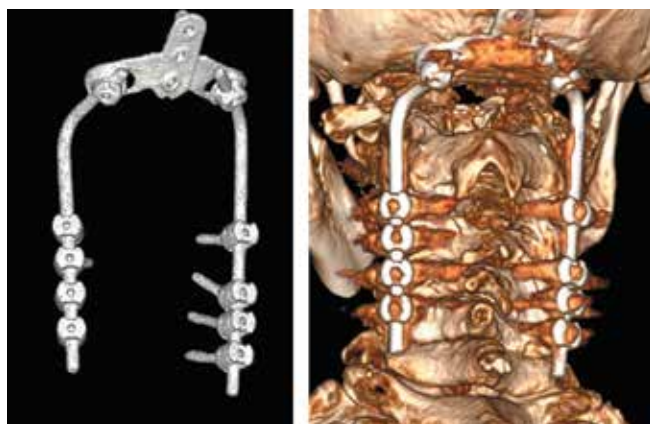


Рис. 8. Спиральная компьютерно-томографическая реконструкция после замены стержней

Fig. 8. Spiral computed tomography reconstruction after nail replacement

и оправданности выполнения атлантоаксиальной фиксации пациентам с выявленной нестабильностью без неврологических проявлений. В исследовании «24 года после профилактической хирургии РА в КВО» N. Tanaka и соавт. пришли к выводу, что профилактическая хирургия увеличивает продолжительность жизни и улучшает ее качество [14].

J. F. Wolfs и соавт. провели систематический обзор литературы для сравнения результатов хирургического и консервативного лечения пациентов с нестабильностью шейного отдела позвоночника ревматоидного генеза [15]. В приведенном обзоре показано, что не-

врологические функции пациентов при хирургическом лечении были сравнительно лучше, чем при консервативном, у всех пациентов с поражением шейного отдела позвоночника. Продолжительность жизни после хирургического и консервативного лечения в данном обзоре авторы не сравнивали.

В научной среде продолжают дискуссии относительно оптимальной тактики лечения при развитии клинических проявлений цервикомедуллярной компрессии («Не слишком ли поздно делать операцию?»). А. Т. Casey и соавт. провели проспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с РА при уже развившейся миелопатии (классы IIIa и IIIb по шкале Ранавата). Результаты исследования продемонстрировали, что показатели функционального статуса и продолжительности жизни лучше у пациентов группы класса IIIa по шкале Ранавата, чем у пациентов группы класса IIIb по шкале Ранавата, и эта разница статистически значима. Авторы рекомендуют проведение как можно более раннего хирургического лечения [16]. Хирургическое вмешательство для пациентов с миелопатией и значительной утратой функций является единственным шансом для их реабилитации. Повышение функционального статуса хотя бы на 1 балл по шкале Ранавата (с класса IIIb до класса IIIa) в результате дает им значительное преимущество с точки зрения качества и продолжительности жизни [17].

Для корректного выбора тактики хирургического лечения используется синдромальный подход, описанный А. В. Бурцевым и соавт. [18], или выделение доминирующего клинического синдрома, предложенное нашей группой [19, 20]. Данный концептуальный подход применим не только для РА, но и для другой патологии, локализуемой в КВО.

По нашему мнению, абсолютными показаниями для хирургического лечения являются компрессия на уровне C0-C1-C2 и ААН с высоким риском усугубления вторичных нейроортопедических дисфункций. Также при проведении предоперационного планирования необходимо учитывать имеющуюся деформацию на краниовертебральном уровне у большинства пациентов с ревматоидным поражением. Выбор конкретного метода стабилизации всегда индивидуален.

В большинстве случаев при РА КВО формируется ААН или ААД с возможным развитием ретродентального паннуса.

В настоящее время наиболее широко применяемая технология — короткосегментарная стабилизация C1-C2 по Goel-Harms [21]. А. Goel и соавт. оперировали пациентов по собственной методике, суть которой заключалась в следующем: они предложили внедрять специально разработанные имплантаты — спейсеры — в фасеточные суставы C1-C2, позволяющие зафиксировать ААН, а за счет аксиальной дистракции данного сегмента провести непрямую декомпрессию.

Для фиксации они использовали пластины и бикортикальные винты [21, 22].

Ж. Harms и соавт. оперировали пациентов по предложенной ими технологии. В отличие от А. Goel они использовали полиаксиальные винты, головки которых соединялись параллельными стержнями и при необходимости дистракция осуществлялась за счет винтов [23].

В настоящее время короткосегментарная фиксация широко применяется в мире под названием «атлантаксиальная фиксация по Goel–Harms» [24]. Данный метод при необходимости позволяет зафиксировать в положении дистракции позвонки C1–C2 с сохранением подвижности выше и ниже лежащих сегментов. После проведенной фиксации позвонков C1–C2 паннус подвергается обратному развитию, уменьшается в размерах, перестает сдавливать спинной мозг [25]. Дополнительная вентральная декомпрессия в этом случае не требуется. В клинических наблюдениях, когда выполнить короткосегментарную стабилизацию представляется затруднительным, применяется более протяженная окципитоцервикальная фиксация как вынужденная, но оправданная технология.

Следует отметить, что задняя фиксация с непрямой декомпрессией не всегда является достаточной. В случае фиксированной формы РА с развитием миелопатического синдрома показано выполнение трансоральной микрохирургической или трансназальной эндоскопической декомпрессии [26]. В работе И.Ю. Лисицкого и соавт. к пациентам с РА КВО при-

меняли дифференцированный подход. При вправимых формах РА выполнялись непрямая декомпрессия и фиксация из заднего доступа короткосегментарной системой по Harms. При фиксированных формах задняя фиксация дополняется передней декомпрессией из трансорального доступа [27].

Хирургическое лечение поражений КВО при РА даже со схожими биомеханическими изменениями может иметь ряд существенных индивидуальных отличий, которые должны быть учтены при предоперационном планировании и в послеоперационном периоде. Систематический прием противоревматических препаратов (глюкокортикостероидов и цитостатиков) значительно повышает риск хирургических осложнений [28–30]. При длительном приеме глюкокортикостероидных препаратов остеопороз развивается примерно в 30 % случаев [31, 32]. В литературе представлено большое многообразие исследований о влиянии приема конкретных препаратов на риск развития осложнений, и эти данные следует учитывать в хирургических стратегиях [33–35].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены клиническое наблюдение, демонстрирующее влияние ФЦК при поздней стадии РА на функциональный статус пациентки, а также возможности двухэтапной реконструктивно-стабилизирующей коррекции. Двухэтапная хирургическая коррекция при ФЦК – ключевой этап хирургической реабилитации, обеспечивающий возможность возвращения пациентам функциональной независимости.

## Литература | References

1. Myasoedova E., Davis J., Matteson E.L., Crowson C.S. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis* 2020;79(4):440–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216694
2. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389(10086):2328–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
3. Bouchaud-Chabot A., Lioté F. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. A review. *Joint Bone Spine* 2002;69(2): 141–54. DOI: 10.1016/s1297-319x(02)00361-5
4. Zoli A., Leone F., Zoli Angelo, Visocchi M. Rheumatoid diseases involving the cervical spine I. History, definition, and diagnosis: new trends and technologies. *Acta Neurochir Suppl* 2023;135: 197–202. DOI: 10.1007/978-3-031-36084-8\_30
5. Ветрилэ С.Т., Колесов С.В. Краниовертебральная патология. М.: Медицина, 2007. С. 21–45. Vétrile S.T., Kolevos S.V. Craniovertebral pathology. Moscow: Meditsina, 2007. Pp. 21–45. (In Russ.).
6. Ferrante A., Ciccía F., Giammalva G.R. et al. The craniovertebral junction in rheumatoid arthritis: State of the art. *Acta Neurochir Suppl* 2019;125:79–86. DOI: 10.1007/978-3-319-62515-7\_12
7. Wang C., Yan M., Zhou H.T. et al. Open reduction of irreducible atlantoaxial dislocation by transoral anterior atlantoaxial release and posterior internal fixation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31(11):E306–13. DOI: 10.1097/01.brs.0000217686.80327.e4
8. Hong J.T., Kim I.S., Lee H.J. et al. Evaluation and surgical planning for craniovertebral junction deformity. *Neurospine* 2020;17(3):554–67. DOI: 10.14245/ns.2040510.255
9. Gillick J.L., Wainwright J., Das K. Rheumatoid arthritis and the cervical spine: A review on the role of surgery. *Int J Rheumatol* 2015;2015:252456. DOI: 10.1155/2015/252456
10. Ranawat C.S., O’Leary P., Pellicci P. et al. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61(7):1003–10. PMID: 489640.
11. Lacy J., Bajaj J., Gillis C.C. Atlantoaxial Instability. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 30137847.
12. Casey A.T., Crockard H.A., Pringle J. et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine: current techniques for management. *Orthop Clin North Am* 2002;33(2):291–309. DOI: 10.1016/s0030-5898(01)00009-7

13. Bernstein D.N., Kurucan E., Menga E.N. et al. Comparison of adult spinal deformity patients with and without rheumatoid arthritis undergoing primary non-cervical spinal fusion surgery: a nationwide analysis of 52,818 patients. *Spine J* 2018;18(10):1861–6. DOI: 10.1016/j.spinee.2018.03.020. Erratum in: *Spine J* 2020;20(12):2048. PMID: 29631060.
14. Tanaka N., Sakahashi H., Hirose K. et al. Results after 24 years of prophylactic surgery for rheumatoid atlantoaxial subluxation. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(7):955–8. DOI: 10.1302/0301-620X.87B7.15862
15. Wolfs J.F., Kloppenburg M., Fehlings M.G. et al. Neurologic outcome of surgical and conservative treatment of rheumatoid cervical spine subluxation: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2009;61(12):1743–52. DOI: 10.1002/art.25011
16. Casey A.T., Crockard H.A., Bland J.M. et al. Surgery on the rheumatoid cervical spine for the non-ambulant myelopathic patient—too much, too late? *Lancet* 1996;347(9007):1004–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90146-4
17. Nannapaneni R., Behari S., Todd N.V. Surgical outcome in rheumatoid Ranawat Class IIIb myelopathy. *Neurosurgery* 2005;56(4):706–15; discussion 706–15. DOI: 10.1227/01.neu.0000156202.80185.32
18. Бурцев А.В., Губин А.В., Рябых С.О. и др. Синдромальный подход при оценке хирургической патологии шейного отдела позвоночника. *Гений ортопедии* 2018;24(2):216–20. DOI: 10.18019/1028-4427-201824-2-216-220  
Burtsev A.V., Gubin A.V., Ryabykh S.O. et al. Syndromic approach in assessing the surgical pathology of the cervical spine. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopedics* 2018;24(2):216–20. (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-201824-2-216-220
19. Shulev Y., Stepanenko V., Trashin A. Surgical management outcome of craniovertebral junction lesions. *Skull Base Surgery* 2011;21(S1). DOI:10.1055/s-2011-1274228
20. Шулёв Ю.А., Степаненко В.В. Доклад: функциональные и резекционные декомпрессии при краниовертебральной патологии: обоснование выбора и исходы хирургической коррекции. *Нейрохирургия* 2015;(2):107–8.  
Shulev Yu.A., Stepanenko V.V. Report: functional and resection decompression in craniovertebral pathology. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2015;(2):107–8. (In Russ.).
21. Goel A., Laheri V. Plate and Screw Fixation for Atlanto-Axial Subluxation. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 1994;129:47–53. DOI: 10.1007/BF01400872
22. Goel A., Pareikh S., Sharma P. Atlantoaxial joint distraction for treatment of basilar invagination secondary to rheumatoid arthritis. *Neurol India* 2005;53(2):238–40. DOI: 10.4103/0028-3886.16424
23. Harms J., Melcher R.P. Posterior C1–C2 fusion with polyaxial screw and rod fixation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(22):2467–71. DOI: 10.1097/00007632-200111150-00014
24. Gelinne A., Piazza M., Bhowmick D.A. Minimally invasive modification of the Goel-Harms atlantoaxial fusion technique: a case series and illustrative guide. *Neurosurg Focus* 2023;54(3):E14. DOI: 10.3171/2022.12.FOCUS22635
25. Landi A., Marotta N., Morselli C. et al. Pannus regression after posterior decompression and occipito-cervical fixation in occipito-atlanto-axial instability due to rheumatoid arthritis: case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(2):111–6. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.04.018
26. Шкарубо А.Н., Чернов И.В., Андреев Д.Н., Чмутин К.Г. Эндоскопическое трансназальное удаление патологических процессов зубовидного отростка С2 позвонка. *Хирургия позвоночника* 2019;16(3):17–23. DOI: 10.14531/ss2019.1.17-23  
Shkarubo A.N., Chernov I.V., Andreev D.N., Chmutin K.G. Endoscopic transnasal removal of the pathologically affected areas of the C2 odontoid process. *Khirurgiya pozvonochnika = Russian Journal of Spine Surgery* 2019;16(3):17–23. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2019.1.17-23
27. Лисицкий И.Ю., Киселев А.М., Киселев С.Е. Атлантаксиальные дислокации ревматоидного генеза: хирургическая тактика. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2018;82(1):41–7. DOI: 10.17116/neiro201882141-47  
Lisitskiy I.Yu., Kiselev A.M., Kiselev S.E. Rheumatoid atlanto-axial dislocation: a surgical approach. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2018;82(1):41–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro201882141-47
28. Streufert B.D., Onyedimma C., Yolcu Y.U. et al. Rheumatoid arthritis in spine surgery: A systematic review and meta-analysis. *Global Spine J* 2022;12(7):1583–95. DOI: 10.1177/21925682211057543
29. Shlobin N.A., Dahdaleh N.S. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. *Neurosurg Rev* 2021;44(4):1957–65. DOI: 10.1007/s10143-020-01412-1
30. Zhang S., Wang L., Bao L. et al. Does rheumatoid arthritis affect the infection and complications rates of spinal surgery? A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery* 2021;145:260–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.09.039
31. Tong J.J., Xu S.Q., Zong H.X. et al. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2020;39(2):357–64. DOI: 10.1007/s10067-019-04787-9. Erratum in: *Clin Rheumatol* 2020;39(6):2023. PMID: 31691041.
32. Moshayedi S., Tasorian B., Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022;12(1):15844. DOI: 10.1038/s41598-022-20016-x
33. Krause M.L., Matteson E.L. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. *World J Orthop* 2014;5(3):283–91. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.283
34. Elia C.J., Brazdzionis J., Toor H. et al. Impact of chronic DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery of the craniovertebral junction: A multi-center retrospective study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2020;45(13):930–6. DOI: 10.1097/BRS.00000000000003402
35. Mamaril-Davis J.C., Aguilar-Salinas P., Avila M.J. et al. Perioperative management of disease-modifying antirheumatic drugs for patients undergoing elective spine surgery: a systematic review. *Eur Spine J* 2022;31(4):815–29. DOI: 10.1007/s00586-021-07080-z

**Вклад авторов**

В.В. Степаненко: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование;

В.А. Шаманин: сбор и обработка материала, написание текста статьи;

А.В. Трашин: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование;

Ю.А. Шулёв: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

**Authors' contributions**

V.V. Stepanenko: development of the concept and design of the study, article writing, editing;

V.A. Shamanin: collection and processing of material, article writing;

A.V. Trashin: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, article writing, editing;

Yu.A. Shulev: reviewing of publications of the article's theme, editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.В. Степаненко / V.V. Stepanenko: <https://orcid.org/0000-0002-1881-2088>

В.А. Шаманин / V.A. Shamanin: <https://orcid.org/0009-0001-4621-5504>

А.В. Трашин / A.V. Trashin: <https://orcid.org/0000-0003-4770-3400>

Ю.А. Шулёв / Yu.A. Shulev: <https://orcid.org/0000-0002-0696-0200>

**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 written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-100-112>

# Альтернативное среднепоточное шунтирование сосудов головного мозга с использованием дистальных ветвей наружной сонной артерии у пациентов со сложными аневризмами (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Контакты:  
Евгений Дмитриевич  
Григорьевский  
[grigorevskiyed@gmail.com](mailto:grigorevskiyed@gmail.com)

В.А. Лукьянчиков<sup>1,2,3</sup>, Т.А. Шатохин<sup>1,2,3</sup>, Е.Д. Григорьевский<sup>1,2</sup>, М.С. Староверов<sup>3,4</sup>, И.М. Шетова<sup>1</sup>, З.А. Кулов<sup>1</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, М.Ю. Максимова<sup>1</sup>, Ю.В. Рябинкина<sup>1</sup>, Р.В. Полищук<sup>1</sup>, Е.А. Головнева<sup>1</sup>, А.А. Косолапов<sup>5</sup>, Н.А. Стариков<sup>5</sup>, В.В. Крылов<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

<sup>5</sup>ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница»; Россия, 390039 Рязань, ул. Интернациональная, 3а

**Введение.** Лечение сложных аневризм головного мозга представляет большие трудности. Имеется большой арсенал внутрисосудистых методик для исключения из кровотока сложных аневризм головного мозга: внутрисосудистая эмболизация микроспиральями, установка потокоперенаправляющих стентов, баллонная ангиопластика и стентирование экстра- и интракраниальных сегментов магистральных артерий головного мозга. При этом микрохирургическое лечение аневризм головного мозга не потеряло своей актуальности и остается наиболее радикальным способом лечения. Однако простое клипирование или реконструкция стенки сложной аневризмы не всегда возможны. В таких случаях применяют треппинг несущей аневризму артерии и реваскуляризацию необходимого бассейна.

**Цель работы** – представить клинические наблюдения двух пациентов со сложными интракраниальными аневризмами без возможности эндоваскулярного вмешательства, которым был выполнен треппинг несущей артерии и альтернативное среднепоточное обходное шунтирование; сделать обзор литературы по ключевым аспектам данной темы.

**Клиническое наблюдение.** Представлены клинические наблюдения двух пациентов, оперированных по поводу сложных интракраниальных аневризм. У первого выявлена сложная фузиформно-мешотчатая аневризма левой средней мозговой артерии (СМА), с отходящим от фузиформного купола лобным М2-сегментом левой СМА; у второго – гигантская мешотчатая аневризма супраклиноидного сегмента левой внутренней сонной артерии и задняя полная трифуркация слева. Эндоваскулярное вмешательство не представлялось возможным. Выполнен треппинг несущей артерии и наложение среднепоточного обходного шунтирования с использованием дистальных ветвей наружной сонной артерии (НСА). Применялась интраоперационная безрамная нейронавигация.

**Заключение.** Использование конечных ветвей НСА (верхнечелюстной артерии и проксимальной части поверхностной височной артерии) расширяет возможности при выполнении реваскуляризирующих вмешательств на головном мозге в тех случаях, когда требуется выполнение низко- или среднепоточного экстра-интракраниального шунтирования. Относительно редкое использование этих артерий в практике и немногочисленные публикации об этих видах шунтирования требуют тщательного отбора пациентов с предоперационной оценкой брахиоцефальных артерий и гемодинамических параметров.

**Ключевые слова:** сложные аневризмы, интракраниальные аневризмы, хирургическая реваскуляризация головного мозга, экстра-интракраниальное шунтирование, наружная сонная артерия, безрамная нейронавигация

**Для цитирования:** Лукьянчиков В.А., Шатохин Т.А., Григорьевский Е.Д. и др. Альтернативное среднепоточное шунтирование сосудов головного мозга с использованием дистальных ветвей наружной сонной артерии у пациентов со сложными аневризмами (клиническое наблюдение и обзор литературы) 2025;27(2):100–112.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-100-112>

## Alternative middle-flow extracranial-intracranial cerebral bypass using distal branches of the external carotid artery in patients with complex cerebral aneurysms (clinical cases and literature review)

V.A. Lukyanchikov<sup>1,2,3</sup>, T.A. Shatokhin<sup>1,2,3</sup>, E.D. Grigorevskii<sup>1,2</sup>, M.S. Staroverov<sup>3,4</sup>, I.M. Shetova<sup>1</sup>, Z.A. Kulov<sup>1</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>, M.Yu. Maksimova<sup>1</sup>, Yu.V. Ryabinkina<sup>1</sup>, R.V. Polishchuk<sup>1</sup>, E.A. Golovneva<sup>1</sup>, A.A. Kosolapov<sup>5</sup>, N.A. Starikov<sup>5</sup>, V.V. Krylov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Hwy, Moscow 125367, Russia;

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

<sup>3</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

<sup>4</sup>Federal Brain and Neurotechnology Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

<sup>5</sup>State budget institution of the Ryazan region Regional Clinical Hospital; 3a Internatsionalnaya St., Ryazan 390039, Russia

Contacts: Evgenii Dmitrievich Grigorevskii [grigorevskiyed@gmail.com](mailto:grigorevskiyed@gmail.com)

**Background.** The treatment of complex cerebral aneurysms is still remained the great challenge for neurosurgeons. There is a large choice of intravascular techniques for excluding the complex cerebral aneurysms from the blood flow: endovascular embolization with microcoils, usage of flow-diverting stents, balloon angioplasty and stenting of extra- and intracranial segments of the main cerebral arteries. At the same time, the microsurgical treatment of cerebral aneurysms has not lost its relevance and remains the most radical method of treatment. However, simple clipping or reconstruction of complex aneurysm wall is not always possible. In such cases, trapping of parent artery and revascularization of the required blood supply territory are used.

**Aim.** To present the two clinical cases of patients with complex intracranial aneurysms without the possibility of endovascular treatment, who underwent parent artery trapping and alternative middle flow extracranial-intracranial (EC-IC) bypass as well as to conduct the literature review concerning the key aspects of this topic.

**Clinical cases.** This article presents two patients operated on for complex intracranial aneurysms. The first patient had a complex fusiform-saccular aneurysm of the left middle cerebral artery (MCA) with a frontal M2 segment of the left MCA extending from the fusiform dome; the second patient had a giant saccular aneurysm of the supraclinoid segment of the left internal carotid artery (ICA) and a complete posterior trifurcation on the left. Endovascular treatment was considered as impossible. The trapping of the parent artery and performing of middle-flow EC-IC bypass using the distal branches of the external carotid artery (ECA) were conducted. Intraoperative frameless neuronavigation was used. **Conclusion.** The use of terminal branches of the ECA (maxillary artery and proximal part of superficial temporal artery) expands the possibilities of cerebral revascularization performing in cases where low- or middle-flow EC-IC bypasses are required. The relatively rare use of these arteries in practice and few publications about these types of bypasses require careful selection of patients with preoperative assessment of the brachiocephalic arteries and hemodynamic parameters.

**Keywords:** complex aneurysms, intracranial aneurysms, surgical cerebral revascularization, extracranial-intracranial bypass, external carotid artery, frameless neuronavigation

**For citation:** Lukyanchikov V.A., Shatokhin T.A., Grigorevskii E.D. et al. Alternative middle-flow extracranial-intracranial cerebral bypass using distal branches of the external carotid artery in patients with complex cerebral aneurysms (clinical cases and literature review). *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):100–112. (In Russ., In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-100-112>

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение сложных аневризм головного мозга представляет большие трудности. Развитие эндоваскулярной хирургии позволило значительно расширить объем помощи пациентам с «неклипируемыми» аневризмами сосудов головного мозга. Для выключения из кровотока сложных церебральных аневризм в настоящее время используется большой арсенал внутрисосудистых методик: внутрисосудистая эмболизация микроспиралями, установка потокоперенаправляющих стентов, баллонная ангиопластика и стентирование экстра- и интракраниальных сегментов магистральных артерий головного мозга. Наряду с этими методиками микрохирургическое лечение аневризм головного мозга не потеряло своей актуальности и остается наиболее

радикальным способом лечения [1, 2]. Однако выполнение простого клипирования или реконструкции стенки сложной аневризмы не всегда возможно. В таких случаях применяют треппинг артерии, несущей аневризму, и ревазуляризацию необходимого бассейна. Наиболее распространенными видами заместительного шунтирования сосудов головного мозга служит классическое высокопоточное экстра-интракраниальное шунтирование с использованием наружной сонной артерии (НСА) в качестве артерии-донора, а также низкопоточное экстра-интракраниальное шунтирование с использованием ветвей поверхностной височной артерии (ПВА) (в том числе двустольное шунтирование, когда одновременно используются обе ветви ПВА) [3–6]. В некоторых случаях при необходимости

выполнения экстра-интракраниального шунтирования использование ветвей ПВА не представляется возможным вследствие их гипоплазии, недостаточного диаметра или функциональности (объемный кровоток значительно меньше, чем в артерии-реципиенте) или не может быть достаточным для замещения кровотока. В таких случаях допустимо выполнение альтернативных среднепоточных видов шунтирования с использованием «вспомогательных» артерий-доноров: основного ствола ПВА, верхнечелюстной артерии (ВЧА) и вставочного сосудистого трансплантата.

Цель публикации – представить клинические наблюдения двух пациентов со сложными интракраниальными аневризмами без возможности эндоваскулярного вмешательства, которым был выполнен треппинг несущей артерии и альтернативное среднепоточное обходное шунтирование; сделать обзор литературы по ключевым аспектам данной темы.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

**Пациент М., 56 лет, обратился (2023 г.) в научно-консультативное отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» (НЦН) с жалобами на периодически возникающие приступы головной боли, преходящую слабость в правых руке и ноге. Из анамнеза известно, что более 20 лет назад при обследовании выявлена небольшая аневризма бифуркации М1-сегмента левой средней мозговой артерии (СМА), не требующая хирургического лечения.**

**Повторное обращение: в 2023 г., когда появились указанные жалобы. В анамнезе артериальная гипертония. При осмотре общее состояние удовлетворительное. Соматический статус без особенностей. Неврологическая**

**симптоматика: транзиторная экстрапиримидная недостаточность.**

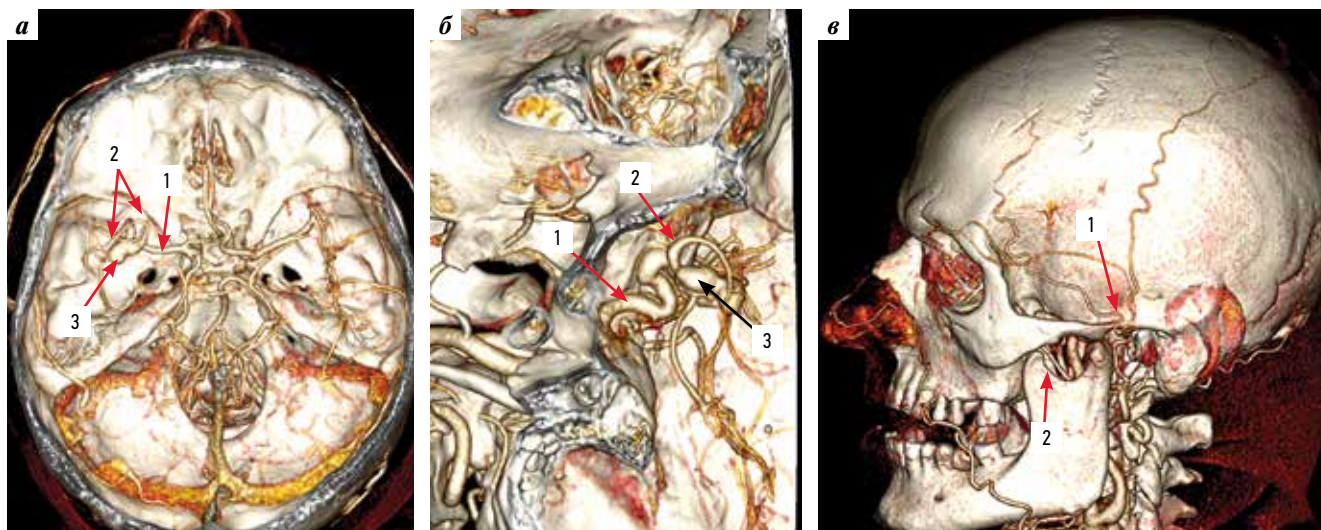
**Диагноз.** По данным КТ-ангиографии интракраниальных артерий выявлена большая аневризма бифуркации М1-сегмента левой СМА, имеющая фузиформно-мешотчатое строение. Фузиформная часть аневризмы диаметром 21 мм распространялась на М2-сегмент (лобную ветвь) левой СМА. Мешотчатый компонент локализовался в области бифуркации М1-сегмента левой СМА, размер купола и шейки – 6 и 7,1 мм соответственно (рис. 1).

Цифровая церебральная ангиография подтвердила наличие сложной фузиформно-мешотчатой аневризмы левой СМА, от фузиформного купола которой отходил лобный М2-сегмент левой СМА (рис. 2).

С учетом значительного увеличения размеров и симптоматики аневризмы рекомендовано хирургическое лечение, после чего пациент был госпитализирован в нейрохирургическое отделение НЦН для планового хирургического лечения.

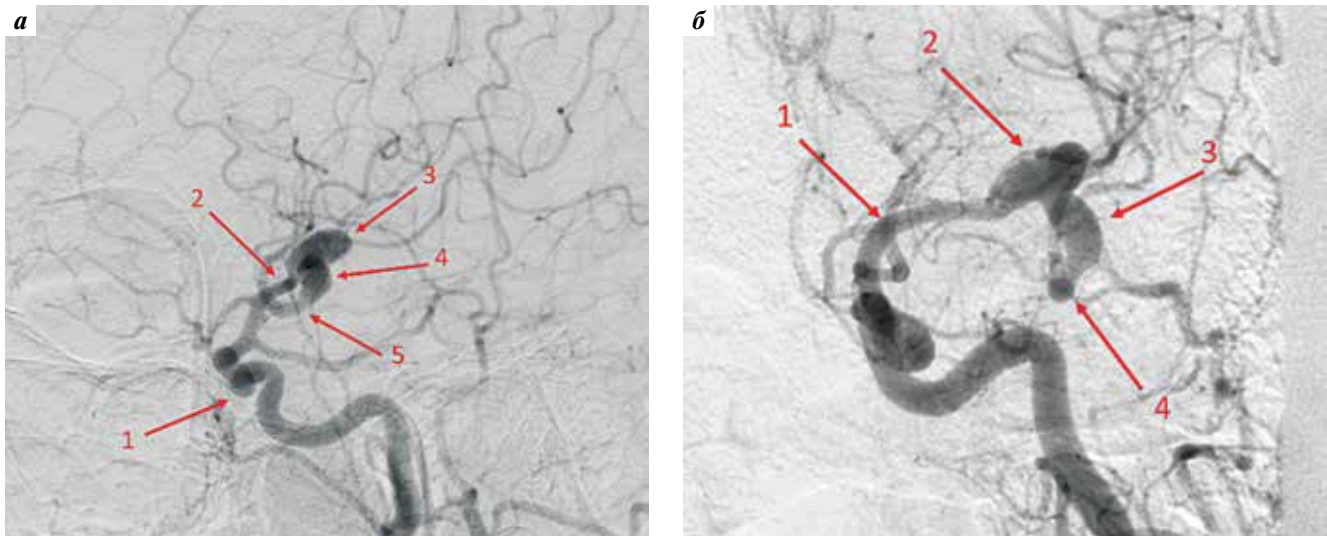
**Планирование и проведение операции.** С учетом фузиформно-мешотчатого характера аневризмы и невозможности проведения эндоваскулярного и реконструктивного вмешательства принято решение выполнить треппинг фузиформной части аневризмы с использованием реваскуляризирующих методик. Предполагалось выполнение реанастомозирования лобного М2-сегмента левой СМА. В качестве донора рассматривали левую ВЧА и ствол ПВА, в качестве сосудистой вставки – лучевую артерию (ЛА).

В условиях общей анестезии укладка пациента на операционном столе на спине, голова жестко



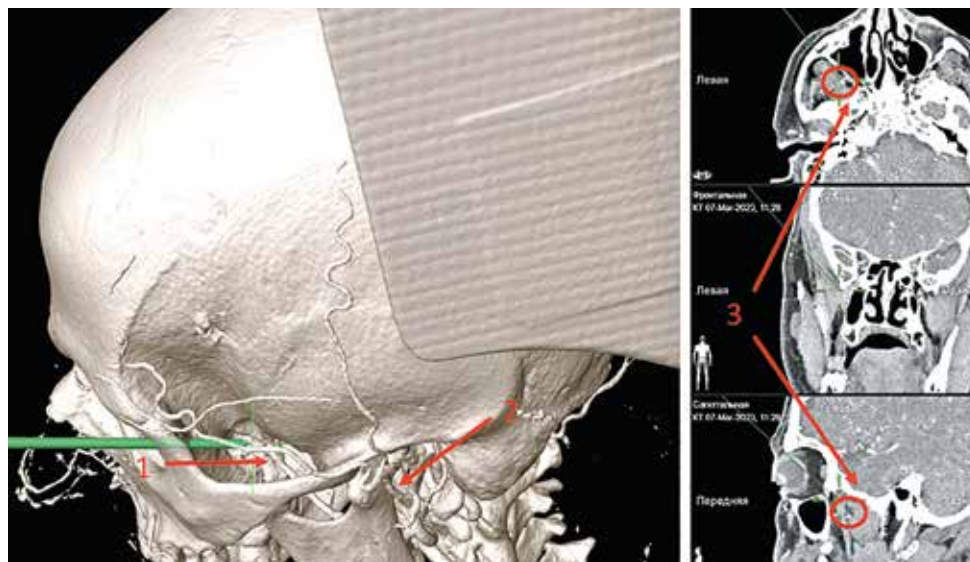
**Рис. 1.** КТ-ангиография до операции, 3D-реформация: а – интракраниальные артерии, аксиальная проекция: 1 – М1-сегмент левой средней мозговой артерии (СМА), 2 – М2-сегменты левой СМА, 3 – мешотчатая часть аневризмы бифуркации левой СМА; б – интракраниальные артерии, сагиттальная проекция: 1 – левая внутренняя сонная артерия, 2 – М2-сегмент (лобная ветвь) левой СМА, 3 – фузиформная часть аневризмы бифуркации левой СМА; в – экстракраниальные артерии: 1 – ствол поверхностной височной артерии, 2 – верхнечелюстная артерия

**Fig. 1.** CT angiography before surgery, 3D reconstruction: а – intracranial arteries, axial view: 1 – M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA), 2 – M2 segments of the left MCA, 3 – saccular part of the aneurysm of the left MCA bifurcation; б – intracranial arteries, sagittal view: 1 – left internal carotid artery, 2 – M2 segment (frontal branch) of the left MCA, 3 – fusiform part of the aneurysm of the left MCA bifurcation; в – extracranial arteries: 1 – trunk of the superficial temporal artery, 2 – maxillary artery



**Рис. 2.** Дигитальная церебральная ангиография: а – сагиттальная проекция: 1 – левая внутренняя сонная артерия, 2 – M1-сегмент левой средней мозговой артерии (СМА), 3 – мешотчатая часть аневризмы бифуркации левой СМА, 4 – фузиформная часть аневризмы бифуркации левой СМА, 5 – M2-сегмент СМА; б – коронарная проекция: 1 – M1-сегмент левой СМА, 2 – мешотчатая часть аневризмы бифуркации левой СМА, 3 – фузиформная часть аневризмы бифуркации левой СМА, 4 – лобная ветвь M2-сегмента левой СМА

**Fig. 2.** Digital cerebral angiography: a – sagittal view: 1 – left internal carotid artery, 2 – M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA), 3 – saccular part of the aneurysm of the left MCA bifurcation, 4 – fusiform part of the aneurysm of the left MCA bifurcation, 5 – M2 segment of the left MCA; б – coronal view: 1 – M1 segment of the left MCA, 2 – saccular part of the aneurysm of the left MCA bifurcation, 3 – fusiform part of the aneurysm of the left MCA bifurcation, 4 – frontal branch of the M2 segment of the left MCA



**Рис. 3.** Интраоперационная безрамная нейронавигация: 1 – верхнечелюстная артерия (ВЧА); 2 – ствол поверхностной височной артерии; 3 – ВЧА

**Fig. 3.** Intraoperative frameless neuronavigation: 1 – maxillary artery (MA); 2 – trunk of the superficial temporal artery; 3 – MA

фиксирована в трехточечной скобе с поворотом на 45° вправо. Выполнена предоперационная разметка возможных артерий-доноров и реципиентов с помощью безрамной нейронавигации (рис. 3).

Ввиду низкого расположения ВЧА (см. рис. 3) и технического неудобства ее использования решено использовать ствол ПВА (см. рис. 1в). Во время операции проводили интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОНМ) с целью регистрации вызванных моторных ответов (ВМО) от мышц правых верхней и нижней конеч-

ностей в ответ на транскраниальную электрическую стимуляцию коры головного мозга.

Сделан разрез мягких тканей в левой лобно-височной области и выделена ПВА до ее деления на конечные ветви. Выполнена птериональная краниотомия, твердая мозговая оболочка вскрыта дугообразно, отвернута к основанию черепа. Проведена диссекция боковой щели головного мозга, поэтапно визуализированы левая внутренняя сонная артерия (ВСА), M1-сегмент левой СМА, аневризма и M2-сегменты левой СМА. Аневризма

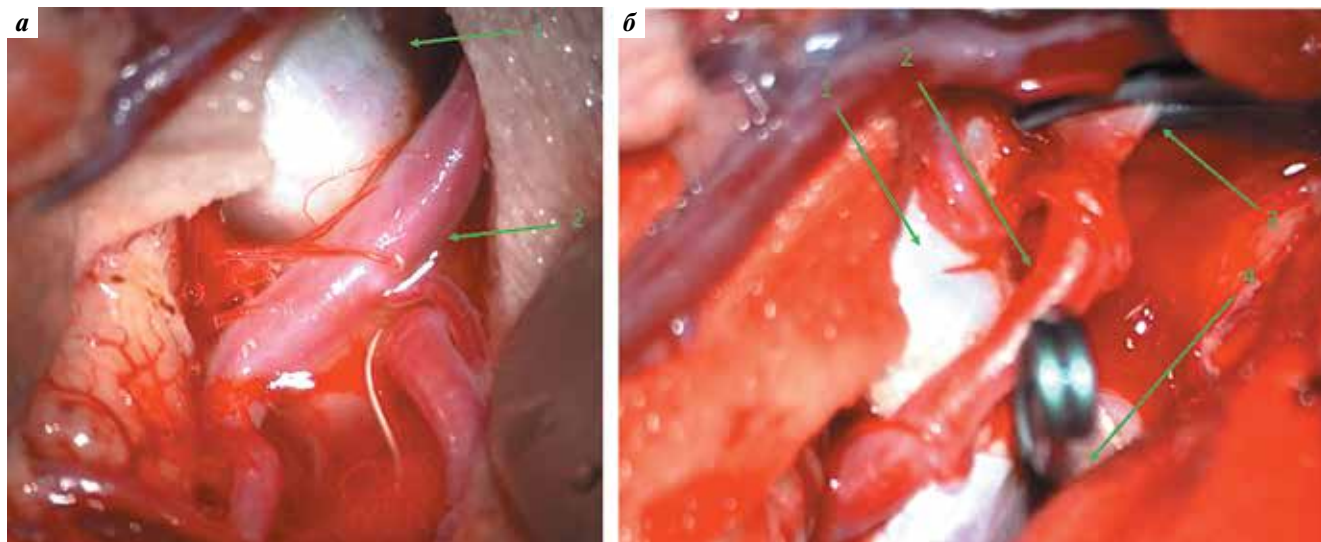


Рис. 4. Интраоперационные фотографии: до вмешательства (а) и при выполнении треппинга (б): 1 – аневризма; 2 – М2-сегмент средней мозговой артерии (СМА); 3 – дистальный треппинг СМА; 4 – проксимальный треппинг СМА

Fig. 4. Intraoperative images: before the intervention (a) and during trapping (b): 1 – aneurysm; 2 – M2 segment of the middle cerebral artery (MCA); 3 – distal trapping of the MCA; 4 – proximal trapping of the MCA



Рис. 5. Интраоперационная ICG-ангиография. а – интраоперационный вид после наложения аневризматических клипс: 1 – анастомоз между стволом поверхностной височной артерии (ПВА) и М2-сегментом средней мозговой артерии (СМА), 2 – дистальный треппинг СМА, 3 – проксимальный треппинг СМА, 4 – М2-сегмент средней мозговой артерии СМА; б – интраоперационная ангиография (ICG): 1 – анастомоз между стволом ПВА и М2-сегментом СМА, 2 – М2-сегмент СМА; в – подсчет скорости кровотока (ICG FLOW): 1 – графт поверхностной височной артерии; 2 – анастомоз между стволом ПВА и М2-сегментом СМА; 3 – М2-сегмент СМА

Fig. 5. Intraoperative ICG angiography. a – intraoperative view after placement of aneurysmal clips: 1 – anastomosis between the superficial temporal artery (STA) trunk and the M2 segment of the middle cerebral artery (MCA), 2 – distal trapping of the MCA, 3 – proximal trapping of the MCA, 4 – M2 segment of the middle cerebral artery MCA; б – intraoperative angiography (ICG): 1 – anastomosis between the STA trunk and the M2 segment of the MCA, 2 – M2 segment of the MCA; в – blood flow velocity calculation (ICG FLOW): 1 – superficial temporal artery graft; 2 – anastomosis between the STA trunk and the M2 segment of the MCA; 3 – M2 segment of the MCA

представляла собой многоугольную неправильную фигуру, от купола которой отходил лобный М2-сегмент левой СМА.

Второй бригадой хирургов сделан забор ЛА, трансплантат промыт раствором гепарина, выполнена его гидродилатация.

После подготовки концов артерии-донора и трансплантата сформирован проксимальный анастомоз шунта по типу «конец в конце» между ПВА и ЛА по методике «двойная рыбасть» (англ. double fish-mouth). Далее выполнен проксимальный треппинг фузиформной аневризмы с сохранением височного М2-сегмента. После дистального треппинга аневризмы лобная ветвь М2-сегмента

СМА отсечена в пределах неизменной артериальной стенки (рис. 4).

Следующим этапом выполнено реанастомозирование между дистальным концом шунта (из ЛА) и М2-сегментом СМА по типу «конец в конце», также по методике «двойная рыбасть». При пуске кровотока отмечено появление отчетливой пульсации по анастомозу. Время пережатия М2-сегмента СМА составило 32 мин. Флюоресцентная ангиография показала отсутствие кровотока в аневризме, проходимость шунта, заполнение лобного М2-сегмента из бассейна ПВА (рис. 5). Линейная скорость кровотока при контактной доплерографии по М2-сегменту СМА составила 25 см/с, по сосудистому

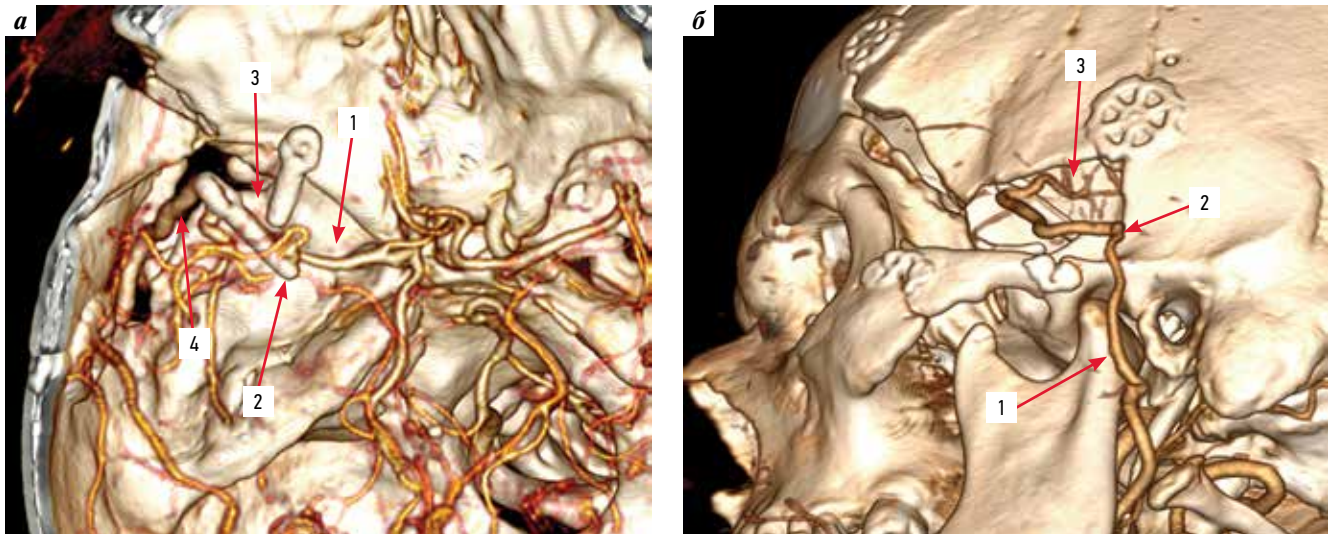


Рис. 6. КТ-ангиография на 1-е сутки после операции, 3D-реконструкция: а – интракраниальные артерии, аневризма выключена из кровотока тотально: 1 – М1-сегмент левой средней мозговой артерии (СМА), 2 – проксимальный клипс треппинга аневризмы, 3 – дистальный клипс треппинга аневризмы, 4 – трансплантат лучевой артерии (ЛА); б – экстракраниальные артерии: 1 – поверхностная височная артерия, 2 – трансплантат ЛА, 3 – М2-сегмент левой СМА

Fig. 6. CT angiography on the 1st postoperative day, 3D reconstruction: а – intracranial arteries, the aneurysm is totally excluded from the blood flow: 1 – M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA), 2 – proximal aneurysm trapping clip, 3 – distal aneurysm trapping clip, 4 – radial artery (RA) graft; б – extracranial arteries: 1 – superficial temporal artery, 2 – RA graft, 3 – M2 segment of the left MCA



Рис. 7. Пациент активизирован на 3-и сутки после хирургического лечения  
Fig. 7. The patient was activated on the 3<sup>rd</sup> day after surgical treatment

трансплантату – 20 см/с. ВМО без изменений. Финальный гемостаз с применением местного гемостатического материала Surgicel fibrillar. Проведено послойное ушивание раны.

**Послеоперационный период.** Без осложнений и нарастания неврологической симптоматики. На контрольной КТ-ангиограмме признаков заполнения аневризмы нет, функционирование анастомоза удовлетворительное, заполнение М2-сегмента (лобная ветвь) из бассейна ПВА (рис. 6). Больной активизирован на 3-и сутки после оперативного вмешательства (рис. 7), выписан на 8-е сутки, рана зажила первичным натяжением. Катамнез

прослежен в течение 7 мес – общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика регрессировала, пациент вернулся к прежней работе.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

**Пациент К., 50 лет,** в течение нескольких месяцев стал отмечать повторные приступы головной боли и нарушение зрения. Консультирован офтальмологом, выявлена верхнеквадрантная правосторонняя гемианопсия.

**Диагноз.** При КТ-ангиографии головного мозга определена гигантская мешотчатая аневризма супраклиноидного сегмента левой ВСА, размером 26 × 17 мм, задняя полная трифуркация слева (рис. 8).

Пациент госпитализирован в нейрохирургическое отделение НЦН. При поступлении состояние пациента удовлетворительное, жалобы прежние. В неврологическом статусе подтверждена правосторонняя гемианопсия.

**Планирование и проведение операции.** Учитывая размер и расположение аневризмы, оказываемый ею масс-эффект, с развитием очаговой неврологической симптоматики – эндоваскулярное выключение аневризмы из кровотока было связано с высоким риском осложнений. Принято решение выполнить треппинг левой ВСА дистальнее передней ворсинчатой артерии с реваскуляризацией бассейна М2-сегмента левой СМА из ВЧА с использованием шунта из ЛА.

Во время операции в условиях общей анестезии использовали ИОНМ с регистрацией ВМО с мышц правых верхней и нижней конечностей в ответ на транскраниальную электрическую стимуляцию коры головного мозга. Положение пациента на спине, голова жестко

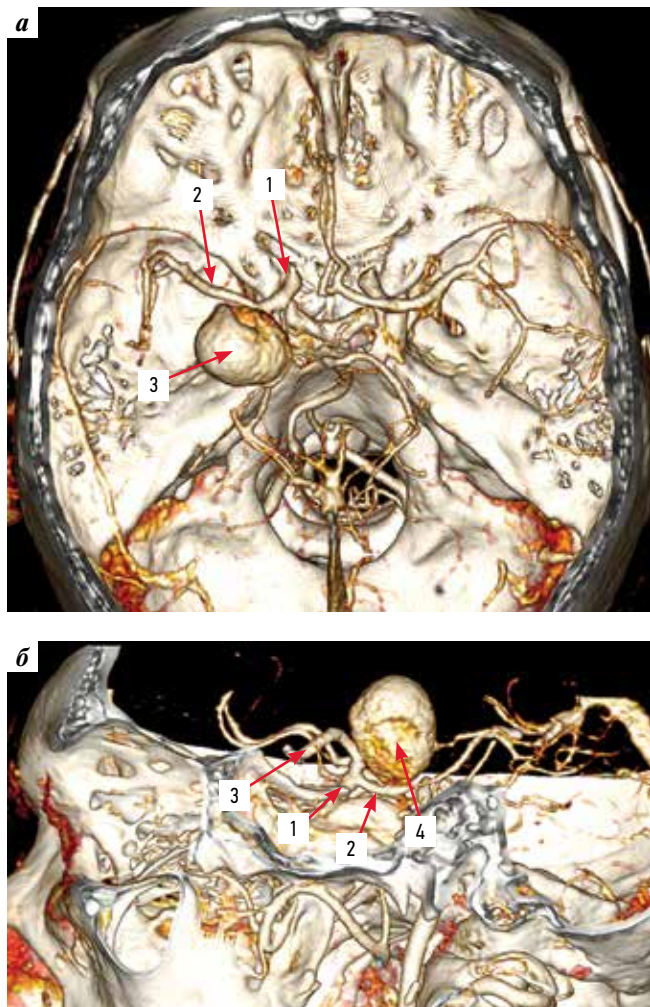


Рис. 8. КТ-ангиография до операции, 3D-реконструкция: а – разомкнутый виллизиев круг, задняя трифуркация слева: 1 – левая внутренняя сонная артерия (ВСА), 2 – левая средняя мозговая артерия (СМА), 3 – купол аневризмы; б – экстра-интракраниальные артерии, сагиттальная проекция: 1 – левая ВСА, 2 – левая ЗСА, 3 – левая СМА, 4 – тело аневризмы

Fig. 8. CT angiography before surgery, 3D reconstruction: a – incomplete circle of Willis, ICA posterior trifurcation on the left: 1 – left internal carotid artery (ICA), 2 – left middle cerebral artery (MCA), 3 – aneurysm dome; б – extra-intracranial arteries, sagittal view: 1 – left ICA, 2 – left PCA, 3 – left MCA, 4 – aneurysm body

фиксирована в трехточечной скобе с поворотом на 45° вправо. С помощью безрамной нейронавигации определено расположение ВЧА, локализация артерии признана доступной (рис. 9).

Выполнен разрез мягких тканей в левой лобно-височной области, осуществлен орбитозигматический доступ, выделена ВЧА и взята на лигатуры (рис. 10).

После краниотомии произведена диссекция боковой щели, поэтапно визуализированы левая ВСА, гипертрофированная ЗСА, СМА и купол аневризмы. На фоне временного проксимального клипирования ВСА в течение 10 мин аневризма выделена, выявлены множественные перфоранты, исходящие из купола и пришеечной части аневризмы, в т. ч. передняя ворсинчатая артерия (рис. 11).

На фоне временного клипирования отмечалось выраженное снижение ВМО с правых конечностей.

После подготовки концов артерии-донора и артерии-реципиента сформирован проксимальный анастомоз по типу «конец в конец» между ВЧА и трансплантатом ЛА по методике «двойной рыбьей пасти». Следующим этапом выполнено анастомозирование между дистальным концом шунта и МЗ-сегментом СМА по типу «конец в бок». Произведен пуск кровотока, отмечается появление отчетливой пульсации шунта. Время пережатия МЗ-сегмента левой СМА составило 38 мин. Далее выполнен треппинг левой ВСА с сохранением ретроградного кровотока по передней ворсинчатой артерии. При выполнении флюоресцентной ангиографии бассейны левой СМА, передней ворсинчатой артерии заполняются через вставку ЛА, кровоток в аневризме замедлился и приобрел ретроградный, турбулентный характер (рис. 12).

После пуска кровотока отмечено частичное восстановление амплитуды ВМО от мышц правых конечностей. Костные лоскуты фиксированы на место, шунт уложен под скуловую кость. Выполнено послойное ушивание раны.

**Послеоперационный период.** Пациент находился в отделении анестезиологии-реанимации. На 1-е сутки после операции в неврологическом статусе выявлена сенсомоторная афазия, правосторонний гемипарез до 1 балла в руке, до 4 – в ноге, нарушение функции левого глазодвигательного нерва.

Послеоперационный контроль: выполнены КТ головного мозга, КТ-ангиография и КТ-перфузия. Результаты обследования: аневризма тромбирована, определяются тракционные изменения вещества головного мозга в области оперативного вмешательства до 10 см<sup>3</sup>, анастомоз функционирует удовлетворительно и кровоснабжает бассейны левой СМА и левой передней ворсинчатой артерии (рис. 13).

На фоне реабилитационных мероприятий через 30 сут после хирургического вмешательства в состоянии пациента отмечена положительная динамика – регресс речевых и двигательных нарушений (рис. 14).

## ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1. Формирование анастомозов: использование ствола поверхностной височной артерии

Использование ствола ПВА в качестве донорской артерии можно подразделить на два вида:

- 1) использование ствола ипсилатеральной ПВА [7–12];
- 2) использование ствола и ветвей контралатеральной ПВА для формирования шунтирования по типу “bonnet” (от фр. – чепец) и “hemi-bonnet” (получепец) [13–25].

**1.1. Использование ствола ипсилатеральной поверхностной височной артерии.** Ствол ПВА можно использовать в качестве артерии-донора, при этом сосудистой вставкой среднепоточного шунта становится ЛА.



Рис. 9. Интраоперационная безрамная нейронавигация: 1 – верхнечелюстная артерия (ВЧА) на 3D-реконструкции; 2 – ВЧА на MPR-реконструкции  
Fig. 9. Intraoperative frameless neuronavigation: 1 – maxillary artery (MA) on 3D reconstruction; 2 – MA on MPR reconstruction

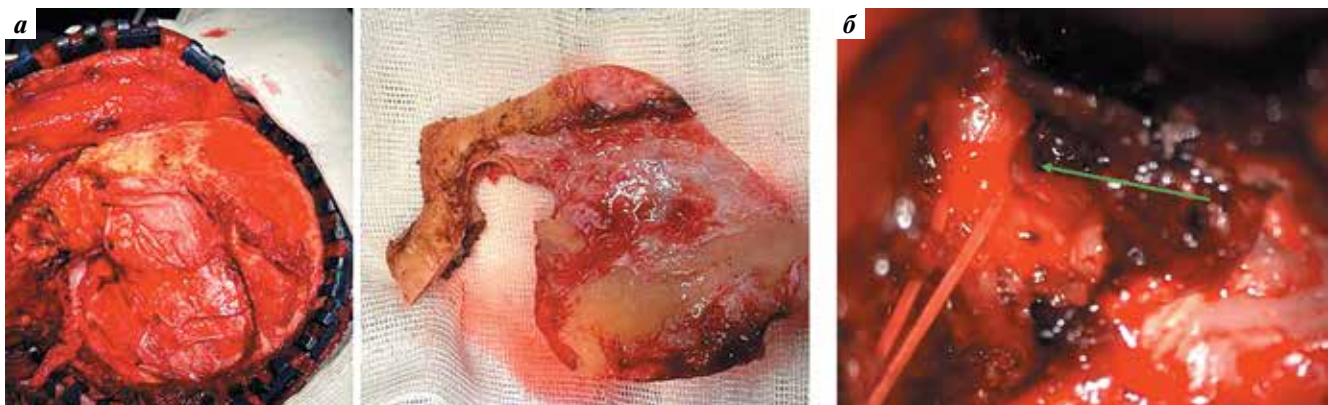


Рис. 10. Интраоперационные фотографии: а – орбитозигматическая краниотомия; б – верхнечелюстная артерия (указана зеленой стрелкой) в подвисочной ямке выделена и взята на лигатуры

Fig. 10. Intraoperative images: a – orbitozygomatic craniotomy; б – the maxillary artery (indicated by the green arrow) in the infratemporal fossa is isolated and taken on ligatures

Данный вид шунтирования выполняется редко [7]. Подобные операции целесообразны в тех случаях, когда создание классического низкопоточного экстраинтракраниального шунтирования невозможно из-за недостаточного размера ветвей ПВА, выраженных атеросклеротических изменений, диссекции. Авторы отмечают, что в послеоперационном периоде, после выполнения данного вида анастомозов параметры гемодинамики схожи с таковыми в случае высокопоточных шунтов, что объясняется динамикой кровотока по законам Пуазейля [11, 12].

**1.2. Формирование шунтирования по типу “bonnet”.** В качестве донора используется ПВА на контралатеральной стороне. Чаще всего такая техника применяется при окклюзии ипсилатеральных общих сонных артерий или НСА либо при необходимости предна-

меренного выключения этих сосудов из кровотока [14, 16, 22]. Оригинальная методика выполнения данного вида шунтирования включает в себя формирование двух анастомозов. Первый анастомоз формируют между контралатеральной ПВА и проксимальным концом шунта. Затем создается костный тоннель в своде черепа, в который позиционируется шунт. Заключительным этапом формируется второй анастомоз между дистальным концом шунта и ветвью СМА (М2-, М3- или М4-сегментами).

**Модификации методики “bonnet”.** В тех случаях, когда вставочный шунт необходим между ПВА и артериями, расположенными в межполушарной щели, возможна модификация методики “bonnet” [23–25]. Методика “hemi-bonnet” применима при аневризматических поражениях ПМА, когда формируют дистальный

анастомоз с перикаллезными артериями. Создание дистального анастомоза по этой методике обычно происходит по типу «конец в конец» либо «конец в бок».

При другой модификации методики шунтирования “bopnet” используют ПВА при наличии в ней достаточного ретроградного кровотока из контралатеральной ПВА через развитую сеть коллатералей. В таком случае ПВА на стороне поражения используют в качестве артерии-донора. На первом этапе оценивают ретроградный кровоток во время проведения церебральной субтракционной дигитальной ангиографии,

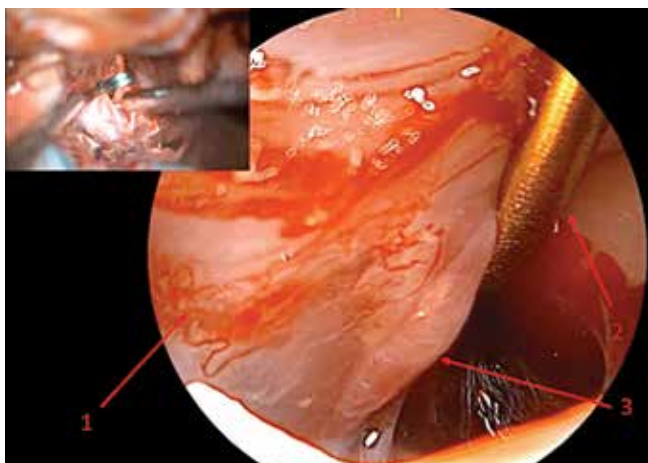


Рис. 11. Видеоэндоскопический контроль (интраоперационная фотография): 1 – внутренняя сонная артерия; 2 – аневризматический титановый клипс; 3 – передняя ворсинчатая артерия. Выполнен забор лучевой артерии, трансплантат промыт раствором гепарина, выполнена его гидродилатация

Fig. 11. Videoendoscopic control (intraoperative image): 1 – internal carotid artery; 2 – aneurysmal titanic clip; 3 – anterior choroid artery. The radial artery was harvested, the graft was flushed with heparin solution, and the water distension technique was performed

инфракрасной ангиографии, интраоперационных флоуметрии и доплерографии. Далее выделяют ипсилатеральную ПВА, пересекают ее проксимальнее бифуркации и выполняют анастомоз с ветвью СМА.

## 2. Использование верхнечелюстной артерии

Впервые данную методику как альтернативу классическому высокопоточному шунтированию предложил S. Abdulrauf (2011 г.). Из преимуществ автор выделил два – отсутствие необходимости формировать коллотомию и выделять сонную артерию; наименьшую длину графта, необходимого для выполнения шунтирования [26].

**2.1. Интракраниальное выделение верхнечелюстной артерии.** В традиционном варианте доступ к ВЧА выполняют интракраниально посредством выпиливания дна средней черепной ямки, после чего проводят анастомозирование ВЧА с СМА при помощи вставочного графта [27]. В дальнейшем использование ВЧА получило применение при реваскуляризации вертебробазиллярного бассейна [28, 29].

Для этого, после краниотомии и элевации твердой мозговой оболочки, между клиновидно-чешуйчатым и каменисто-чешуйчатым швами латеральнее остистого и овального отверстий идентифицируют латеральный треугольник средней черепной ямки. Доступ к подвисочной ямке посредством указанного треугольника служит ключевым к выделению ВЧА.

**2.2. Экстракраниальное выделение верхнечелюстной артерии.** Другой вариант – доступ и выделение ВЧА в подвисочной ямке экстракраниально. Особенность операции – выделение ВЧА из орбитозигматического (либо трансзигматического) доступа и скелетирование височной и латеральной крыловидной мышц в подвисочной ямке.

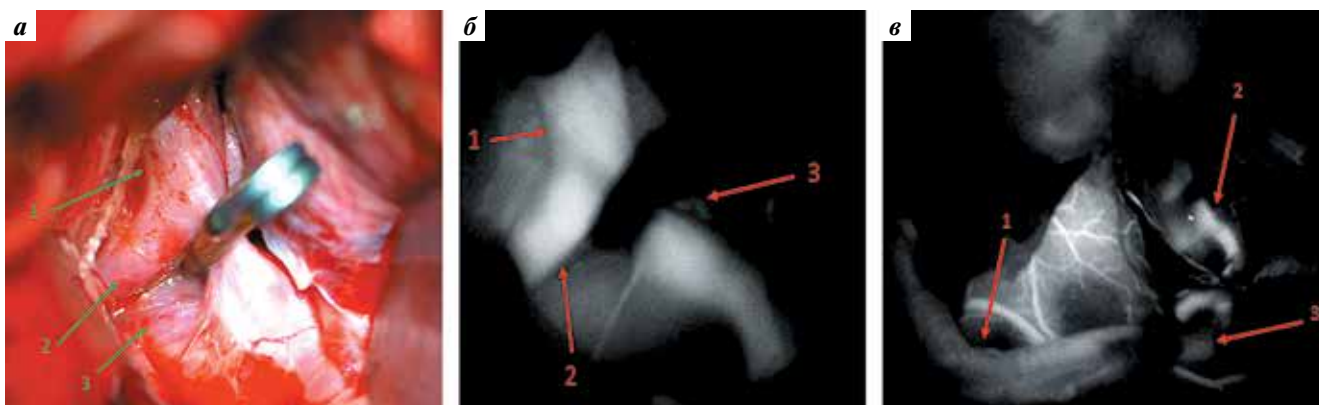
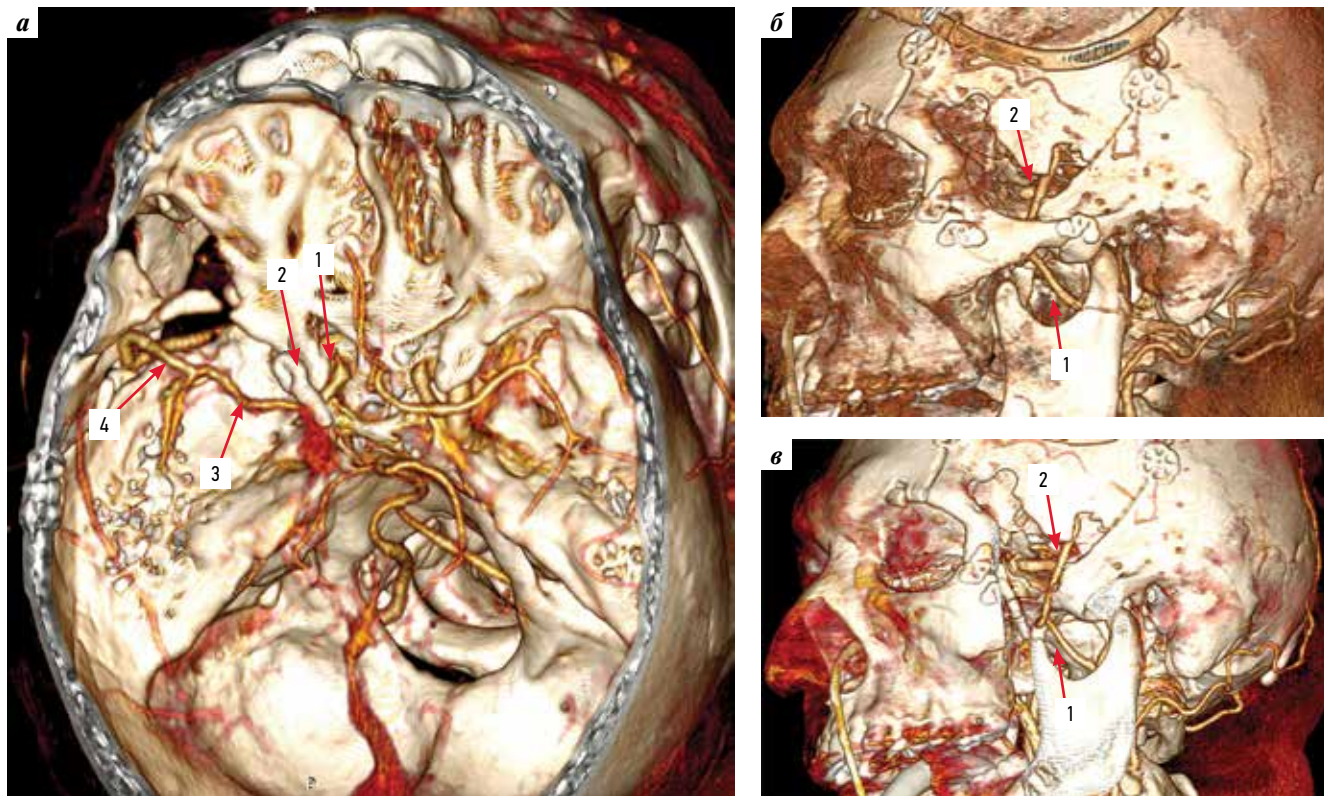


Рис. 12. Интраоперационные фотографии: а – выполнен треппинг внутренней сонной артерии (ВСА) до отхождения передней ворсинчатой артерии: 1 – ВСА, 2 – задняя соединительная артерия, 3 – аневризма; б – интраоперационная ICG-ангиография: 1 – ВСА; 2 – задняя соединительная артерия; 3 – передняя ворсинчатая артерия; в – интраоперационная ICG-ангиография: 1 – шунт из лучевой артерии; 2 – ВСА; 3 – средняя мозговая артерия

Fig. 12. Intraoperative images: а – trapping of the internal carotid artery (ICA) was performed before to the origin of the anterior choroid artery: 1 – ICA, 2 – posterior communicating artery, 3 – aneurysm; б – intraoperative ICG angiography: 1 – ICA; 2 – posterior communicating artery; 3 – anterior choroid artery; в – intraoperative ICG angiography: 1 – graft from the radial artery; 2 – ICA; 3 – middle cerebral artery



**Рис. 13.** КТ-ангиография (1-е сутки после операции), 3D-реформация: а – аневризма выключена из кровотока, визуализируется заполнение бассейна левой средней мозговой артерии (СМА) из шунта лучевой артерии (ЛА): 1 – левая внутренняя сонная артерия (ВСА), 2 – треппинг левой ВСА, 3 – левая СМА, 4 – шунт из ЛА; б – экстракраниальные артерии: 1 – верхнечелюстная артерия (ВЧА), 2 – шунт из ЛА; в – скуловая кость виртуально удалена: 1 – ВЧА, 2 – шунт из ЛА

**Fig. 13.** CT angiography (1st postoperative day), 3D reconstruction: а – the aneurysm was excluded from the blood flow, the left middle cerebral artery (MCA) territory was filled via the radial artery (RA) bypass: 1 – left internal carotid artery (ICA), 2 – trapping of the left ICA, 3 – left MCA, 4 – RA graft; б – extracranial arteries: 1 – maxillary artery (MA), 2 – RA graft; в – the zygomatic bone is virtually removed: 1 – MA, 2 – RA graft



**Рис. 14.** Пациент активизирован, полностью себя обслуживает (7 мес после хирургического лечения)

**Fig. 14.** The patient was activated and nowadays he fully takes care of himself (7 months after surgical treatment)

Тщательное предоперационное планирование и использование нейронавигации служат залогом успешной верификации ВЧА.

Анатомическое сравнение двух вариантов доступа к ВЧА – экстракраниального (через подвисочную ямку) и интракраниального (через среднюю височную ямку) – показало, что преимущества первого связаны с более простой диссекцией артерии и отсутствием необходимости выпиливать дно средней черепной ямки [30].

В 2020 г. I. Peto et al. описали альтернативную методику экстракраниального выделения ВЧА в области крыловидно-верхнечелюстной щели, в проекции которой проходит ВЧА. Выполняется диссекция височной мышцы с последующей скуловой остеотомией. Далее, после пальпаторной идентификации задней стенки верхней челюсти, необходимо провести диссекцию каудально до обнаружения крыловидно-верхнечелюстной щели, а затем – идентификацию ВЧА [31].

Указанные способы имеют некоторые недостатки, связанные со сложностью поиска, выделения ВЧА, технической сложностью анастомозирования артерий и неполным использованием ресурса объемного кровотока ВЧА (вследствие разделения кровотока при формировании анастомоза по типу «конец в бок»).

В работе [32] нами предложен способ выделения устья ВЧА из предушного доступа, который обеспечивает следующие преимущества (в отличие от перечисленных выше других способов): полное перенаправление кровотока из НСА посредством анастомозирования артерий по типу «конец в конец»; средняя длина графта (12–14 см); формирование проксимального анастомоза на небольшой глубине, сопоставимой с глубиной операционного поля при анастомозировании артерий в области бифуркации общей сонной артерии.

### 3. Интраоперационный нейрофизиологический нейромониторинг

Один из основных факторов, влияющих на исходы лечения, — церебральная ишемия, вызванная временным клипированием во время хирургии аневризм головного мозга. Одним из методов интраоперационного контроля перфузии ткани головного мозга служит ИОНМ. В 2021 г. F. Zhang et al. показали, что проведение электрофизиологического мониторинга во время операции клипирования церебральной аневризмы способствует благоприятному прогнозу при развитии

послеоперационной ишемии головного мозга. Установлено, что быстрая реакция хирурга на изменение электрофизиологических показателей может предотвратить развитие неврологических нарушений, обусловленных церебральной ишемией [33].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование конечных ветвей наружной сонной артерии (верхнечелюстной артерии и проксимальной части поверхностной височной артерии) расширяет возможности нейрохирургов при выполнении ревазуляризирующих вмешательств на головном мозге в случаях, когда требуется выполнение низко- и среднепоточного экстра-интракраниального шунтирования. Несмотря на практическую ценность, относительно редкая частота использования верхнечелюстной артерии и ствола поверхностной височной артерии в практике и ограниченная представленность указанных видов шунтирования в литературе требуют тщательного отбора пациентов с предоперационной оценкой брахиоцефальных артерий и гемодинамических параметров.

## Литература | References

1. Mooney M.A., Simon E.D., Brigeman S. et al. Long-term results of middle cerebral artery aneurysm clipping in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2019;130(3):895–901. DOI: 10.3171/2017.10.JNS172183
2. Шатохин Т.А., Белоконов О.С., Елисеев В.В. и др. Сравнительная оценка результатов лечения пациентов с разрывом церебральных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния эндovasкулярным и микрохирургическим методами (продолжение российского исследования хирургии аневризм). *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова* 2023;15(3):134–44. DOI: 10.56618/2071-2693\_2023\_15\_3\_134  
Shatohin T.A., Belokon O.S., Eliseev V.V. et al. A comparative assessment of the results of the treatment of patients with a rupture of cerebral aneurysm in the acute period of subarachnoid hemorrhage with endovascular and microsurgical methods (continued Russian study of aneurysm surgery). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova = Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov* 2023;15(3):134–44. (In Russ.). DOI: 10.56618/2071-2693\_2023\_15\_3\_134
3. Крылов В.В., Лукьянчиков В.А., Полунина Н.А. Хирургическая ревазуляризация головного мозга. М.: Приз, 2023. 380 с. Krylov V.V., Lukiyanchikov V.A., Polunina N.A. Surgical revascularization of brain. Moscow: Priz, 2023. 380 p. (In Russ.).
4. Lawton M.T., Lang M.J. The future of open vascular neurosurgery: perspectives on cavernous malformations, AVMs, and bypasses for complex aneurysms. *J Neurosurg* 2019;130(5):1409–25. DOI: 10.3171/2019.1.JNS182156
5. Wessels L., Hecht N., Vajkoczy P. Bypass in neurosurgery—indications and techniques. *Neurosurg Rev* 2019;42(2):389–93. DOI: 10.1007/s10143-018-0966-9
6. Крылов В.В., Полунина Н.А. Хирургия сложных аневризм головного мозга. Под ред. В.В. Крылова. М.: АБВ-пресс, 2019. Krylov V.V., Polunina N.A. Surgery of complex cerebral aneurysms. Ed. by V.V. Krylov. Moscow: ABV-press, 2019. (In Russ.).
7. Ablak A.A., Lawton M.T. The superficial temporal artery trunk-to-M2 middle cerebral artery bypass with short radial artery interposition graft: The forgotten bypass. *World Neurosurg* 2015;83(2):145–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.08.027
8. Alaraj A., Ashley W.W., Charbel F.T., Amin-Hanjani S. The superficial temporal artery trunk as a donor vessel in cerebral revascularization: Benefits and pitfalls. *Neurosurg Focus* 2008;24(2):E7. DOI: 10.3171/FOC/2008/24/2/E7
9. Kaku Y., Funatsu N., Tsujimoto M. et al. STA-MCA/STA-PCA bypass using short interposition vein graft. *Acta Neurochir Suppl* 2014;119:79–82. DOI: 10.1007/978-3-319-02411-0\_14
10. Kaku Y., Takei H., Miyai M. et al. Surgical treatment of complex cerebral aneurysms using interposition short vein graft. *Acta Neurochir Suppl* 2016;123:65–71. DOI: 10.1007/978-3-319-29887-0\_9
11. Little J.R., Furlan A.J., Bryerton B. Short vein grafts for cerebral revascularization. *J Neurosurg* 1983;59(3):384–8. DOI: 10.3171/jns.1983.59.3.0384
12. Yang K., Ahn J.S., Park J.C. et al. The efficacy of bypass surgery using a short interposition graft for the treatment of intracranial complex aneurysm. *World Neurosurg* 2015;83(2):197–202. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.06.008
13. Aso K., Ogasawara K., Kobayashi M., Yoshida K. Arterial bypass surgery using a spontaneously formed “bonnet” superficial temporal artery in a patient with symptomatic common carotid artery occlusion: Case report. *Operative Neurosurgery* 2010;67(3):onsE316–7. DOI: 10.1227/01.NEU.0000383877.00075.B4
14. Deshmukh V.R., Porter R.W., Spetzler R.F. Use of “bonnet” bypass with radial artery interposition graft in a patient with recurrent cranial base carcinoma: Technical report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery* 2005;56(suppl\_1):E202. DOI: 10.1227/01.NEU.0000144492.42325.34

15. Garrido E., Freed M.H. Fatal complication of the “bonnet bypass”: Case report. *Neurosurgery* 1983;13(3):320–1. DOI: 10.1097/00006123-198309000-00020
16. Krylov V.V., Lukyanchikov V.A., Dalibaldyan V.A. et al. Use of the “bonnet” bypass in treating a patient with symptomatic occlusion of the ipsilateral carotid arteries. Clinical observation. *Zh Vopr Neurokhir* 2019;83(4):64–73. DOI: 10.17116/neiro20198304164
17. Лукьянчиков В.А., Староверов М.С. Реваскуляризация головного мозга по методике bonnet. *Нейрохирургия* 2019;21(2):85–93. DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-85-93  
Lukyanchikov V.A., Staroverov M.S. “Bonnet” bypass in brain revascularisation. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(2):85–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-85-93
18. Nagm A., Horiuchi T., Hasegawa T., Hongo K. Intraoperative evaluation of reverse bypass using a naturally formed “bonnet” superficial temporal artery: Technical note. *World Neurosurg* 2016;88:603–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.087
19. Otani N., Wada K., Sakakibara F. et al. “Reverse” bypass using a naturally formed “bonnet” superficial temporal artery in symptomatic common carotid artery occlusion: A case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54(10):851–3. DOI: 10.2176/nmc.cr.2013-0214
20. Sanada Y., Kamiyama H., Iwaisako K. et al. “Bonnet” bypass to proximal trunk of middle cerebral artery with a radial artery interposition graft: Technical note. *Minim Invasive Neurosurg* 2010;53(04):203–6. DOI: 10.1055/s-0030-1263109
21. Spetzler R.F., Roski R.A., Rhodes R.S., Modic M.T. The “bonnet bypass”: Case report. *J Neurosurg* 1980;53(5):707–9. DOI: 10.3171/jns.1980.53.5.707
22. Zumofen D., Khan N., Roth P. et al. Bonnet bypass in multiple cerebrovascular occlusive disease. *Acta Neurochir Suppl* 2008;103:103–7. DOI: 10.1007/978-3-211-76589-0\_18
23. Kim K., Mizunari T., Mizutani N. et al. Giant intracranial aneurysm of the anterior communicating artery treated by direct surgery using A3–A3 side-to-side anastomosis and A3–RA graft–STA anastomosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148(3):353–7. DOI: 10.1007/s00701-005-0685-1
24. Lukyanchikov V.A., Senko I.V., Polunina N.A. et al. Resection of a giant fusiform aneurysm of the pericallosal artery with “hemi-bonnet” bypass procedure (case report and literature review). *Zh Vopr Neurokhir* 2020;84(3):88–95. DOI: 10.17116/neiro20208403188
25. Wada K., Otani N., Toyooka T. et al. Superficial temporal artery to anterior cerebral artery hemi-bonnet bypass using radial artery graft for prevention of complications after surgical treatment of partially thrombosed large/giant anterior cerebral artery aneurysm. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(12):3505–10. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.020
26. Abdulrauf S.I., Sweeney J.M., Mohan Y.S., Palejwala S.K. Short segment internal maxillary artery to middle cerebral artery bypass: A novel technique for extracranial-to-intracranial bypass. *Neurosurgery* 2011;68(3):804–9. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182093355
27. Akiyama O., Gungör A., Middlebrooks E.H. et al. Microsurgical anatomy of the maxillary artery for extracranial-intracranial bypass in the pterygopalatine segment of the maxillary artery: MA for the EC-IC bypass. *Clin Anat* 2018;31(5):724–33. DOI: 10.1002/ca.22926
28. Shi X., Qian H., K.I. Singh K.C., et al. Bypass of the maxillary to proximal middle cerebral artery or proximal posterior cerebral artery with radial artery graft. *Acta Neurochir* 2011;153(8):1649–55. DOI: 10.1007/s00701-011-1070-x
29. Meybodi T.A., Lawton M.T., Rubio R.R. et al. Internal maxillary artery to upper posterior circulation bypass using a superficial temporal artery graft: Surgical anatomy and feasibility assessment. *World Neurosurg* 2017;107:314–21. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.07.158
30. Li X., Orscelik A., Vigo V. et al. Microsurgical techniques for exposing the internal maxillary artery in cerebral revascularization surgery: A Comparative Cadaver Study. *World Neurosurg* 2020;143:e232–42. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.112
31. Peto I., Nouri M., Agazzi S. et al. Pterygo-maxillary fissure as a landmark for localization of internal maxillary artery for use in extracranial-intracranial bypass. *Operative Neurosurg* 2020;19(5):E480–6. DOI: 10.1093/ons/opa177
32. Крылов В.В., Лукьянчиков В.А., Шатохин Т.А. и др. Способ выполнения обходного шунтирования головного мозга с использованием устья верхнечелюстной артерии (анастомоз по типу конец-в-конец). Патент № RU 2781443 C1 от 12.10.2022. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/zjnqxc>
33. Krylov V.V., Lukyanchikov V.A., Shatokhin T.A. et al. A method for performing the cerebral extra-intracranial bypass using the maxillary artery orifice (“end-to-end” anastomosis). Patent No. RU 2781443 C1 from 12.10.2022. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/zjnqxc>
34. Zhang F., Tang F., Wang C., Feng Y. ROC curve analysis of electrophysiological monitoring and early warning during intracranial aneurysm clipping. *World Neurosurg* 2021;155:e49–54. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.07.131

**Вклад авторов**

В.А. Лукьянчиков: разработка концепции и дизайна исследования, общее руководство, выполнение операции;  
 Т.А. Шатохин: разработка концепции и дизайна исследования, выполнение операции;  
 Е.Д. Григорьевский: сбор и обработка материала, получение данных для анализа, подготовка иллюстраций, написание статьи, ассистенция на операции;  
 М.С. Староверов: поиск и анализ литературы, написание статьи;  
 И.М. Шетова, Н.А. Супонева, М.Ю. Максимова: научное руководство;  
 З.А. Кулов: анализ и интерпретация данных;  
 Ю.В. Рябинкина, Р.В. Полищук: анестезиологическое обеспечение операции;  
 Е.А. Головнева: нейрофизиологическое обеспечение операции;  
 А.А. Косолапов, Н.А. Стариков: проведение нейрохирургического лечения;  
 В.В. Крылов: разработка концепции, плана и дизайна исследования, научное руководство.

**Authors' contributions**

V.A. Lukyanchikov: research idea and design of the study, overall leadership, surgical operation;  
 T.A. Shatokhin: research idea and design of the study, surgical operation;  
 E.D. Grigorevskii: collection and processing of material, obtaining data for analysis, preparation of illustrations, article writing, surgery assistance;  
 M.S. Staroverov: search and analysis for literary sources, article writing;  
 I.M. Shetova, N.A. Suponeva, M.Yu. Maksimova: scientific leadership;  
 Z.A. Kulov: data analysis and interpretation;  
 Yu.V. Ryabinkina, R.V. Polishchuk: anesthesiological assessment during surgery;  
 E.A. Golovneva: neurophysiological assessment during surgery operation;  
 A.A. Kosolapov, N.A. Starikov: neurosurgical treatment;  
 V.V. Krylov: research idea, plan and design of the study, scientific leadership.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.А. Лукьянчиков / V.A. Lukyanchikov: <https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>  
Т.А. Шатохин / T.A. Shatokhin: <https://orcid.org/0000-0002-2864-9675>  
Е.Д. Григорьевский / E.D. Grigorevskii: <https://orcid.org/0000-0002-1473-9901>  
М.С. Староверов / M.S. Staroverov: <https://orcid.org/0000-0002-7341-797X>  
И.М. Шетова / I.M. Shetova: <https://orcid.org/0000-0001-8975-7875>  
З.А. Кулов / Z.A. Kulov: <https://orcid.org/0009-0009-4955-0234>  
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>  
М.Ю. Максимова / M.Yu. Maksimova: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>  
Ю.В. Рябинкина / Yu.V. Ryabinkina: <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>  
Р.В. Полищук / R.V. Polishchuk: <https://orcid.org/0000-0003-2850-3999>  
Е.А. Головнева / E.A. Golovneva: <https://orcid.org/0000-0003-3307-8472>  
А.А. Косолапов / A.A. Kosolapov: <https://orcid.org/0000-0001-7593-2353>  
В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-7206-8926>

**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 work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patients signed an informed consent to the publication of their data.

**Статья поступила:** 12.03.2024. **Принята к публикации:** 19.11.2024. **Опубликована онлайн:** 11.06.2025.  
**Article submitted:** 12.03.2024. **Accepted for publication:** 19.11.2024. **Published online:** 11.06.2025.

**Surgicel®** – стерильный местный рассасывающийся гемостатический монокомпонентный материал на основе окисленной регенерированной целлюлозы, выполненный из древесного сырья, что позволяет сохранять достаточную прочность и структуру материала после соприкосновения с кровью для возможного репозиционирования продукта.

**Surgicel® Fibrillar** представлен в виде многослойной волокнистой структуры, позволяющей моделировать размер и форму фрагмента, а также расщипывать материал не менее, чем на 6 слоев для достижения гемостаза на больших поверхностях. Содержание карбоксильных групп в гемостатических материалах **Surgicel®** составляет 18–21 % от массы, что гарантирует биоабсорбируемые и бактерицидные свойства материала.

При контакте материала с кровью создается кислая среда, при которой подавляется рост и развитие основных возбудителей раневой инфекции (являющимися нейтрофилами, согласно классификации микроорганизмов, основанной на кислотности среды). Исчерпывающий список штаммов патогенов подтвержден доказанным бактерицидным эффектом и приведен в инструкции к медицинскому изделию. Среда с pH < 4 является неподходящей для существования большинства бактерий, материал с таким уровнем pH эффективен против большого количества видов бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы.

После насыщения гемостатического материала **Surgicel®** кровью он разбухает, превращаясь в коричневатую или черную желатинообразную массу, способствующую образованию тромба. Материал **Surgicel®** рассасывается в течение 7–14 дней с минимальной тканевой реакцией.

**Surgicel®** предназначен для остановки капиллярных, венозных и слабых артериальных кровотечений во многих областях хирургии, в частности, в нейрохирургии, особенно при оперативных вмешательствах на головном мозге.

\*Фибриллар.

Информация для медицинских специалистов.

Изделия, упомянутые в данных материалах, зарегистрированы на территории РФ согласно действующему законодательству.  
РУ № ФСЗ 2011/10822.

TV-ART-08087 ver.1.0

# Alternative middle-flow extracranial-intracranial cerebral bypass using distal branches of the external carotid artery in patients with complex cerebral aneurysms (clinical cases and literature review)

**Contacts:**

Evgenii Dmitrievich  
Grigorevskii  
[grigorevskiyed@gmail.com](mailto:grigorevskiyed@gmail.com)

V.A. Lukyanchikov<sup>1,2,3</sup>, T.A. Shatokhin<sup>1,2,3</sup>, E.D. Grigorevskii<sup>1,2</sup>, M.S. Staroverov<sup>3,4</sup>, I.M. Shetova<sup>1</sup>, Z.A. Kulov<sup>1</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>, M.Yu. Maksimova<sup>1</sup>, Yu.V. Ryabinkina<sup>1</sup>, R.V. Polishchuk<sup>1</sup>, E.A. Golovneva<sup>1</sup>, A.A. Kosolapov<sup>5</sup>, N.A. Starikov<sup>5</sup>, V.V. Krylov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Hwy, Moscow 125367, Russia;

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

<sup>3</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1 Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>4</sup>Federal Brain and Neurotechnology Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

<sup>5</sup>State budget institution of the Ryazan region Regional Clinical Hospital; 3a Internatsionalnaya St., Ryazan 390039, Russia

**Background.** The treatment of complex cerebral aneurysms is still remained the great challenge for neurosurgeons. There is a large choice of intravascular techniques for excluding the complex cerebral aneurysms from the blood flow: endovascular embolization with microcoils, usage of flow-diverting stents, balloon angioplasty and stenting of extra- and intracranial segments of the main cerebral arteries. At the same time, the microsurgical treatment of cerebral aneurysms has not lost its relevance and remains the most radical method of treatment. However, simple clipping or reconstruction of complex aneurysm wall is not always possible. In such cases, trapping of parent artery and revascularization of the required blood supply territory are used.

**Aim.** To present the two clinical cases of patients with complex intracranial aneurysms without the possibility of endovascular treatment, who underwent parent artery trapping and alternative middle flow extracranial-intracranial (EC-IC) bypass as well as to conduct the literature review concerning the key aspects of this topic.

**Clinical cases.** This article presents two patients operated on for complex intracranial aneurysms. The first patient had a complex fusiform-saccular aneurysm of the left middle cerebral artery (MCA) with a frontal M2 segment of the left MCA extending from the fusiform dome; the second patient had a giant saccular aneurysm of the supraclinoid segment of the left internal carotid artery (ICA) and a complete posterior trifurcation on the left. Endovascular treatment was considered as impossible. The trapping of the parent artery and performing of middle-flow EC-IC bypass using the distal branches of the external carotid artery (ECA) were conducted. Intraoperative frameless neuronavigation was used.

**Conclusion.** The use of terminal branches of the ECA (maxillary artery and proximal part of superficial temporal artery) expands the possibilities of cerebral revascularization performing in cases where low- or middle-flow EC-IC bypasses are required. The relatively rare use of these arteries in practice and few publications about these types of bypasses require careful selection of patients with preoperative assessment of the brachiocephalic arteries and hemodynamic parameters.

**Keywords:** complex aneurysms, intracranial aneurysms, surgical cerebral revascularization, extracranial-intracranial bypass, external carotid artery, frameless neuronavigation

**For citation:** Lukyanchikov V.A., Shatokhin T.A., Grigorevskii E.D. et al. Alternative middle-flow extracranial-intracranial cerebral bypass using distal branches of the external carotid artery in patients with complex cerebral aneurysms (clinical cases and literature review). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):100–112. (In Russ., In Engl.).

DOI: <https://doi.org/10.24412/1683-3295-2025-27-2-100-112>

**BACKGROUND**

The treatment of complex cerebral aneurysms is still remained the great challenge for neurosurgeons. The development of endovascular surgery has significantly expanded the number of treated patients with previously supposed unclippable cerebral aneurysms. Nowadays the large choice of intravascular techniques for excluding the complex cerebral aneurysms from the blood flow are available (endovascular embolization with microcoils, usage of flow-diverting stents, balloon angioplasty and stenting of extra- and intracranial segments of the main cerebral arteries). Meanwhile, the microsurgical treatment of cerebral aneurysms remains the most radical method of cerebral aneurysm treatment [1, 2].

On the other hand, the simple clipping or reconstruction of complex aneurysm wall is not always possible. In such cases, trapping of parent artery and revascularization of the required blood supply territory are used. The most common types of flow replacement bypass are routine high-flow extra-intracranial (EC–IC) bypass using the external carotid artery (ECA) as a donor artery, as well as low-flow EC–IC bypass using branches of the superficial temporal artery (STA) (including double-barrel bypass, when both STA branches are used simultaneously) [3–6].

In some cases, when EC–IC bypass is required, the use of STA branches is not possible due to their hypoplasia, insufficient diameter or low functionality (blood flow volume is significantly less than in the recipient artery) or blood flow in STA branches may not be sufficient to replace the required blood volume. In such cases, it is permissible to perform the so called “alternative middle-flow” types of bypass using “auxiliary” donor arteries: the main trunk of the STA, the maxillary artery (MA), and an interposition vascular graft.

The aim of this publication is to present the two patients with complex intracranial aneurysms without the possibility of endovascular treatment, who underwent parent artery trapping and alternative middle-flow EC–IC bypass as well as to review the literature data on the key aspects of this topic.

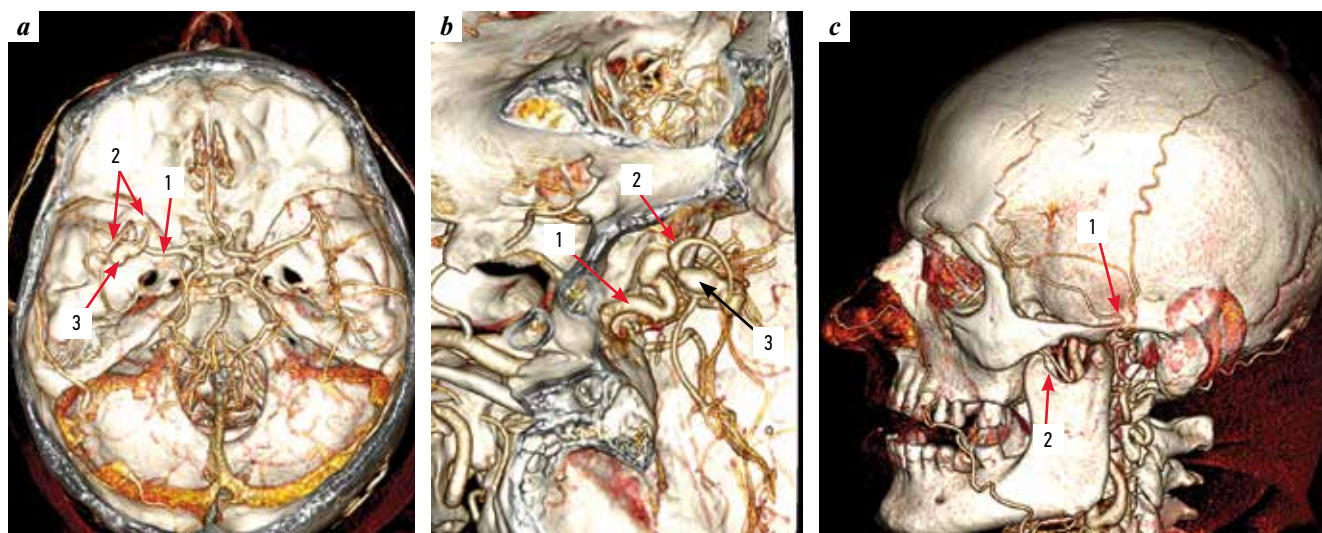
**CLINICAL CASE 1**

**Male patient M.**, 56 years old, applied (2023) to the scientific-advisory department of the Research Center of Neurology (RCN) complaining on periodically occurring attacks of headache, transient weakness in the right arm and leg. From the anamnesis it is known that more than 20 years ago during the examination a small aneurysm of the bifurcation of the M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA) was detected, which did not require surgical treatment that time.

Repeated visit was made in 2023, when the above-mentioned complaints appeared. Patient suffered from arterial hypertension. Upon examination, the general condition was satisfactory. Somatic status was unremarkable. There was transient extrapyramidal insufficiency in neurological status.

**Diagnosis.** According to CT angiography of the intracranial arteries, a large aneurysm of the M1 bifurcation segment of the left MCA with a fusiform-saccular structure was detected. The fusiform part of the aneurysm was 21 mm in diameter and extended to the M2 segment (frontal branch) of the left MCA. The saccular component was localized in bifurcation of the M1 segment of the left MCA, the size of the dome and neck was 6 and 7.1 mm, respectively (Fig. 1).

The digital cerebral angiography confirmed the presence of a complex fusiform-saccular aneurysm of the left MCA with frontal M2 segment of the left MCA arising from the fusiform aneurysmal dome (Fig. 2).



**Fig. 1.** CT angiography before surgery, 3D reconstruction: *a* – intracranial arteries, axial view: 1 – M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA), 2 – M2 segments of the left MCA, 3 – saccular part of the aneurysm of the left MCA bifurcation; *b* – intracranial arteries, sagittal view: 1 – left internal carotid artery, 2 – M2 segment (frontal branch) of the left MCA, 3 – fusiform part of the aneurysm of the left MCA bifurcation; *c* – extracranial arteries: 1 – trunk of the superficial temporal artery, 2 – maxillary artery

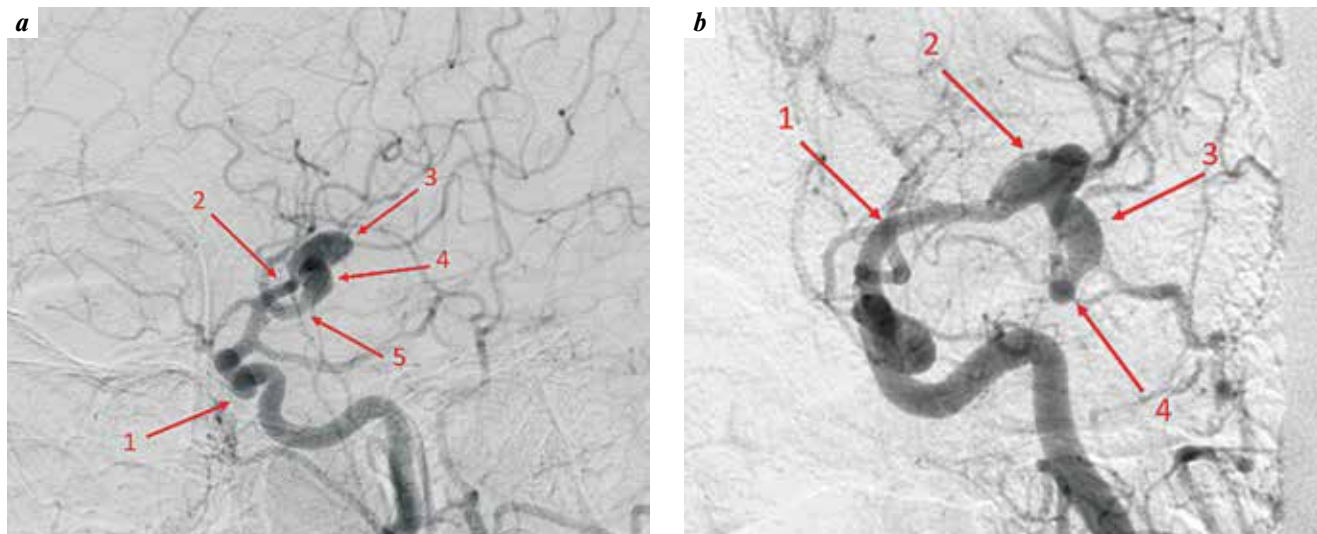


Fig. 2. Digital cerebral angiography: a – sagittal view: 1 – left internal carotid artery, 2 – M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA), 3 – saccular part of the aneurysm of the left MCA bifurcation, 4 – fusiform part of the aneurysm of the left MCA bifurcation, 5 – M2 segment of the MCA; b – coronal view: 1 – M1 segment of the left MCA, 2 – saccular part of the aneurysm of the left MCA bifurcation, 3 – fusiform part of the aneurysm of the left MCA bifurcation, 4 – frontal branch of the M2 segment of the left MCA

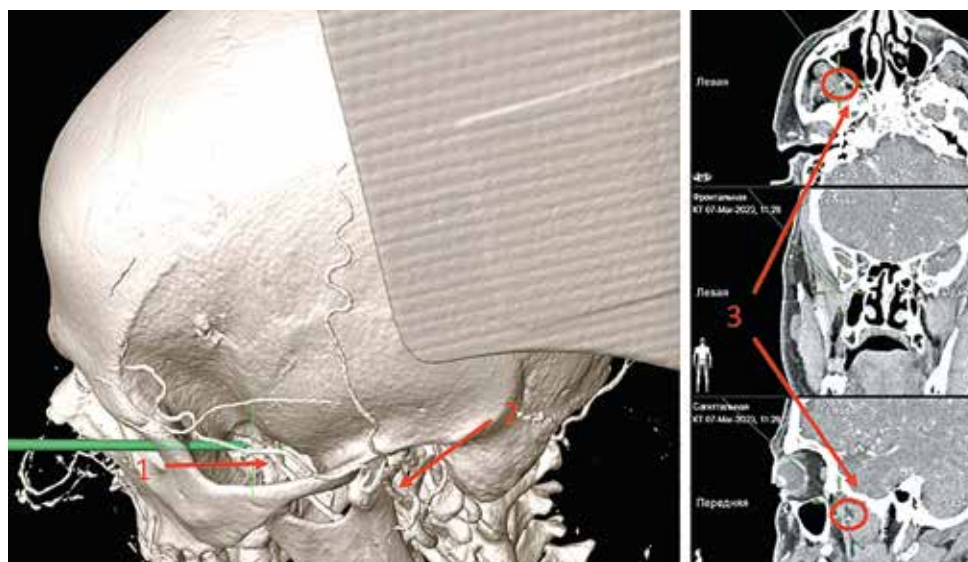


Fig. 3. Intraoperative frameless neuronavigation: 1 – maxillary artery (MA); 2 – trunk of the superficial temporal artery; 3 – MA

Taking into account the significant increase of aneurysmal sizes and symptoms onset, the surgical treatment was recommended. The patient was admitted to neurosurgical department of the RCN for scheduled surgical treatment.

**The planning and performing of operation.** Given the fusiform-saccular nature of the aneurysm and the impossibility of performing endovascular and reconstructive intervention, a decision was made to conduct the revascularization procedure followed by the trapping of the aneurysmal fusiform part. The reanastomosis of the frontal M2 segment of the left MCA was assumed. The left MA and the left STA trunk were considered as donor arteries, and the radial artery (RA) was supposed as a vascular graft.

Under general anesthesia, the patient was placed on the operating table on his back, the head was rigidly fixed

in a three-point frame with a 45° turn to the right. Preoperative marking of possible donor and recipient arteries was performed using frameless neuronavigation (Fig. 3).

Due to the low level of localization of the MA (see Fig. 3) and the technical inconvenience of its use, it was decided to use the STA trunk (see Fig. 1c). During the operation, intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) was performed to record the motor evoked potential (MEP) from the muscles of the right upper and lower extremities in response to transcranial electrical stimulation of the cerebral cortex.

The soft tissue incision was made in the left frontotemporal region and the STA was isolated before it divided into terminal branches. The pterional craniotomy was performed, the dura mater was opened in an arcuate manner and turned toward to the base of the skull. Dissection of the left Sylvian fissure was

performed with step-by-step dissection and visualization of the left internal carotid artery (ICA), the M1 segment of the left MCA, the aneurysm and the M2 segments of the left MCA. The aneurysm was a polygonal irregular figure, from the dome of which the frontal M2 segment of the left MCA arose.

The second team of surgeons harvested the RA, flushed the graft with heparin solution, and performed the water distension technique. After preparing the ends of the donor artery and the graft, a proximal “end-to-end” anastomosis was performed between the STA and the RA using the double fish-mouth technique. Then, proximal trapping of the fusiform aneurysm was performed with preserving the temporal M2 segment. After distal trapping of the aneurysm, the frontal branch of the M2 segment of the MCA was cut off within the unchanged arterial wall (Fig. 4).

The next stage was “end-to-end” reanastomosis between the distal end of the bypass graft (from the RA) and the M2 segment of the MCA using the “double fish mouth” technique. When the blood flow started, a distinct pulsation

along the graft was noted. The M2 segment of the MCA was cross-clamped for 32 min. Intraoperative fluorescein angiography showed no blood flow in the aneurysm, as well as patency of the bypass graft, and filling of the frontal M2 segment from the STA blood supply territory (Fig. 5). The linear blood flow velocity using contact Doppler ultrasonography along the M2 segment of the MCA was 25 cm/s, along the vascular graft – 20 cm/s. MEP was unchanged. Final hemostasis was performed using local hemostatic material Surgicel fibrillar. Layer-by-layer wound suturing was performed.

**Postoperative period** was without complications and patient had no worsening of neurological symptoms. The control CT angiogram showed no signs of aneurysm filling, the bypass was patent, the M2 segment (frontal branch) is filled from the STA blood supply territory (Fig. 6). The patient was activated on the 3<sup>rd</sup> day after surgery (Fig. 7), discharged on the 8<sup>th</sup> day, the wound healed by primary intention. The follow-up was during 7 months – cerebral and focal

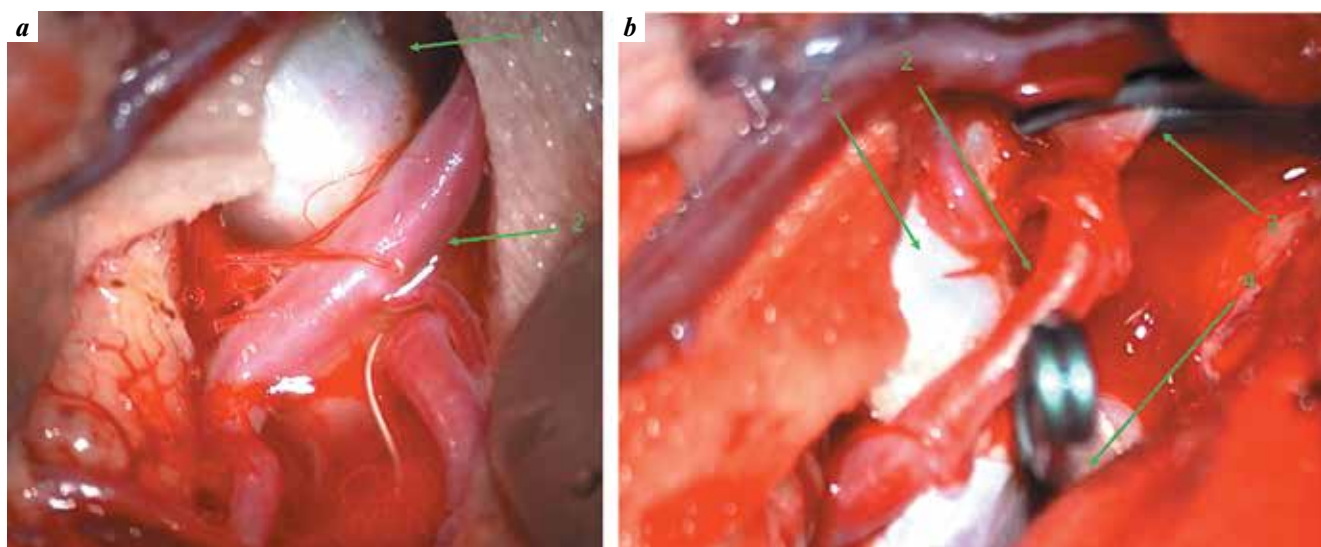


Fig. 4. Intraoperative images: before the intervention (a) and during trapping (b): 1 – aneurysm; 2 – M2 segment of the middle cerebral artery (MCA); 3 – distal trapping of the MCA; 4 – proximal trapping of the MCA



Fig. 5. Intraoperative ICG angiography. a – intraoperative view after placement of aneurysmal clips: 1 – anastomosis between the superficial temporal artery (STA) trunk and the M2 segment of the middle cerebral artery (MCA), 2 – distal trapping of the MCA, 3 – proximal trapping of the MCA, 4 – M2 segment of the MCA; b – intraoperative angiography (ICG): 1 – anastomosis between the STA trunk and the M2 segment of the MCA, 2 – M2 segment of the MCA; c – blood flow velocity calculation (ICG FLOW): 1 – STA graft; 2 – anastomosis between the STA trunk and the M2 segment of the MCA; 3 – M2 segment of the MCA

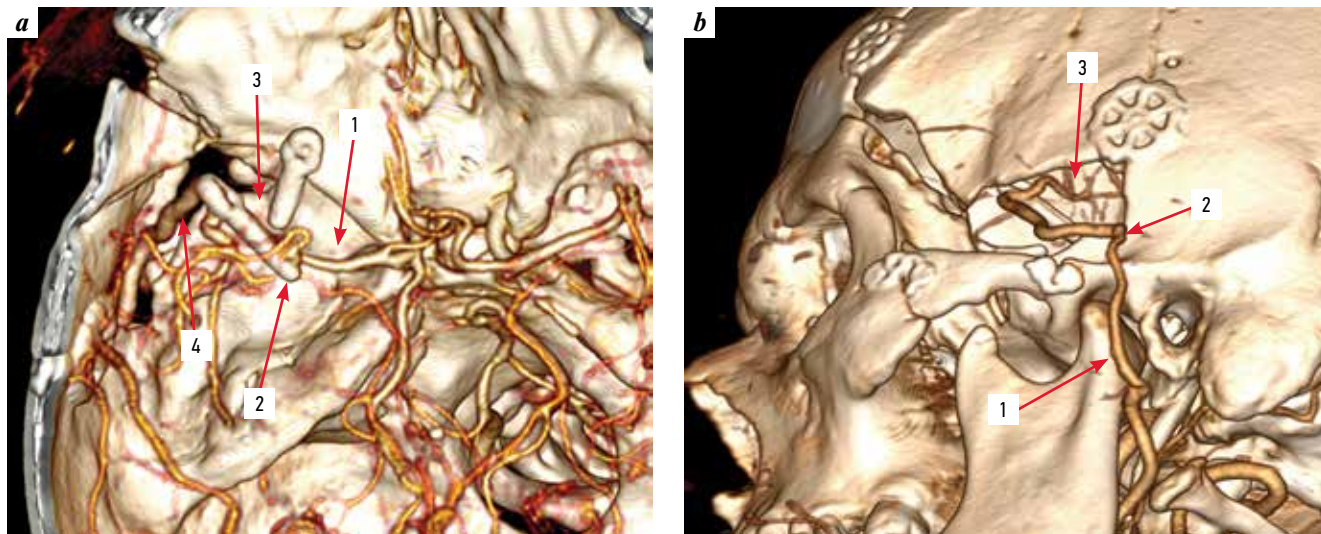


Fig. 6. CT angiography on the 1<sup>st</sup> postoperative day, 3D reconstruction: a – intracranial arteries, the aneurysm is totally excluded from the blood flow: 1 – M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA), 2 – proximal aneurysm trapping clip, 3 – distal aneurysm trapping clip, 4 – radial artery (RA) graft; b – extracranial arteries: 1 – superficial temporal artery, 2 – RA graft, 3 – M2 segment of the left MCA



Fig. 7. The patient was activated on the 3<sup>rd</sup> day after surgical treatment

neurological symptoms regressed, the patient returned to his previous work.

### CLINICAL CASE 2

**Male patient K.**, 50 years old, began to notice the repeated attacks of headache and visual impairment for several months. He was consulted by an ophthalmologist, and right-sided upper quadrant hemianopsia was detected.

**Diagnosis.** CT angiography of the brain revealed a giant saccular aneurysm of the supraclinoid segment of the left ICA, measuring 26 × 17 mm, with a complete ICA posterior trifurcation on the left (Fig. 8).

The patient was admitted to the neurosurgical department of RCN. Upon admission, the patient's condition was satisfactory, complaints were the same. Right-sided hemianopsia was confirmed in the neurological status.

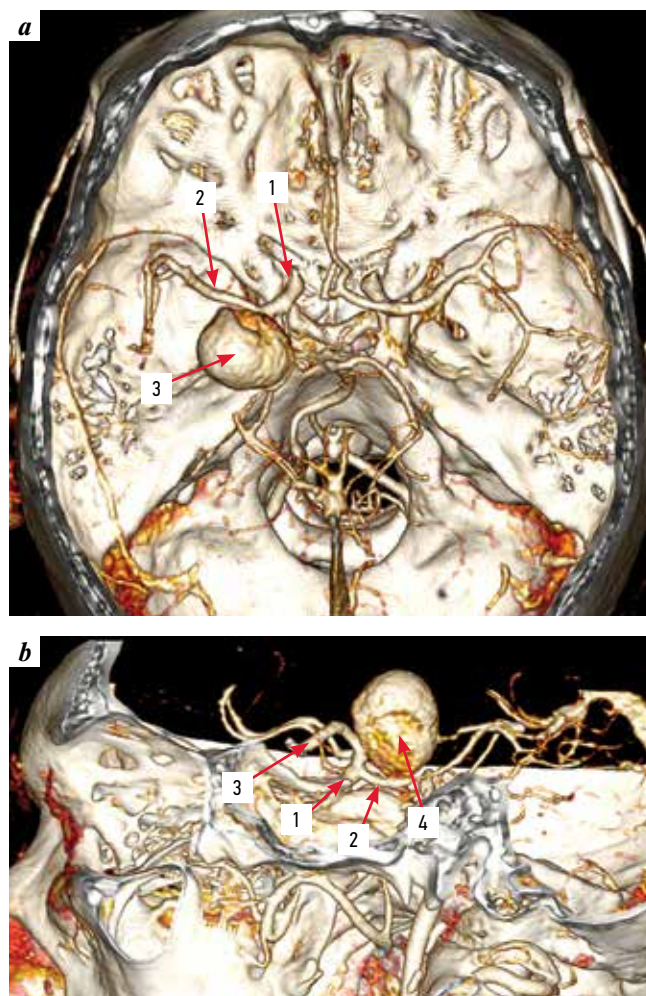


Fig. 8. CT angiography before surgery, 3D reconstruction: a – incomplete circle of Willis, ICA posterior trifurcation on the left: 1 – left internal carotid artery (ICA), 2 – left middle cerebral artery (MCA), 3 – aneurysm dome; b – extra-intracranial arteries, sagittal view: 1 – left ICA, 2 – left PCA, 3 – left MCA, 4 – aneurysm body



Fig. 9. Intraoperative frameless neuronavigation: 1 – maxillary artery (MA) on 3D reconstruction; 2 – MA on MPR reconstruction

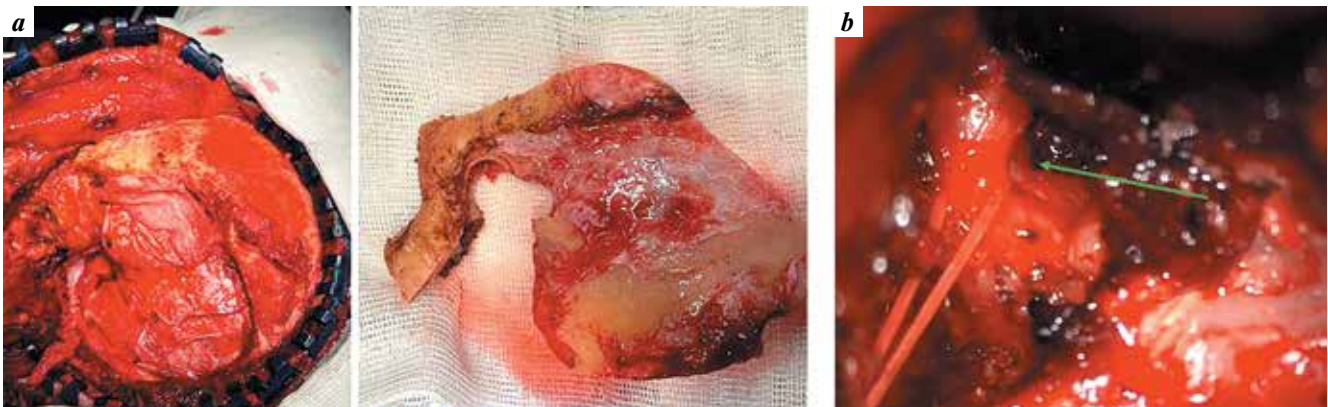


Fig. 10. Intraoperative images: a – orbitozygomatic craniotomy; b – the maxillary artery (indicated by the green arrow) in the infratemporal fossa is isolated and taken on ligatures

**Planning and performing the operation.** Given the size and location of the aneurysm, its mass effect, and the development of focal neurological symptoms, endovascular treatment was associated with a high risk of complications. A decision was made to perform trapping of the left ICA distal to the anterior choroid artery with revascularization of the M2 segment of the left MCA from the MA using the RA as a graft. During the operation, under general anesthesia, IONM was used with registration of MEP from the muscles of the right upper and lower extremities in response to transcranial electrical stimulation of the cerebral cortex. The patient was positioned supine, the head was rigidly fixed in a three-point frame with a 45° head rotation to the right. Using frameless neuronavigation, the location of the MA was determined, the localization of the artery was recognized as accessible (Fig. 9).

The soft tissue incision was made in the left frontotemporal region, orbitozygomatic craniotomy was performed, the maxillary artery was isolated and taken on ligatures (Fig. 10).

After craniotomy, dissection of the Sylvian fissure was performed with step-by-step dissection and visualization of the left ICA, hypertrophied PCoA, MCA and aneurysm dome. With temporary proximal clipping of the ICA for 10 min, the aneurysm was dissected with the visualization of multiple perforators arising from the dome and the neck part of the aneurysm, including the anterior choroid artery (Fig. 11). While performing the temporary ICA clipping, the marked MEP decrease from the right extremities was noted.

After preparation of the donor and recipient arteries ends, the proximal “end-to-end” anastomosis was performed between the MA and the RA graft using the “double fish mouth” technique. The next step was to perform an “end-to-side” anastomosis between the distal end of the bypass graft and the M3 segment of the MCA. The blood flow started, and a distinct pulsation of the bypass was observed. The time of the M3 segment of the left MCA cross-clamping was 38 min. Then, the trapping of the left ICA was performed while maintaining retrograde blood flow through the anterior choroid artery. The

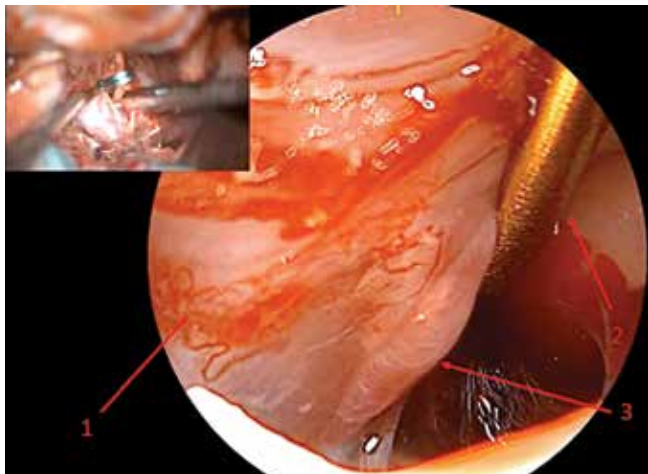


Fig. 11. Videoendoscopic control (intraoperative image): 1 – internal carotid artery; 2 – aneurysmal titan clip; 3 – anterior choroid artery. The radial artery was harvested, the graft was flushed with heparin solution, and the water distension technique was performed

blood supply territories of the left MCA and the anterior choroid artery were filled through the RA graft as well as the blood flow in the aneurysm slowed down and acquired a retrograde, turbulent character according to the intraoperative fluorescein angiography data (Fig. 12).

After the blood flow started, partial restoration of the amplitude of the MEP from the muscles of the right limbs was noted. The bone flaps were fixed; the graft was placed under the zygomatic bone. Layer-by-layer suturing of the wound was performed.

**Postoperative period.** The patient was in the anesthesiology and intensive care unit. The sensor and motor aphasia as well as right-sided hemiparesis up to 1 score in the arm, up to 4 scores in the leg, and dysfunction of the left oculomotor nerve were revealed on 1<sup>st</sup> postoperative day. Postoperative brain CT scan, CT angiography, and CT perfusion were performed. The aneurysm was thrombosed, brain retraction injuries in the area of the surgical intervention up to 10 cm<sup>3</sup> are determined, the

bypass was patent and supplied the left MCA and left anterior choroid artery territories (Fig. 13).

Thanks to rehabilitation measures, positive dynamics was noted in the patient's condition in 30 days after surgery, including the regression of speech and motor impairments (Fig. 14).

## DISCUSSION AND LITERATURE REVIEW

### 1. Formation of bypasses: usage of the superficial temporal artery trunk

The use of the STA trunk as a donor artery can be divided into two types:

- 1) use of the ipsilateral STA trunk [7–12];
- 2) use of the trunk and branches of the contralateral STA to form a “bonnet” (from the French word for cap) and “hemi-bonnet” (half-cap) bypass [13–25].

**1.1. The usage of the ipsilateral superficial temporal artery trunk.** The trunk of the STA can be used as a donor artery, with the RA becoming the vascular graft for the middle-flow bypass. This type of bypass is rarely performed [7]. Such operations are advisable in cases where the forming of routine low-flow EC–IC bypass is impossible due to insufficient diameter of the STA branches, severe atherosclerotic changes, and their dissection. The authors noted that during postoperative period after performing this type of bypasses, the hemodynamic parameters are similar to those in the case of high-flow EC–IC bypass, which is explained by the dynamics of blood flow according to Poiseuille's laws [11, 12].

**1.2. The formation of a bonnet-type bypass.** The contralateral STA is used as a donor. This technique is most often used for occlusion of the ipsilateral common carotid arteries or ECA, or when it is necessary to deliberately exclude these vessels from the blood flow [14, 16, 22]. The original technique for performing this type of bypass involves the formation of two anastomoses. The first anastomosis is formed between the contralateral STA and the proximal end of the graft. Then, a bone tunnel is created in the cranial vault, into which the bypass is placed. The

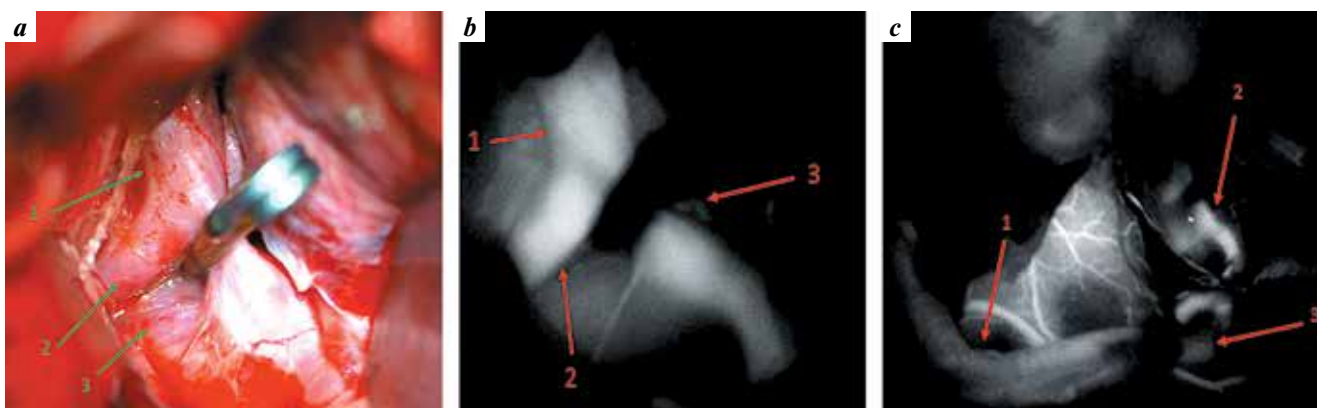


Fig. 12. Intraoperative images: a – trapping of the internal carotid artery (ICA) was performed before to the origin of the anterior choroid artery; 1 – ICA, 2 – posterior communicating artery, 3 – aneurysm; b – intraoperative ICG angiography: 1 – ICA; 2 – posterior communicating artery; 3 – anterior choroid artery; c – intraoperative ICG angiography: 1 – graft from the radial artery; 2 – ICA; 3 – middle cerebral artery

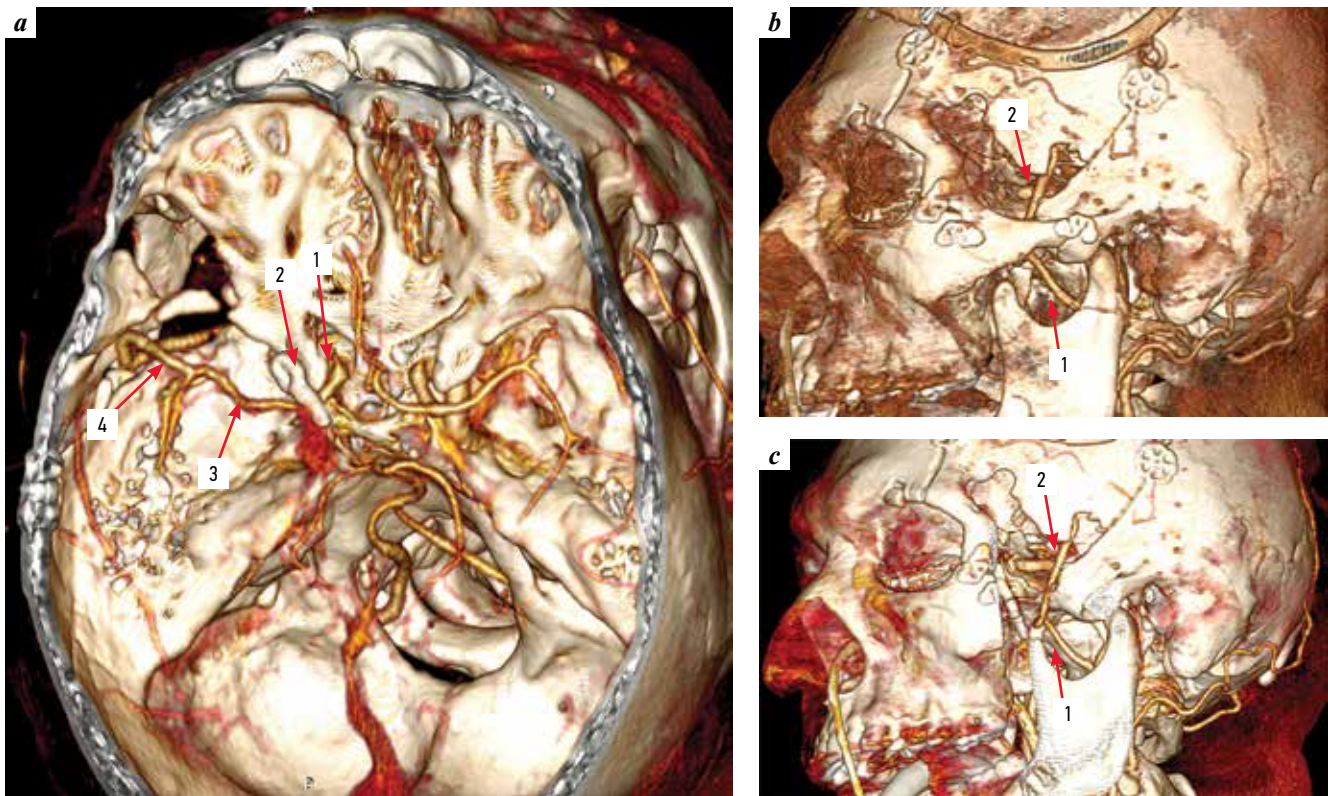


Fig. 13. CT angiography (1<sup>st</sup> postoperative day), 3D reconstruction: a – the aneurysm was excluded from the blood flow, the left middle cerebral artery (MCA) territory was filled via the radial artery (RA) bypass: 1 – left internal carotid artery (ICA), 2 – trapping of the left ICA, 3 – left MCA, 4 – RA graft; b – extracranial arteries: 1 – maxillary artery (MA), 2 – RA graft; c – the zygomatic bone is virtually removed: 1 – MA, 2 – RA graft

final stage is the formation of the second anastomosis between the distal end of the graft and a branch of the MCA (M2, M3, or M4 segments).

**Modifications of the bonnet technique.** In cases where an interposition graft is required between the STA and the arteries located in the interhemispheric fissure, a modification of the bonnet technique is possible [23–25]. The hemi-bonnet technique is applicable on the case of ACA aneurysms, when a distal anastomosis is formed with the pericallosal arteries. The formation of a distal anastomosis using this technique is usually performed using “end-to-end” or “end-to-side” technique.

In another modification of the bonnet bypass technique, the STA is used if there is sufficient retrograde blood flow from the contralateral STA through a developed network of collaterals. In this case, the STA on the affected side is used as a donor artery. At the first stage, retrograde blood flow is assessed during cerebral subtraction digital angiography, infrared angiography, intraoperative flowmetry and Dopplerography. Then, the ipsilateral STA is dissected, cut proximally to its bifurcation followed by the anastomosis performing with a branch of the MCA.

## 2. Usage of the maxillary artery

This technique was first proposed as an alternative to routine high-flow EC–IC bypass by S. Abdulrauf et al.



Fig. 14. The patient was activated and nowadays he fully takes care of himself (7 months after surgical treatment)

(2011). The author highlighted two advantages such as no need to form a colotomy and dissect the carotid artery as well as the shortest length of the graft required to perform bypass [26].

### 2.1. Intracranial dissection of the maxillary artery.

Routinely, the access to the maxillary artery is performed intracranially by drilling out the bottom of the middle cranial fossa, after which the maxillary artery is anastomosed with the MCA using an interposition graft [27]. Later, the usage of the maxillary artery was applied for revascularization of the vertebrobasilar system [28, 29]. For this purpose, after craniotomy and opening of the dura mater, the lateral triangle of the middle cranial fossa is identified between the sphenosquamosal and petrosquamous sutures lateral to the spinous and oval foramina. Access to the infratemporal fossa via this triangle serves as the key to dissect the maxillary artery.

### 2.2. Extracranial dissection of the maxillary artery.

Another option is the extracranial access and dissection of the maxillary artery in the infratemporal fossa. The peculiarity of this manipulation is the dissection of the maxillary artery via the orbitozygomatic (or transzygomatic) approach and skeletization of the temporal and lateral pterygoid muscles in the infratemporal fossa.

Careful preoperative planning and the usage of neuronavigation are the keys to successful verification of the maxillary artery.

Anatomical comparison of two options for access to the maxillary artery – extracranial (through the infratemporal fossa) and intracranial (through the middle temporal fossa) – showed that the advantages of the first are associated with simpler dissection of the artery and the absence of the need to drill the bottom of the middle cranial fossa [30].

In 2020, I. Peto et al. described an alternative technique for extracranial dissection of the maxillary artery in the region of the pterygomaxillary fissure, in the projection of which the maxillary artery passes. Dissection of the temporal muscle is performed, followed by zygomatic osteotomy. Then, after palpation identification of the posterior wall of the maxilla, it is necessary to dissect caudally until the pterygomaxillary fissure is detected, and then identify the maxillary artery [31]. These methods have some disadvantages associated with the complexity of searching and dissection the maxillary artery as well as the technical complexity of anastomosing the arteries and

incomplete use of the resource of the volumetric blood flow of the maxillary artery (due to the division of blood flow during the formation of an end-to-side anastomosis).

In our paper [32] we proposed a method for dissecting the orifice of the maxillary artery from the preauricular approach, which provides the following advantages (in contrast to the other methods mentioned above): complete redirection of blood flow from the ECA by means of “end-to-end” anastomosis of the arteries; average graft length (12–14 cm); formation of a proximal anastomosis at a shallow depth comparable to the depth of the surgical field when anastomosing the arteries in the area of the bifurcation of the common carotid artery.

### 3. Intraoperative neurophysiological neuromonitoring

One of the main factors affecting the treatment outcomes is cerebral ischemia caused by temporary clipping during cerebral aneurysm surgery. One of the methods of intraoperative control of brain tissue perfusion is IONM. In 2021, F. Zhang et al. showed that electrophysiological monitoring during cerebral aneurysm clipping surgery contributes to a favorable prognosis even in case of postoperative cerebral ischemia development. It was found that a surgeon’s rapid response to changes in electrophysiological parameters can prevent the development of neurological disorders caused by cerebral ischemia [33].

### CONCLUSION

The usage of the terminal branches of the external carotid artery (maxillary artery and proximal part of superficial temporal artery) expands the possibilities of neurosurgeons in performing revascularization cerebral procedures in cases where low- and middle-flow extracranial-intracranial bypass is required. Despite the practical value, the relatively rare frequency of the maxillary artery and trunk of the superficial temporal artery usage in practice and the limited representation of these types of bypass in the literature require careful selection of patients with preoperative assessment of the brachiocephalic arteries and hemodynamic parameters.

## References

1. Mooney M.A., Simon E.D., Brigeman S. et al. Long-term results of middle cerebral artery aneurysm clipping in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2019;130(3):895–901. DOI: 10.3171/2017.10.JNS172183
2. Shatohin T.A., Belokon O.S., Eliseev V.V. et al. A comparative assessment of the results of the treatment of patients with a rupture of cerebral aneurysm in the acute period of subarachnoid hemorrhage with endovascular and microsurgical methods (continued Russian study of aneurysm surgery). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova = Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov* 2023;15(3):134–44. (In Russ.). DOI: 10.56618/2071-2693\_2023\_15\_3\_134
3. Krylov V.V., Lukyanchikov V.A., Polunina N.A. Surgical revascularization of brain. Moscow: Priz, 2023. 380 p. (In Russ.).
4. Lawton M.T., Lang M.J. The future of open vascular neurosurgery: perspectives on cavernous malformations, AVMs, and bypasses for complex aneurysms. *J Neurosurg* 2019;130(5):1409–25. DOI: 10.3171/2019.1.JNS182156
5. Wessels L., Hecht N., Vajkoczy P. Bypass in neurosurgery – indications and techniques. *Neurosurg Rev* 2019;42(2):389–93. DOI: 10.1007/s10143-018-0966-9

6. Krylov V.V., Polunina N.A. Surgery of complex cerebral aneurysms. Ed. by V.V. Krylov. Moscow: ABV-press, 2019. (In Russ.).
7. Abia A.A., Lawton M.T. The superficial temporal artery trunk-to-M2 middle cerebral artery bypass with short radial artery interposition graft: The forgotten bypass. *World Neurosurg* 2015;83(2):145–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.08.027
8. Alaraj A., Ashley W.W., Charbel F.T., Amin-Hanjani S. The superficial temporal artery trunk as a donor vessel in cerebral revascularization: Benefits and pitfalls. *Neurosurg Focus* 2008;24(2):E7. DOI: 10.3171/FOC/2008/24/2/E7
9. Kaku Y., Funatsu N., Tsujimoto M. et al. STA-MCA/STA-PCA bypass using short interposition vein graft. *Acta Neurochir Suppl* 2014;119:79–82. DOI: 10.1007/978-3-319-02411-0\_14
10. Kaku Y., Takei H., Miyai M. et al. Surgical treatment of complex cerebral aneurysms using interposition short vein graft. *Acta Neurochir Suppl* 2016;123:65–71. DOI: 10.1007/978-3-319-29887-0\_9
11. Little J.R., Furlan A.J., Bryerton B. Short vein grafts for cerebral revascularization. *J Neurosurg* 1983;59(3):384–8. DOI: 10.3171/jns.1983.59.3.0384
12. Yang K., Ahn J.S., Park J.C. et al. The efficacy of bypass surgery using a short interposition graft for the treatment of intracranial complex aneurysm. *World Neurosurg* 2015;83(2):197–202. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.06.008
13. Aso K., Ogasawara K., Kobayashi M., Yoshida K. Arterial bypass surgery using a spontaneously formed “bonnet” superficial temporal artery in a patient with symptomatic common carotid artery occlusion: Case report. *Operative Neurosurgery* 2010;67(3):onsE316–7. DOI: 10.1227/01.NEU.0000383877.00075.B4
14. Deshmukh V.R., Porter R.W., Spetzler R.F. Use of “bonnet” bypass with radial artery interposition graft in a patient with recurrent cranial base carcinoma: Technical report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery* 2005;56(suppl\_1):E202. DOI: 10.1227/01.NEU.0000144492.42325.34
15. Garrido E., Freed M.H. Fatal complication of the “bonnet bypass”: Case report. *Neurosurgery* 1983;13(3):320–1. DOI: 10.1097/00006123-198309000-00020
16. Krylov V.V., Lukyanchikov V.A., Dalibaldyan V.A. et al. Use of the “bonnet” bypass in treating a patient with symptomatic occlusion of the ipsilateral carotid arteries. Clinical observation. *Zh Vopr Neurokhir* 2019;83(4):64–73. DOI: 10.17116/neiro20198304164
17. Lukyanchikov V. A., Staroverov M. S. “Bonnet” bypass in brain revascularisation. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(2):85–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-85-93
18. Nagm A., Horiuchi T., Hasegawa T., Hongo K. Intraoperative evaluation of reverse bypass using a naturally formed “bonnet” superficial temporal artery: Technical note. *World Neurosurg* 2016;88:603–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.087
19. Otani N., Wada K., Sakakibara F. et al. “Reverse” bypass using a naturally formed “bonnet” superficial temporal artery in symptomatic common carotid artery occlusion: A case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54(10):851–3. DOI: 10.2176/nmc.cr.2013-0214
20. Sanada Y., Kamiyama H., Iwasako K. et al. “Bonnet” bypass to proximal trunk of middle cerebral artery with a radial artery interposition graft: Technical note. *Minim Invasive Neurosurg* 2010;53(04):203–6. DOI: 10.1055/s-0030-1263109
21. Spetzler R.F., Roski R.A., Rhodes R.S., Modic M.T. The “bonnet bypass”: Case report. *J Neurosurg* 1980;53(5):707–9. DOI: 10.3171/jns.1980.53.5.0707
22. Zumofen D., Khan N., Roth P. et al. Bonnet bypass in multiple cerebrovascular occlusive disease. *Acta Neurochir Suppl* 2008;103:103–7. DOI: 10.1007/978-3-211-76589-0\_18
23. Kim K., Mizunari T., Mizutani N. et al. Giant intracranial aneurysm of the anterior communicating artery treated by direct surgery using A3–A3 side-to-side anastomosis and A3-RA graft-STA anastomosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148(3):353–7. DOI: 10.1007/s00701-005-0685-1
24. Lukyanchikov V.A., Senko I.V., Polunina N.A. et al. Resection of a giant fusiform aneurysm of the pericallosal artery with “hemi-bonnet” bypass procedure (case report and literature review). *Zh Vopr Neurokhir* 2020;84(3):88–95. DOI: 10.17116/neiro20208403188
25. Wada K., Otani N., Toyooka T. et al. Superficial temporal artery to anterior cerebral artery hemi-bonnet bypass using radial artery graft for prevention of complications after surgical treatment of partially thrombosed large/giant anterior cerebral artery aneurysm. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(12):3505–10. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.020
26. Abdurrauf S.I., Sweeney J.M., Mohan Y.S., Palejwala S.K. Short segment internal maxillary artery to middle cerebral artery bypass: A novel technique for extracranial-to-intracranial bypass. *Neurosurgery* 2011;68(3):804–9. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182093355
27. Akiyama O., Gungör A., Middlebrooks E.H. et al. Microsurgical anatomy of the maxillary artery for extracranial-intracranial bypass in the pterygopalatine segment of the maxillary artery: MA for the EC-IC bypass. *Clin Anat* 2018;31(5):724–33. DOI: 10.1002/ca.22926
28. Shi X., Qian H., K.I. Singh K.C., et al. Bypass of the maxillary to proximal middle cerebral artery or proximal posterior cerebral artery with radial artery graft. *Acta Neurochir* 2011;153(8):1649–55. DOI: 10.1007/s00701-011-1070-x
29. Meybodi T.A., Lawton M.T., Rubio R.R. et al. Internal maxillary artery to upper posterior circulation bypass using a superficial temporal artery graft: Surgical anatomy and feasibility assessment. *World Neurosurg* 2017;107:314–21. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.07.158
30. Li X., Orselik A., Vigo V. et al. Microsurgical techniques for exposing the internal maxillary artery in cerebral revascularization surgery: A Comparative Cadaver Study. *World Neurosurg* 2020;143:e232–42. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.112
31. Peto I., Nouri M., Agazzi S. et al. Pterygo-maxillary fissure as a landmark for localization of internal maxillary artery for use in extracranial-intracranial bypass. *Operative Neurosurg* 2020;19(5):E480–6. DOI: 10.1093/ons/opaa177
32. Krylov V.V., Lukyanchikov V.A., Shatokhin T.A. et al. A method for performing the cerebral extra-intracranial bypass using the maxillary artery orifice (“end-to-end” anastomosis). Patent No. RU 2781443 C1 from 12.10.2022. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/zjnqxc>
33. Zhang F., Tang F., Wang C., Feng Y. ROC curve analysis of electrophysiological monitoring and early warning during intracranial aneurysm clipping. *World Neurosurg* 2021;155:e49–54. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.07.131

**Authors' contributions**

V.A. Lukyanchikov: research idea and design of the study, overall leadership, surgical operation;  
T.A. Shatokhin: research idea and design of the study, surgical operation;  
E.D. Grigorevskii: collection and processing of material, obtaining data for analysis, preparation of illustrations, article writing, surgery assistance;  
M.S. Staroverov: search and analysis for literary sources, article writing;  
I.M. Shetova, N.A. Suponeva, M.Yu. Maksimova: scientific leadership;  
Z.A. Kulov: data analysis and interpretation;  
Yu.V. Ryabinkina, R.V. Polishchuk: anesthesiological assessment during surgery;  
E.A. Golovneva: neurophysiological assessment during surgery operation;  
A.A. Kosolapov, N.A. Starikov: neurosurgical treatment;  
V.V. Krylov: research idea, plan and design of the study, scientific leadership.

**ORCID of authors**

V.A. Lukyanchikov: <https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>  
T.A. Shatokhin: <https://orcid.org/0000-0002-2864-9675>  
E.D. Grigorevskii: <https://orcid.org/0000-0002-1473-9901>  
M.S. Staroverov: <https://orcid.org/0000-0002-7341-797X>  
I.M. Shetova: <https://orcid.org/0000-0001-8975-7875>  
Z.A. Kulov: <https://orcid.org/0009-0009-4955-0234>  
N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>  
M.Yu. Maksimova: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>  
Yu.V. Ryabinkina: <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>  
R.V. Polishchuk: <https://orcid.org/0000-0003-2850-3999>  
E.A. Golovneva: <https://orcid.org/0000-0003-3307-8472>  
A.A. Kosolapov: <https://orcid.org/0000-0001-7593-2353>  
V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-7206-8926>

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

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patients signed an informed consent to the publication of their data.

**Article submitted:** 12.03.2024. **Accepted for publication:** 19.11.2024. **Published online:** 11.06.2025.

**Surgicel®** is sterile local absorbable hemostatic multicomponent material based on oxidized regenerated cellulose made from plant-derived materials which allows it to retain sufficient strength and structure after contact with blood for possible product repositioning. Plant-derived regenerated cellulose is preferable to cotton because its chemical and physical properties are more homogenous and constant.

**Surgicel® Fibrillar** has multilayer fibrous structure which allows to model the size and shape of a fragment, as well as to separate the material into at least 6 layers for hemostasis in large areas.

Hemostatic materials **Surgicel®** contain 18–21 % of carboxyl groups by weight which guarantees bioabsorbable and bactericide properties of the material.

Contact of the material with blood creates an acidic environment which suppresses growth and development of the main bacteria causing wound infections (which are neutrophiles according to microorganism classification based on acidity of the environment). Complete list of pathogenic strains is presented in the instructions for use of the product and is confirmed by proven bactericide effect. Environment with pH <4 is prohibitive to most bacteria, therefore material with such pH is effective against many bacterial species including antibiotic-resistant strains.

After saturation with blood, **Surgicel®** material expands and turns into brown or black gelatinous mass which promotes thrombus formation. **Surgicel®** material absorbs in 7–14 days with minimal tissue response.

**Surgicel®** is used to stop capillary, venous and small arterial hemorrhages in many surgical areas including neurosurgery, especially in surgical interventions on the brain.

Information for medical professionals.

The products mentioned in these materials are registered in the territory of the Russian Federation in accordance with current legislation.

RC № ФС3 2011/10822

TV-ART-08122 v.1.0

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-113-119>

# Вентральные остеофиты первых двух шейных позвонков как причина дисфагии, хирургическое лечение (клиническое наблюдение)

**Контакты:**

Роман Мусаевич  
Нанаев  
[neurohero@icloud.com](mailto:neurohero@icloud.com)

А.С. Никитин, Р.М. Нанаев, О.Б. Кулаков, О.В. Левченко

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва,  
ул. Долгоруковская, 4

**Цель исследования** – описать клинический случай хирургического лечения дисфагии, вызванной вентральным остеофитом первых двух шейных позвонков.

**Материал и методы.** В клиническом медицинском центре «Российский университет медицины» получила хирургическое лечение пациентка с жалобами на затруднение глотания (дисфагию) и периодическое затруднение дыхания и симптомным вентральным остеофитом первых двух шейных позвонков. С учетом расположения остеофита его удаление проведено через трансоральный доступ.

**Результаты.** В течение 2 нед после операции кормление пациентка получала через назогастральный зонд. После перехода на обычное питание пациентка отметила регресс дисфагии по сравнению с дооперационным уровнем.

**Заключение.** Вентральный остеофит шейного отдела позвоночника, сдавливающий пищевод и глотку, – одна из редких причин дисфагии. При локализации остеофита на атлантаксиальном уровне трансоральный доступ позволяет полноценно резецировать остеофит и излечить пациента от дисфагии.

**Ключевые слова:** остеофит, вентральный остеофит шейного позвонка, дисфагия, трансоральный доступ

**Для цитирования:** Никитин А.С., Нанаев Р.М., Кулаков О.Б., Левченко О.В. Вентральные остеофиты первых двух шейных позвонков как причина дисфагии, хирургическое лечение (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия* 2025;27(2):113–9.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-113-119>

## Ventral osteophytes of the first two cervical vertebrae as a cause of dysphagia, surgical treatment (clinical case)

A. S. Nikitin, R. M. Nanaev, O. B. Kulakov, O. V. Levchenko

*Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia*

Contacts: Roman Musaevich Nanaev [neurohero@icloud.com](mailto:neurohero@icloud.com)

**Aim.** To describe a clinical case of surgical treatment of dysphagia caused by ventral osteophyte of the first two cervical vertebrae.

**Material and methods.** At the Russian University of Medicine (Moscow, Russia) clinical medical center, a female patient underwent surgical treatment due to complaints of difficulty swallowing (dysphagia) and periodic respiratory difficulty, and symptomatic ventral osteophytes of the first to cervical vertebrae. Considering the location of the osteophyte, it was resected through transoral access.

**Results.** For 2 weeks after surgery, the patient received nutrition through nasogastric tube. After transitioning to normal eating, the patient noted regression of dysphagia compared to the preoperative level.

**Conclusion.** Ventral osteophyte of the cervical spine compressing the esophagus and pharynx is one of the rare causes of dysphagia. If osteophyte is located at the atlantoaxial level, transoral access allows to fully resect it and cure the patient's dysphagia.

**Keywords:** osteophyte, ventral osteophyte of the cervical vertebra, dysphagia, transoral access

**For citation:** Nikitin A.S., Nanaev R.M., Kulakov O.B., Levchenko O.V. Ventral osteophytes of the first two cervical vertebrae as a cause of dysphagia, surgical treatment (clinical case). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):113–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-113-119>

## ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративная болезнь позвоночника — повсеместно распространенное хроническое заболевание взрослого населения. Выраженность дегенеративного процесса в позвоночнике нарастает по мере увеличения возраста человека. В большинстве случаев даже у пожилых пациентов эти изменения не настолько выражены, чтобы значимо влиять на осевую функцию позвоночника и (или) вызывать угрожающую компрессию внутрипозвоночных и околопозвоночных структур. Однако в части случаев дегенеративный процесс может быть настолько выражен, что приводит к грубой деформации позвоночника, нестабильности его сегментов, патологической гипертрофии его структур с повреждением внутрипозвоночных невралных структур. Это может приводить к интенсивному хронического болевому синдрому (вертеброгенному, корешковому) и неврологическому дефициту разной степени выраженности вплоть до грубого тетрапареза (при шейной миелопатии). Данные проявления уже несут риск инвалидизации и угрозу общему здоровью. И, конечно, вышеуказанные процессы в позвоночнике обычно уже служат показанием для хирургического лечения.

Причинами вертеброгенного поражения экстрапозвоночных структур могут быть опухолевые, инфекционные процессы либо выраженные остеофиты позвонков по типу гиперостозов. Выраженные остеофиты могут формироваться в результате дегенеративного процесса (спондилеза) и прочих явлений, например болезни Форестье — диффузного идиопатического скелетного гиперостоза. В последнем варианте происходит оссификация связок и сухожилий с разрастанием костной ткани и анкилозированием зоны процесса. Самая частая анатомическая зона поражения при болезни Форестье — передняя продольная связка позвоночника.

В случае как дегенеративного спондилеза, так и болезни Форестье симптомы будут определять локализация процесса. Если затронута вентральная поверхность шейного отдела позвоночника, то по мере роста гиперостозных остеофитов компрессии подвергаются ближайшие анатомические образования, в первую очередь глотка и пищевод (в зависимости от уровня поражения). Это и определяет основное последствие — нарушения глотания (дисфагию). Пациент обращается к врачу первичного звена с жалобой на затрудненное глотание, часто его направляют далее к оториноларингологу. После дообследования и установления причины больным начинает заниматься хирург-вертебролог. Наличие механической внешней компрессии глотки и (или) пищевода с нарушением функции глотания служит показанием к операции — резекции компрессирующего остеофита.

В научной литературе можно найти немало примеров успешного хирургического лечения данной пато-

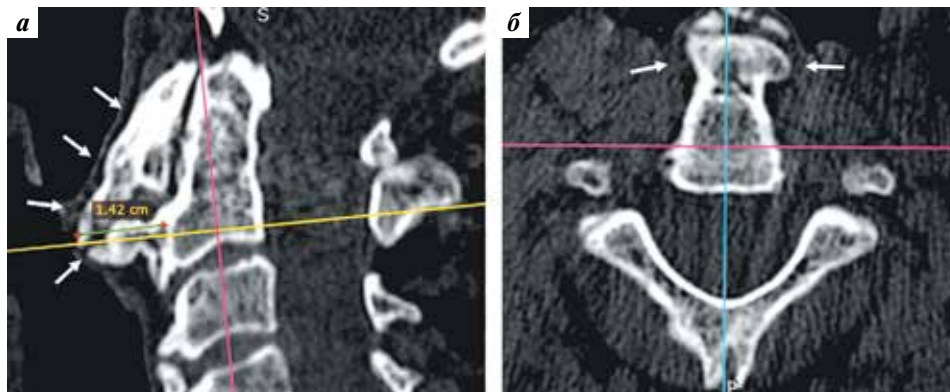
логии, в том числе и в русскоязычных библиографических источниках [1–4]. Во всех случаях авторы отмечают регресс дисфагии после резекции гиперостоза. Однако в абсолютном большинстве случаев в приведенных примерах данная патология формируется на субаксиальном уровне шейного отдела позвоночника. Клинические примеры вентральных остеофитов/гиперостозов атлантоаксиального уровня, вызывающие орофарингеальную дисфагию, представлены в доступных публикациях единично и очень кратко, а в русскоязычных источниках такие случаи вообще не описаны. В связи с этим представляется актуальным и важным представить следующий клинический случай.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Пациентка Д., 66 лет, предъявляла жалобы на затруднение глотания, ощущение кома в горле, периодическое затруднение дыхания. Из анамнеза известно, что указанные жалобы беспокоили ок. 6 мес и постепенно нарастали, прием пищи стал затруднителен. После консультации оториноларинголога была сделана компьютерная томография (КТ) шейного отдела позвоночника и обнаружен вентральный остеофитный комплекс позвонков С1–С2 с максимальным сагиттальным размером остеофита до 14,2 мм, вдающийся в сторону глотки (рис. 1, 2). По направлению нейрохирурга пациентка была госпитализирована в университетскую клинику ФГБОУ ВО «Российский университет медицины».*

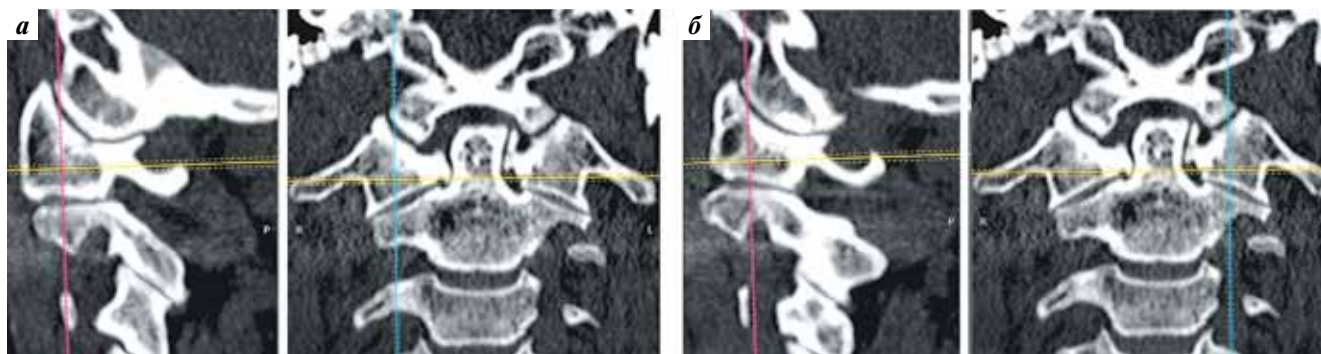
*После сопоставления симптомов и данных КТ было решено провести хирургическое вмешательство — резекцию остеофита трансоральным доступом. До операции пациентку осмотрели стоматолог и оториноларинголог: воспалительные явления в ротовой полости и в глотке были исключены. За 4 сут до операции больная 3 раза в день полоскала ротовую полость раствором антисептика.*

*Операция. Хирургическое вмешательство проводила мультидисциплинарная бригада: два нейрохирурга и челюстно-лицевой хирург. Положение пациентки на операционном столе: на спине, с немного запрокинутой назад головой. Применяли общую анестезию, оротрахеальную интубацию, назогастральный зонд. Лицо и полость рта больной обработали антисептиками (последовательная 3-кратная обработка 0,05 % водным раствором хлоргексидина и 10 % раствором повидон-йода), в ротовой полости установили роторасширитель. Языкодержатель роторасширителя имел на внутренней поверхности углубление для интубационной трубки, что позволило исключить последнюю из зоны видения операционного поля. Полость носа также была обработана антисептиками, в наружный носовой ход завели катетер Фолея, дистальный конец которого вывели в носоглотку и подшили к нему небный язычок (увулу), катетер подтянули кнаружи. За счет этого маневра увулу с мягким небом подтянули к хоанам, и в операционном поле полностью открылась задняя стенка глотки на уровне позвонков С1–С2 с выпирающим остеофитом (рис. 3, а).*



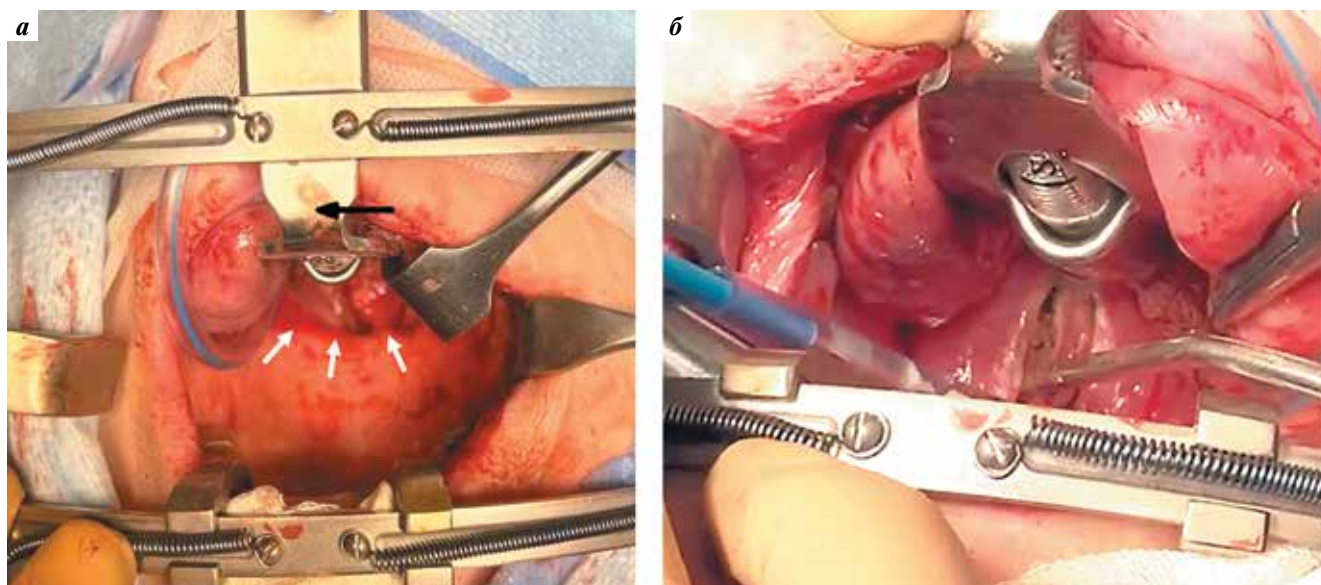
**Рис. 1.** Снимки компьютерной томографии шейного отдела позвоночника, демонстрирующие выраженный остеофитный комплекс (стрелки) на вентральной поверхности позвонков C1–C2: а – сагиттальная проекция; б – аксиальная проекция

Fig. 1. Computed tomography images of the cervical spine demonstrating pronounced osteophyte complex (arrows) on the ventral surface of the C1–C2 vertebrae: а – sagittal projection; б – axial projection



**Рис. 2.** Чрессуставные реконструкции снимков компьютерной томографии на уровнях C0–C1–C2–C3: а – на уровне правых суставов; б – на уровне левых суставов

Fig. 2. Transarticular reconstructions of computed tomography images at the C0–C1–C2–C3 levels: а – at the level of right joints; б – at the level of left joints



**Рис. 3.** Интраоперационные фотографии: а – установлен ротарасширитель, его языкодержатель отводит язык (черная стрелка), в ложбине языкодержателя проходит интубационная трубка, за задней стенкой глотки располагается остеофит (белые стрелки); б – над остеофитом срединно проводится рассечение мягких тканей глотки

Fig. 3. Intraoperative photos: а – mouth opener is installed, tongue depressor moves the tongue out of the way (black arrow), intubation tube lies in the depressor's groove, osteophyte on the posterior wall of the pharynx is localized (white arrows); б – dissection of the pharyngeal soft tissues is performed medially above the osteophyte

Выполнили контрольный снимок при помощи С-дуги и далее над остеофитом срединно рассекли мягкие ткани глотки, слизистые и мышечные слои до кости. Длина разреза составила ок. 5 см, мягкие ткани развели в стороны и локализовали границы остеофита (1,5 × 2,5 см). С применением высокооборотистого бора и кусачек выполнили резекцию остеофита до нормального уровня передней поверхности С2-позвонка. Далее выполнили контрольный снимок при помощи С-дуги, рану промыли антисептиком (водный 0,05 % раствор хлоргексидина) и ушили послойно мышцы и слизистую рассасывающимися узловыми швами (рис. 4).

После операции в связи с послеоперационным отеком задней стенки глотки пациентке в течение 5 сут проводили продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) через оротрахеальную трубку. В послеоперационном периоде пациентке выполнена антибио-

тикопрофилактика левофлоксацином (по 500 мг 2 раза в день), фуразидином (по 100 мг 3 раза в день). После регресса данного отека пациентку экстубировали, нормальное самостоятельное дыхание восстановилось. Первые 14 сут после операции кормление проводили через назогастральный зонд, далее в течение 2 нед была щадящая диета. После перехода на обычный стол пациентка отметила регресс дисфагии по сравнению с дооперационным уровнем. Послеоперационная КТ демонстрирует практически полное удаление остеофита (рис. 5).

#### ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР

В русскоязычной научной литературе не удалось найти информацию о резекции вентрального остеофита сегмента С1–С2 трансоральным доступом. Вероятно, эта статья будет первой в отечественной периодике

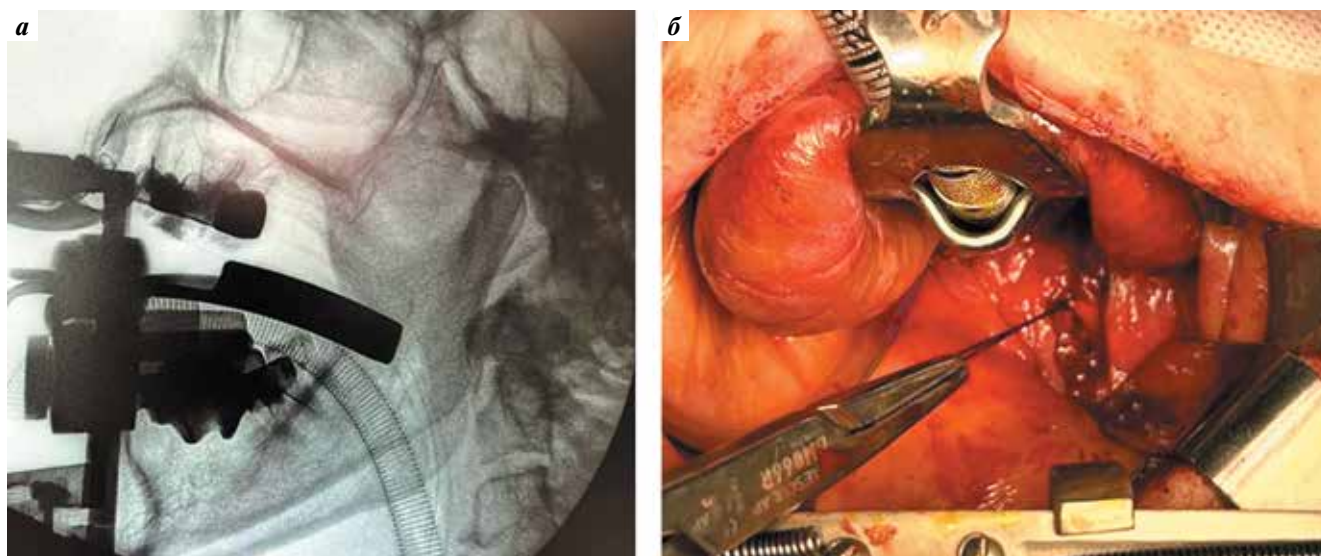


Рис. 4. Интраоперационные фотографии: а – контрольный снимок, сделанный при помощи С-дуги, после резекции остеофита; б – зашивание мышечного слоя  
Fig. 4. Intraoperative photos: a – control photo made using a C-arm after osteophyte resection; б – suturing of the muscle layer

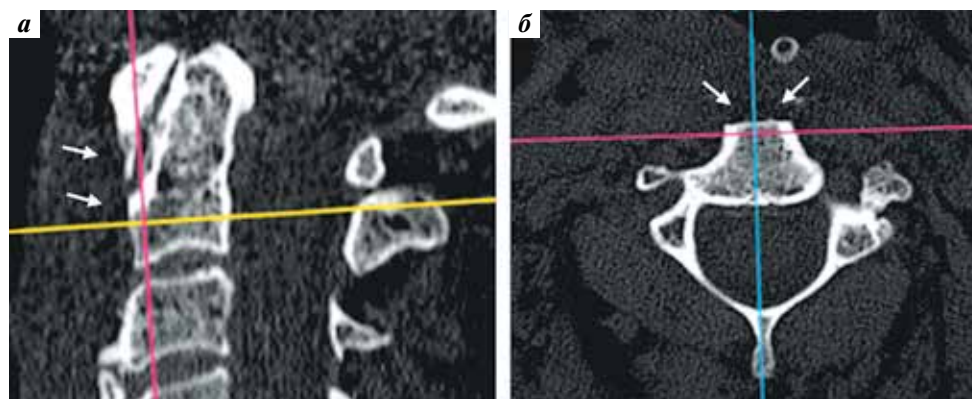


Рис. 5. Снимки послеоперационной компьютерной томографии сегмента позвоночника С1–С2, демонстрирующие отсутствие остеофита (стрелки): а – сагиттальная проекция; б – аксиальная проекция

Fig. 5. Postoperative computed tomography images of the C1–C2 segment demonstrating the absence of osteophyte (arrows): а – sagittal projection; б – axial projection

публикацией, описывающей клинический случай успешного хирургического лечения вентрального остеофита первых двух шейных позвонков, вызывающего дисфагию.

По данным литературы, передние шейные остеофиты относятся к распространенным явлениям (до 20–30 %), особенно в старшей возрастной группе и у пожилых людей [5, 6]. Первое описание вентральных шейных остеофитов как причины дисфагии приведено Н. Zahn в 1905 г. [7]. Впервые резекцию вентрального шейного остеофита, вызывавшего дисфагию, выполнил S. Iglaueг в 1938 г. [8]. В 1950 г. J. Forestier и J. Rotes-Querol описали форму спинального анкилоза, которую они назвали старческим анкилозирующим гиперостозом позвоночника [9, 10]. В 1978 г. D. Resnick и соавт. дали описание схожего заболевания, назвав его «диффузный идиопатический скелетный гиперостоз» (ДИСГ) [11] (по-другому – болезнь Форестье). Данная патология служит наиболее частой причиной развития крупных вентральных остеофитов позвоночника. Патогенез заключается в кальцификации и оссификации передней продольной связки, включающей обычно не менее 4 смежных уровней позвоночника. Средний возраст больных составляет 65 лет. Возможны варианты оссификации задней продольной связки, что приводит к вентральной компрессии структур позвоночного канала.

При болезни Форестье поражение чаще всего локализуется в нижнегрудном отделе позвоночника. Если процесс затрагивает шейный отдел позвоночника, то симптомные вентральные остеофиты чаще всего встречаются на уровне C5–C6 (40 %), C4–C5 (23 %), C3–C4 или C2–C3 (по 14 %). Другая причина, вызывающая развитие остеофитов позвоночника, в том числе и вентральных на шейном уровне, – дегенеративный спондилез. Более редкие причины возникновения больших остеофитов – дефекты развития шейных позвонков, атлантаксиальных остеофитов, спондилолиз.

В случае большого размера вентрального шейного остеофита (более 1 см в сагиттальной плоскости) происходит прямая компрессия глотки или пищевода (в зависимости от уровня расположения остеофита). При этом существует вероятность развития осложнения – дисфагии, в том числе с риском аспирации. Другими возможными симптомами выступают дисфония, одышка, обструктивное апноэ сна, одинофагия (боль при глотании) [12–16]. Помимо прямой механической компрессии глотки и (или) пищевода механизмами развития дисфагии могут также быть периостеофитное воспаление и крикофарингеальный спазм.

В структуре причин дисфагии вентральные шейные остеофиты занимают только ок. 1,5 %, а наиболее частой причиной дисфагии служат заболевания непосредственно самого пищевода либо глотки, вызванные стриктурой пищевода или расстройством подвижности, дивертикулом Зенкера и синдромом Пламмера–Вин-

сона, онкологическим поражением гортани, пищевода, средостения, легкого и т.д. Теоретически всегда возможны сочетания разных причин дисфагии, поэтому будет не лишним проведение пациенту с дисфагией и большим вентральным остеофитом рентгенологической пробы с барием и эндоскопического исследования для подтверждения вертеброгенной причины дисфагии.

Лечение первой очереди консервативное и включает миорелаксанты, противовоспалительные препараты, модификацию диеты, коррекцию осанки во время еды, физиотерапию и программы реабилитации глотания [17–19]. В большинстве случаев такое нехирургическое лечение оказывается эффективным. В случае его неэффективности встает вопрос резекции вентрального остеофита. Отметим, что в доступной литературе не удалось найти четких показаний к хирургическому лечению. Анализ данных разных исследований позволил выделить ситуации, когда проведение хирургического лечения целесообразно:

- 1) неэффективность консервативного лечения дисфагии;
- 2) вентральный шейный остеофит вызывает не только дисфагию, но и диспноэ;
- 3) сагиттальный размер остеофита более 10 мм [20].

Почти в 90 % случаев вентральные шейные остеофиты, вызывающие дисфагию, располагаются на субаксиальном уровне. В связи с этим большинство случаев хирургического лечения относится к уровням C3–C7, а результаты оцениваются как положительные – дисфагия регрессирует [21–23]. На уровне C3–C7 обычно используют передний классический доступ по Смит-Робинсону – между пищеводом и магистральным сосудисто-нервным пучком.

В случае расположения вентрального остеофита на уровне C1–C2 оптимальным является трансоральный доступ. Ограничения данного доступа: неспособность пациента открыть рот более чем на 3 см, гипергlossия и (или) западение мягкого нёба [24]. Недостатки трансорального доступа: потенциально повышенный риск инфицирования послеоперационной раны микрофлорой полости рта и потребность в послеоперационном кормлении через назогастральный зонд. В то же время нет убедительных доказательств увеличения частоты нагноения раны при трансоральных доступах, а большинство пациентов довольно хорошо переносят назогастральное кормление в течение 1 нед. Например, в исследовании М. Маски и соавт. (2018) не выявлено значимой разницы в частоте нагноения послеоперационной раны между пациентами с трансоральным доступом к C1–C2 и пациентами с дорсальным доступом [25]. По данным разных авторов, при трансоральном доступе частота инфицирования послеоперационной раны составляет 0,6–4 % [26–28]. Осложнение, занимающее второе место, – дестабилизация сегмента позвоночника.

Данные о результатах хирургического лечения симптомных вентральных остеофитов С1–С2 ограничены. В зарубежной литературе встречаются лишь единичные описания случаев резекции симптомных остеофитов С1–С2, соответственно трансоральным доступом. При этом резекцию остеофита возможно выполнить как микрохирургическим, так и эндоскопическим способом [29–31]. Согласно зарубежным публикациям, однозначных преимуществ эндоскопии перед микрохирургией при удалении вентрального остеофита нет. Хотя, по мнению отдельных авторов, эндоскопия помогает лучше визуализировать слепые углы вокруг остеофита [32].

Отсроченные результаты резекции остеофитов также положительны, у абсолютного большинства больных за несколько лет катамнеза не отмечено рецидива вентрального шейного остеофита с повтором дисфагии. В 2016 г. М. Vodica и соавт. проанализировали данные катамнеза 9 пациентов с таким диагнозом за несколько лет: только у 1 больного возник рецидив остеофита с повтором дисфагии [33]. Можно предположить, что этому пациенту был целесообразен спондилодез как дополнение к резекции остеофита.

Резекция вентрального остеофита С1–С2 трансоральным доступом технически не сложна при должной подготовке оптимального операционного поля и освещения. В нашем случае такая оптимальная подготовка оказалась возможна благодаря участию челюстно-лицевого хирурга. Был установлен ротаторасширитель с языкодержателем (для отведения языка), фиксирующим интубационную трубку, что позволило освободить от нее операционное поле. Провели также подтягивание увулы к хоанам. Благодаря этим маневрам все границы остеофита были визуализированы, поэтому его удаление прошло беспрепятственно. При этом была возможность ориентироваться на нормальную плоскость позвонка вне остеофита, что позволило избежать избыточной резекции с риском дестабилизации сегмента.

Дискутабельными вопросами в представленном случае стали сроки постановки назогастрального зонда и послеоперационный отек мягких тканей в зоне доступа. Зонд установили до операции, так как предпочли избежать манипуляций с ним после вмешательства, которые могли привести к травматизации свежей послеоперационной раны. В то же время проведение стерильного зонда через носовую полость несет дополнительные риски контаминации (несмотря на предварительную обработку носовой полости антисептиками). Отек мягких тканей вынудил нас продлить послеоперационную ИВЛ до 5 сут. Некоторые же хирурги предпочитают наложение ранней трахеостомы при трансоральных операциях. В раннем послеоперационном периоде у нашей пациентки отек мягких тканей был именно на задней стенке глотки, а отек языка практически отсутствовал, что часто и является основной проблемой. Не исключено, что в данном случае продленная ИВЛ оказалась излишней перестраховкой из-за нашего малого опыта проведения трансоральных операций. Стоит отметить, что в доступной литературе нет четких рекомендаций для выбора между продленной ИВЛ и ранней трахеостомией при трансоральных операциях. И наконец, некоторые авторы вообще считают, что после трансоральных операций риск отека мягких тканей переоценен и большинство пациентов можно спокойно экстубировать в раннем послеоперационном периоде.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одна из нечастых причин дисфагии — выраженный вентральный остеофит шейного отдела позвоночника, сдавливающий пищевод и (или) глотку. При этом наиболее редко такие симптомные остеофиты локализируются на атлантаксиальном уровне. В этом случае трансоральный доступ позволяет полноценно резецировать остеофит и излечить пациента от дисфагии, как показывает представленное клиническое наблюдение.

## Литература | References

1. Логинов Н.В. Диффузный идиопатический скелетный гиперостоз: сложности диагностики у пациента с дисфагией и диспноэ. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова* 2018;26(4):528–32. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018264528-532  
Loginov N.V. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Difficulty of diagnosis in a patient with dysphagia and dyspnea. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2018;26(4):528–32. (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018264528-532
2. Бобров В.М. Дисфагия и дисфония, обусловленные болезнью Форестье. *Российская оториноларингология* 2009;(5):164–6. EDN: MHWQJD  
Bobrov V.M. Dysphagia and dysphonia caused by Forestier disease. *Rossiiskaya otorinolaringologiya* 2009;(5):164–6. (In Russ.). EDN: MHWQJD
3. Кириленко С.И., Литвин А.А., Крыж С.А., Рожин В.В. Дисфагия как следствие компрессии пищевода остеофитами шейного отдела позвоночника. *Новости хирургии* 2015;23(6):688–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.688>  
Kirilenko S.I., Kryzh S.A., Litvin A.A., Rozhin V.V. Dysphagia as a Result of Esophageal Compression by the Cervical Osteophytes. *Novosti Khirurgii* 2015;23(6):688–92. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.688>
4. Местер К.М., Заряда А.А. Клинический случай дисфагии как проявления деформирующего спондилеза шейного отдела позвоночника. *Вестник Челябинской областной клинической больницы* 2017;1(35):66–9. EDN: ZHUYXF  
Mester K.M., Zaryada A.A. A clinical case of dysphagia as a manifestation of deforming spondylosis of the cervical spine.

- Vestnik Chelyabinskoi oblastnoi klinicheskoi bolnitsy 2017;1(35):66–9. (In Russ.). EDN: ZHUYXF
5. Ozgocmen S., Kiris A., Kocakoc E., Ardicoglu O. Osteophyte-induced dysphagia: Report of three cases. *Joint Bone Spine* 2002;69:226–9. DOI: 10.1016/s1297-319x(02)00377-9
  6. Akbal A., Kurtaran A., Selcuk B. et al. The development of dysphagia and dysphonia due to anterior cervical osteophytes. *Rheumatol Int* 2009;29:331–4.
  7. Zahn H. Ein fall von abknickung der speiseröhre durch vertebrale ekhondrose. *Munch Med Wöchenschr* 1905;52:1680–2.
  8. Iglauer S. A case of dysphagia due to an osteochondroma of the cervical spine-osteotomy-recovery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1938;47:799–803.
  9. Forestier J., Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 1950;9:321–30.
  10. Forestier J., Lagier R. Ankylosing hyperostosis of the spine. *Clin Orthop* 1971;74:65–83.
  11. Resnick D., Shapiro R.F., Wiesner K.B. et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Semin Arthritis Rheum* 1978;7:153–87.
  12. Strasser G., Schima W., Schober E. et al. Cervical osteophytes impinging on the pharynx: importance of size and concurrent disorders for development of aspiration. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:449–53. DOI: 10.2214/ajr.174.2.1740449
  13. Seidler T.O., Perez Alvarez J.C., Wonnerberger K. et al. Dysphagia caused by ventral osteophytes of the cervical spine: clinical and radiographic findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:285–91.
  14. Castellano D.M., Sinacori J.T., Karakla D.W. Stridor and dysphagia in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Laryngoscope* 2006;116:341–4.
  15. Matan A.J., Hsu J., Fredrickson B.A. Management of respiratory compromise caused by cervical osteophytes: a case report and review of the literature. *Spine J* 2002;2:456–9.
  16. Giger R., Dulguerov P., Payer M. Anterior cervical osteophytes causing dysphagia and dyspnea: an uncommon entity revisited. *Dysphagia* 2006;21:259–63. DOI: 10.1007/s00455-006-9049-0
  17. Unlu Z., Orguc S., Eskiizmir G. et al. The role of phonophoresis in dysphagia due to cervical osteophytes. *Int J Gen Med* 2008;1:11–13.
  18. Choi H.E., Jo G.Y., Kim W.J. et al. Characteristics and clinical course of dysphagia caused by anterior cervical osteophyte. *Ann Rehabil Med* 2019;43:27–37. DOI: 10.5535/arm.2019.43.1.27
  19. Valadka A.B., Kubal W.S., Smith M.M. Updated management strategy for patients with cervical osteophytic dysphagia. *Dysphagia* 1995;10(3):167–71.
  20. Lui Jonathan Y.C., Sayal P., Prezerakos G. et al. The surgical management of dysphagia secondary to diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;167:36–42. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.02.010
  21. Erdur O., Tasli H., Polat B. et al. Surgical management of dysphagia due to anterior cervical osteophytes. *J Craniofac Surg* 2017;28(1):e80–4. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003241
  22. Ozgursoy O.B., Salassa J.R., Reimer R. et al. Anterior cervical osteophyte dysphagia: manofluorographic and functional outcomes after surgery. *Head Neck* 2010;32(5):588–93. DOI: 10.1002/hed.21226
  23. Sebaaly A., Boubez G., Sunna T. et al. Diffuse idiopathic hyperostosis manifesting as dysphagia and bilateral cord paralysis: A case report and literature review. *World Neurosurg* 2018;111:79–85.
  24. Hsu W., Wolinsky J.P., Gokaslan Z.L. et al. Transoral approaches to the cervical spine. *Neurosurgery* 2010;66:119–25.
  25. Macki M., Basheer A., Lee I. et al. Surgical site infection after transoral *versus* posterior approach for atlantoaxial fusion: a matched-cohort study. *J Neurosurg Spine* 2018;28(1):33–9.
  26. Shousha M., Mosafer A., Boehm H. Infection rate after transoral approach for the upper cervical spine. *Spine* 2014;39(19):1578–83.
  27. Choi D., Crockard H.A. Evolution of transoral surgery: Three decades of change in patients, pathologies, and indications. *Neurosurgery* 2013;73(2):296–303.
  28. Yin Q., Xia H., Wu Z. et al. Surgical site infections following the transoral approach: A review of 172 consecutive cases. *Clin Spine Surg* 2016;29(10):E502–8.
  29. Sanromán-Álvarez P., González-Vargas P., Rodríguez-Fernández J.L. et al. Fully endoscopic transoral resection of high cervical osteophyte. How I do it? *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162:131–4.
  30. Husain M., Rastogi M., Ojha B.K. et al. Endoscopic transoral surgery for craniocervical junction anomalies. Technical note. *J Neurosurg Spine*. 2006;5(4):367–73. DOI: 10.3171/spi.2006.5.4.367
  31. Frempong-Boadu A.K., Faunce W.A., Fessler R.G. Endoscopically assisted transoral-transpharyngeal approach to the craniocervical junction. *Neurosurgery* 2002;51(5 Suppl):S60–6.
  32. Jabarkheel R., Chen Y.R., Xu L. et al. Transoral endoscopic resection of high cervical osteophytes with long-term symptom resolution: Case series, imaging, and literature review. *World Neurosurg* 2018;120:240–3. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.188
  33. Vodicar M., Kosak R., Vengust R. Long-term results of surgical treatment for symptomatic anterior cervical osteophytes: a case series with review of the literature. *Clin Spine Surg* 2016;29:E482–7. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31829046af

**Вклад авторов**

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE.

**Authors' contributions**

All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

Р.М. Нанаев / R.M. Nanaev: <https://orcid.org/0000-0001-7001-1344>

О.Б. Кулаков / O.B. Kulakov: <https://orcid.org/0000-0001-7256-3572>

О.В. Левченко / O.V. Levchenko: <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работы выполнялись без внешнего финансирования.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 21.03.2024. **Принята к публикации:** 19.11.2024. **Опубликована онлайн:** 11.06.2025.

**Article submitted:** 21.03.2024. **Accepted for publication:** 19.11.2024. **Published online:** 11.06.2025.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-120-129>

# Редкий случай нестабильности и миграции металлоконструкции после винтовой фиксации C1–C2–C3–C4 (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Контакты:  
Абрам Акопович  
Гюльзатян  
[abramgulz@gmail.com](mailto:abramgulz@gmail.com)

И.В. Басанкин, В.А. Порханов, А.А. Гюльзатян, П.Б. Нестеренко, Э.Р. Хуршудян, М.И. Томина,  
И.Е. Грицаев, К.К. Тахмазян, С.Б. Малахов

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»,  
Минздрав Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167

**Актуальность.** Механические осложнения (нестабильность винтовой фиксации и миграция металлоконструкций), связанные с дорзальной инструментальной фиксацией после травмы шейного отдела позвоночника, составляют от 2 до 5 %. Миграция имплантатов, в частности штанг, – явление редкое и потенциально опасное. Миграция металлоконструкций в послеоперационный период может приводить к серьезным неврологическим последствиям, требующим своевременного вмешательства.

**Цель работы** – представить и проанализировать клинический случай нестабильности и миграции металлоконструкции после винтовой фиксации сегментов шейного отдела позвоночника (C1–C2–C3–C4) пациента с травматическим повреждением позвонков C2 и C3, а также сделать обзор литературы для определения факторов риска и методов профилактики подобных осложнений.

**Материал и методы.** Проведение многоуровневой винтовой фиксации шейного отдела позвоночника пациенту с травматическим повреждением позвонков C2 и C3. Оценка состояния пациента и имплантатов при помощи клинического осмотра и компьютерной томографии. Обзор источников литературы, посвященной миграции металлоконструкций после спондилосинтеза.

**Результаты.** Через 4 года после выполненной операции (винтовой фиксации сегментов шейного отдела позвоночника C1–C2–C3–C4 после травматического повреждения позвонков C2 и C3) выявлена миграция штанги в заднюю черепную ямку (*Fossa cranii posterior*), возникшая из-за нестабильности металлоконструкции и приведшая к неврологическим последствиям. Проведено повторное хирургическое вмешательство, в результате которого металлоконструкция и ее части были удалены. Обзор литературы показал, что такие случаи редки, и позволил выявить особенности ведения таких пациентов и возможные причины миграции металлоконструкций, включая недостаточную фиксацию и технические ошибки. Наш опыт клинического наблюдения и обзор позволяют сформировать ряд рекомендаций: прежде всего требуется внимательный подход к выбору методов и инструментов фиксации и к послеоперационному мониторингу, которые должны стать частью профилактики миграций металлоконструкций.

**Заключение.** Редкие случаи нестабильности и миграции металлоконструкции после многоуровневой винтовой фиксации шейного отдела позвоночника требуют индивидуального подхода к лечению и диагностике. Проведение спондилосинтеза с точным соблюдением методологии операции, повышение осведомленности и строгий контроль послеоперационного периода помогут снизить риск осложнений и улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** нестабильность металлоконструкции, миграция металлоконструкции, травма шейного отдела позвоночника, сегмент шейного отдела позвоночника, дорзальная фиксация, винтовая фиксация, неврологические последствия, спондилосинтез, компьютерная томография (КТ) головного мозга, компьютерная томография позвоночника, послеоперационный период, КТ-изображение, задняя черепная ямка (ЗЧЯ), обзор источников литературы, клиническое наблюдение, C1-позвонок, C2-позвонок, задняя черепная ямка (*Fossa cranii posterior*)

**Для цитирования:** Басанкин И.В., Порханов В.А., Гюльзатян А.А. и др. Редкий случай нестабильности и миграции металлоконструкции после винтовой фиксации C1–C2–C3–C4 (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Нейрохирургия* 2025;27(2):120–9.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-120-129>

## A rare case of instability and rod migration after C1–C2–C3–C4 screw fixation (clinical case and literature review)

I.V. Basankin, V.A. Porkhanov, A.A. Gulzatyán, P.B. Nesterenko, E.R. Khurshudyan, M.I. Tomina, I.E. Gritsaev, K.K. Takhmazyan, S.B. Malakhov

Research Institute of Krasnodar Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, Ministry of Health of the Krasnodarskiy Kray, 167, 1<sup>st</sup> Maya Str., Krasnodar 350086, Russia

Contacts: Abram Akopovich Gyulzatyán [abramgulz@gmail.com](mailto:abramgulz@gmail.com)

**Background.** The rate of mechanical complications (screw system instability and hardware migration) associated with dorsal instrumental fixation of the cervical spine after injury ranges between 2 and 5 %. Implant migration, particularly of rods, following dorsal screw fixation of the cervical spine is a rare but potentially dangerous complication. Such complications can lead to severe neurological consequences and requires timely intervention.

**Aim.** To analyze a clinical case of instability and migration of metal hardware following screw fixation of the C1–C2–C3–C4 segments in a patient with traumatic fractures of the C2 and C3 vertebra, and to review literature to identify risk factors and methods for preventing such complications.

**Material and methods.** The study includes one clinical case of a patient who experienced complications – implant migration – after multilevel fixation of the cervical spine. Clinical examination, computed tomography (CT) were used to assess the condition of the patient and implants, along with a review of the literature on this issue.

**Results.** The patient was diagnosed with instability of the metal hardware and migration of the rod into the posterior cranial fossa (*Fossa cranii posterior*) causing neurologic symptoms. A second surgical intervention was performed to remove the metal hardware. The literature review revealed that such cases are rare and require careful approach to selection of fixation methods and postoperative monitoring.

**Discussion.** The analysis of the clinical case and the literature revealed possible causes of migration, including inadequate fixation and technical errors. Recommendations on prevention of such complications and patient management are proposed.

**Conclusion.** Rare cases of instability and migration of the metal hardware following multilevel screw fixation of the cervical spine require personalized approach to diagnosis and treatment. Performing spinal fusion with strict adherence to surgical technique, increased awareness, and strict postoperative monitoring can reduce the risk of complications and improve treatment outcomes.

**Keywords:** hardware instability, rod migration, cervical spine injury, cervical spine segment, dorsal fixation, screw fixation, neurologic consequences, spinal fusion, brain computed tomography (CT), spine computed tomography, postoperative period, CT scan, clinical case, posterior cranial fossa (PCF), posterior cranial fossa (*Fossa cranii posterior*), C1 vertebra, C2 vertebra, literature review

**For citation:** Basankin I.V., Porkhanov V.A., Gulzatyán A.A. et al. A rare case of instability and rod migration after C1–C2–C3–C4 screw fixation (clinical case and literature review). *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):120–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-120-129>

### ВВЕДЕНИЕ

Задняя винтовая фиксация аксиального и субаксиального отделов шейного отдела позвоночника применяется при различных патологиях, таких как травматические повреждения, дегенеративные, инфекционные, онкологические заболевания, врожденные и приобретенные деформации, ревматоидный артрит и болезнь Бехтерева [1–5]. За последнее десятилетие в связи с внедрением навигационных систем повысилась эффективность и безопасность задней инструментальной фиксации, однако и в настоящее время возникают различные осложнения, которые могут негативно повлиять на исход хирургического лечения [6].

В настоящей работе представлен редкий случай миграции штанги через чешую затылочной кости в заднюю черепную ямку (ЗЧЯ), *Fossa cranii posterior*, после винтовой фиксации C1–C2–C3–C4 у пациента с травматическим повреждением позвонков C2 и C3.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациент О., 25 лет, в 2018 г. получил тяжелую сочетанную травму в результате дорожно-транспортного происшествия: повреждение головы (ушиб, субарахноидальное кровоизлияние), лица, верхней шейной части позвоночника (переломы позвонков C2, C3), грудной клетки (повреждение ребер, гемопневмоторакс), брюшной полости (разрывы печени, селезенки), скелетную травму (таза, локтевой кости). Госпитализирован в крайне тяжелом состоянии, гемодинамика нестабильная ( $AD_{сист}/AD_{диаст} = 90/70$  мм рт. ст.), на вазопрессорной поддержке (норэпинефрин 0,1 мкг/кг). Оценка по шкале комы Глазго (ШКГ) – 8 баллов, по шкале ISS (от англ. Injury Severity Score – шкала тяжести повреждений) – 48 баллов.**

Данные компьютерной томографии (КТ) шейного отдела позвоночника: неклассифицируемое повреждение C2-позвонка, поскольку сочетались повреждения его тела и ножек, с добавлением ротационного компонента;

повреждение тела С3-позвонка, классифицированное по системе AOSpine как А4 (рис. 1). Неврологическая оценка: движения рук и ног сохранены, бульбарных расстройств нет.

Экстренно были выполнены лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, спленэктомия и дренирование левой плевральной полости. В тяжелом состоянии пациент переведен в реанимационное отделение для дальнейшего лечения.

**Первое оперативное вмешательство.** После стабилизации состояния пациента, на 10-е сутки выполнено оперативное вмешательство: задний спондилосинтез С1–С4 8-винтовой системой. Операция прошла согласно регламенту, в штатном режиме, без чрезвычайных инцидентов, с использованием сертифицированных имплантатов и оригинального инструментария. Гайки блокировались в головках винтов при использовании силовой отвертки для окончательного блокирования, не оснащенной динамометром. Контрольные снимки показали стабильность и абсолютную корректность установки металлоконструкции (рис. 2).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан на 16-е сутки в сознании (15 баллов по ШКГ), на самостоятельном дыхании, со стабильной гемодинамикой, без неврологического дефицита. Было рекомендовано носить внешний жесткий ортез в течение 3 мес.

**Планный осмотр через 6 мес.** Состояние пациента было удовлетворительным, без очаговой неврологической

симптоматики. Жалобы на боль в шейном отделе позвоночника: 4 балла из 10 по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ).

На КТ-изображениях шейного отдела позвоночника визуализирована нестабильность металлоконструкции в виде разблокирования гайки винта в С1-позвонке справа, нестабильность винта в С1-позвонке слева (расшатывание), краниальная миграция балки, эрозия кортикальной пластинки чешуи затылочной кости справа, консолидация переломов позвонков С2 и С3 (рис. 3).

На основании выявленных рентгенологических изменений — подвижности правой штанги, пациенту предложено удаление металлоконструкции, однако от лечения он отказался.

**Повторное обращение.** Через 4 года после 1-й операции (спондилосинтеза) больной обратился в Научно-исследовательский институт — Краевую клиническую больницу № 1 им. проф. С. В. Очаповского. Зафиксированы выраженные боли в шейном отделе позвоночника (7 баллов из 10 по ВАШ) и в затылочной области (8 баллов из 10 по ВАШ), нарушение зрения, тошнота. Объективно отмечены боли при пальпации шейного отдела позвоночника. Неврологический статус: мышечная сила в верхних и нижних конечностях — 5 баллов. В позе Ромберга — умеренное пошатывание. Выполнение динамических координационных проб с легкой интенцией и некоторым мимопаданием правыми конечностями. Нарушений функций тазовых органов нет. Начальная катаракта, деструкция стекловидного тела,

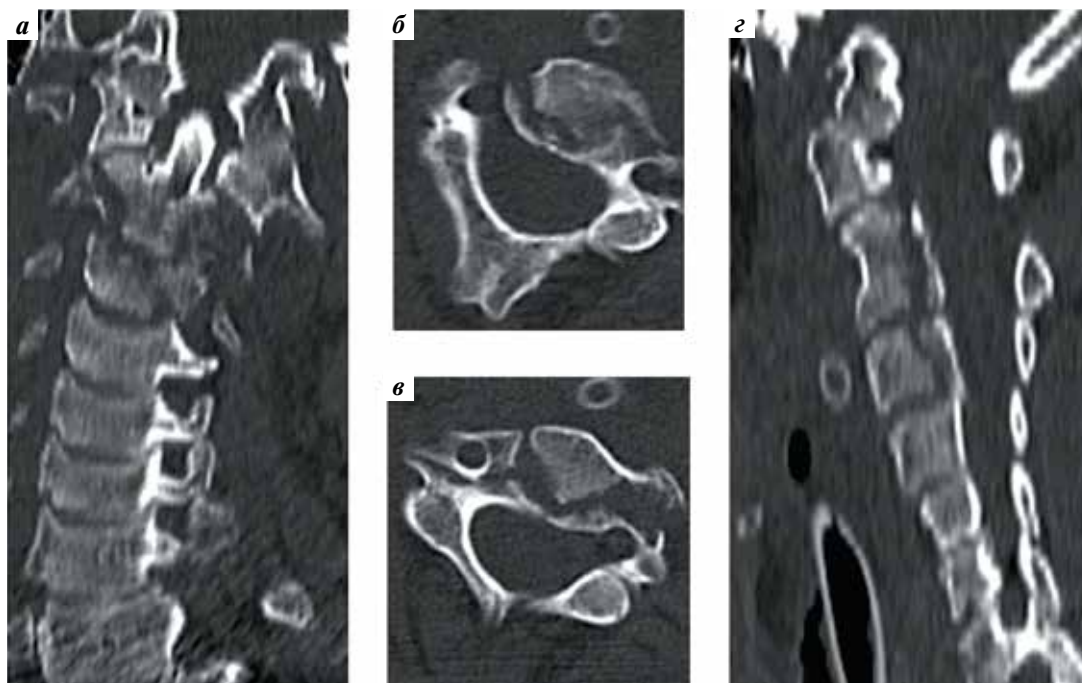


Рис. 1. Предоперационные КТ-изображения шейного отдела позвоночника (2018 г.): а — коронарная реконструкция; б — оскольчатый перелом С2-позвонка; в — оскольчатый перелом С3-позвонка; г — сагиттальная реконструкция

Fig. 1. Preoperative CT scan of the cervical spine (2018): а — coronary reconstruction; б — comminuted fracture of the C2 vertebra; в — comminuted fracture of C3 vertebra; г — sagittal reconstruction



Рис. 2. Состояние шейного отдела позвоночника после фиксации (2018 г.) на КТ-изображениях: а – фиксация позвонков С1–С4 с правой стороны; б – восстановление анатомических взаимоотношений и точки опоры; в – сопоставление отломков С2- и С3-позвонков после фиксации; з–ж – расположение винтов в позвонках С1, С2, С3 и С4 соответственно

Fig. 2. Condition of the cervical spine after fixation (2018), CT scan: а – fixation of C1–C4 on the right side; б – restoration of anatomical positions and support points; в – juxtaposition of the C2 and C3 vertebrae fragments after fixation; з–ж – location of screws in the C1, C2, C3, C4 vertebrae, respectively



Рис. 3. КТ-изображения шейного отдела позвоночника (через 6 мес после 1-й операции): а – аксиальная проекция в области С1-позвонка: определяются раскрученная гайка справа, расшатанный винт слева; б – разблокированная и краниальная мигрировавшая балка; в – эрозия чешуи затылочной кости справа (стрелка); з – частичная консолидация переломов позвонков С2 и С3

Fig. 3. CT scan of the cervical spine (6 months after 1st surgical intervention): а – axial scan in the area of the C1 vertebra, loose nut on the right, loose screw on the left are visualized; б – unlocked and cranially migrated rod; в – erosion of the squama of the occipital bone on the right (indicated by the arrow); з – partial consolidation of the C2, C3 vertebrae fractures

сложный миопический астигматизм обоих глаз (OU) высокой степени.

**Данные КТ головного мозга и шейного отдела позвоночника.** Отмечены нестабильность металлоконструкции – полное разблокирование гайки в головке винта в С1-позвонке справа, полная краниальная миграция штанги справа из головок всех винтов с перфорацией затылочной кости в ЗЧЯ, расшатывание винта в С1-позвонке слева, консолидированные переломы позвонков С2, С3 (рис. 4).

**Второе оперативное вмешательство.** Выявленные изменения послужили основанием для выполнения срочной операции: удаление металлоконструкции и штанги из ЗЧЯ.

Провели общую анестезию – эндотрахеальный наркоз с искусственной вентиляцией легких. Положение пациента: на животе. Обработали кожу антисептиками. Продольным срединным доступом к С1–С4 длиной ок. 12 см с иссечением старого послеоперационного рубца вышли к металлоконструкции. В мягких тканях справа над головкой винта С1 визуализировали свободно лежащую гайку – стержень в головках винтов отсутствовал. Остальные гайки были закручены в головках винтов с разной степенью плотности. Гайка в головке винта С4 полностью расслаблена, в головках С2 и С3 гайки затянуты с умеренной плотностью. Провели демонтаж и удаление всех винтов (С1, С2, С3 и С4). После

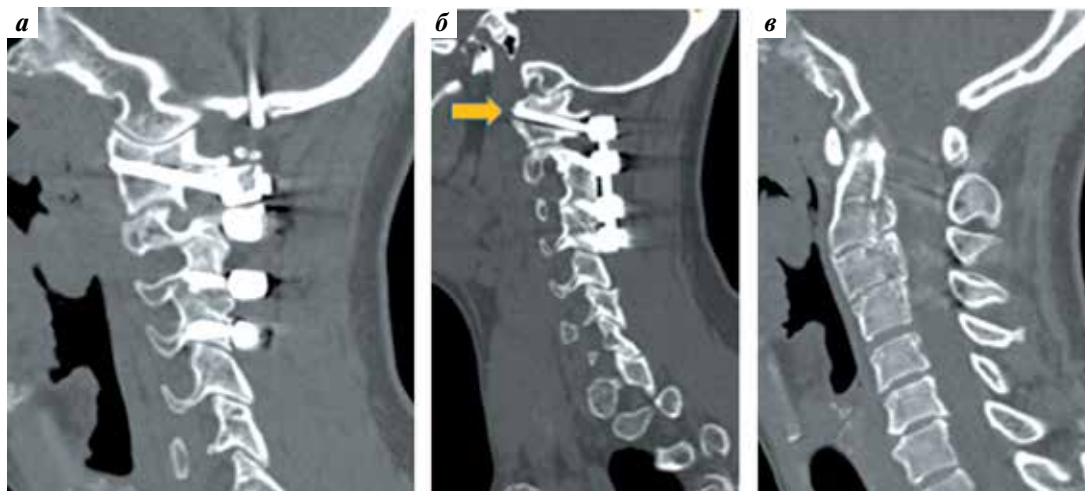


Рис. 4. КТ-изображения шейного отдела позвоночника (2022 г.): а – перфорация чешуи затылочной кости с миграцией штанги в заднюю черепную ямку (Fossa cranii posterior); б – нестабильность винта в боковой массе С1-позвонок слева за счет остеолиза; в – конкресценция тел С2- и С3-позвонок

Fig. 4. CT scan of the cervical spine (2022): a – perforation of the squama of the occipital bone with migration of the rod into the posterior cranial fossa (Fossa cranii posterior); б – instability of the screw in the lateral mass of the C1 vertebra on the left due to osteolysis; в – concretion of the C2 and C3 vertebral bodies

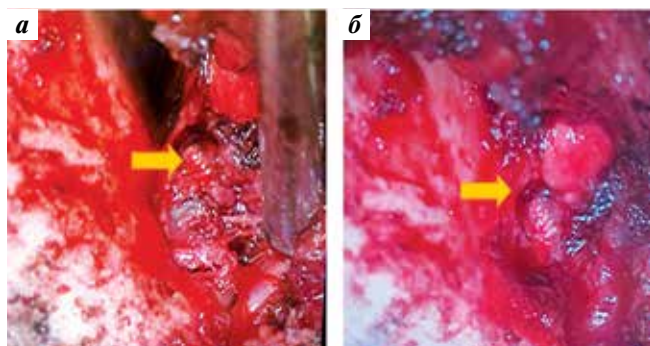


Рис. 5. Интраоперационная микроскопическая картина. Визуализируются: а – конец штанги; б – костный дефект в чешуе затылочной кости

Fig. 5. Intraoperative microscopic picture. a – end of the rod; б – bone defect in the squama of the occipital bone are visualized

рассечения мягких тканей и скелетирования ограниченного участка затылочной кости обнаружили дистальный конец балки за пределами черепа на 2–3 мм (рис. 5). Остроконечным зажимом типа «Москит» взяли стержень в захват и удалили каудально направленным движением без дополнительного расширения костного дефекта (рис. 6). Кровотечения и ликвореи не было. Область костного дефекта затылочной кости обработали воском.

Балка на левой стороне шеи была плотно фиксирована гайками в головках винтов. Гайки выкрутили, удалили штангу слева (см. рис. 6), затем выкрутили все винты. Костные отверстия в позвонках из-под всех винтов заполнили коллагеном. Окончательный гемостаз с применением местного гемостатического материала Surgicel Fibrillar. Провели послойное ушивание с активным дренированием операционной раны по Редону. Наложили повязку со спиртом. Продолжительность операции – 40 мин. Кровотеря – до 50 мл.

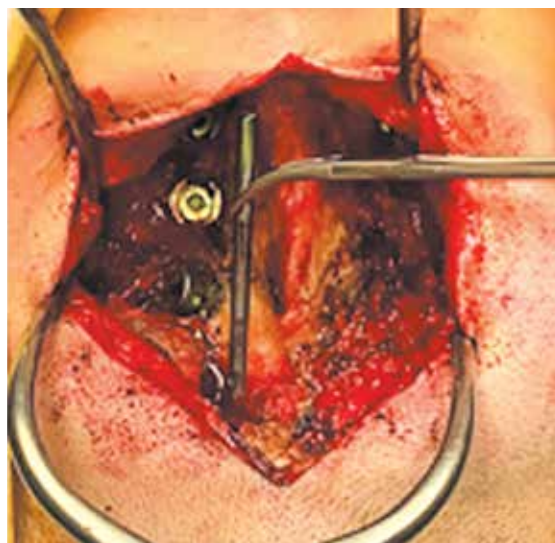


Рис. 6. Интраоперационная картина удаленной штанги

Fig. 6. Intraoperative picture of the removed rod

В послеоперационном периоде наблюдалась положительная динамика – регресс болевого синдрома, активизация пациента в 1-е сут после операции. Для оценки результатов лечения выполнена КТ головного мозга (рис. 7 в, г) и шейного отдела позвоночника (рис. 7 а, б).

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после операции, передвигается самостоятельно. Отмечен регресс тошноты и болевого синдрома. Рана зажила первичным натяжением. Контрольное обследование больного провели через 3 мес после операции: жалоб не было, пациент проходит лечение у окулиста.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным В. Kіran и соавт. (2016), осложнения, связанные с дорзальной инструментальной фиксацией

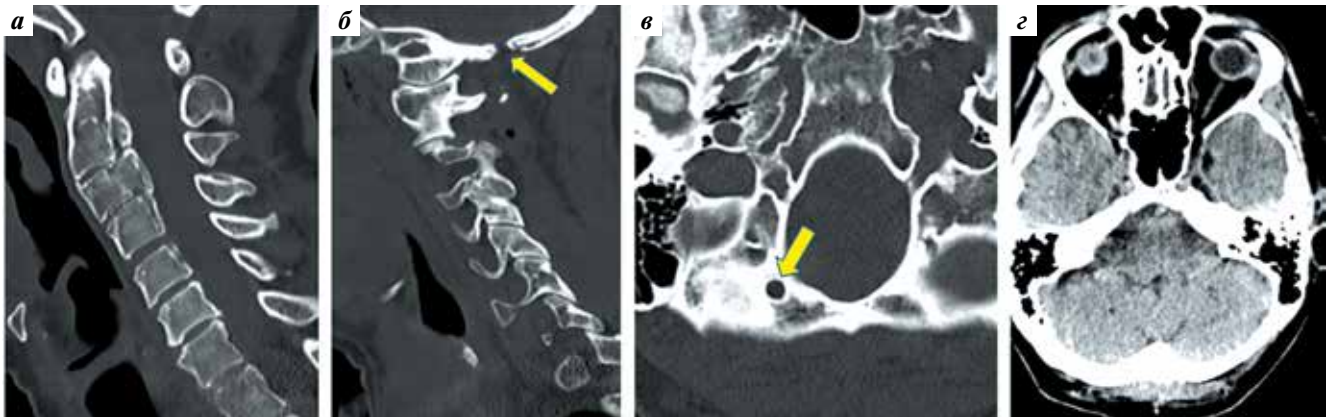


Рис. 7. Послеоперационные КТ-изображения: а, б – шейного отдела позвоночника; в, з – головы. Визуализируются: а – консолидация переломов позвонков С2, С3; б, в – костный дефект (стрелка) чешуи затылочной кости; а–з – отсутствие металлоконструкции или ее частей

Fig. 7. Postoperative CT scans: а, б – cervical spine; в, з – head. а – consolidation of fractures of the С2, С3 vertebrae is visualized; б, в – bone defect (indicated by the arrow) of the squama of the occipital bone; а–з – absence of metal hardware or its parts

шейного отдела позвоночника, делятся на две категории: анатомические и механические. Первые – повреждение спинного мозга, позвоночной артерии, а также нервных корешков. Биомеханические осложнения – расшатывание, вырывание, перелом винтов и миграция штанги [7]. Механические осложнения обычно проявляются в позднем послеоперационном периоде и составляют от 2 до 5 % [8, 9].

Анализируя данные литературы, можно констатировать, что краниальная миграция штанги в ЗЧЯ крайне редкое и грозное осложнение, которое требует срочного хирургического вмешательства. Выполняя поиск в базах данных PubMed Central и MEDLINE, нам удалось найти 6 публикаций, посвященных данной проблеме.

В исследовании [7] больному была выполнена дорзальная декомпрессивно-стабилизирующая операция по поводу оссификации задней продольной связки и миелопатического синдрома. Через 1,5 года после операции произошла миграция штанги в ЗЧЯ через большое затылочное отверстие (БЗО) с повреждением крупного сосуда мозжечка, в результате образовалась гематома, отек ствола головного мозга. Больной умер через 7 сут после удаления металлоконструкции.

Описывается миграция штанги в ЗЧЯ после фиксации С1–С2 по методике Goel–Harms (A. Goel, J. Harms) гипоплазии зубовидного отростка С2-позвонка (*Os odontoideum*) через 3 года после выполненной операции. Металлоконструкция и мигрировавшая штанга были удалены с хорошим клиническим исходом [10].

В работе [11] описан клинический случай краниальной миграции штанги в ЗЧЯ через БЗО через 4 года после фиксации С4 – С5 системой Харрингтона по поводу перелома-вывиха С4-позвонка. Металлоконструкция и мигрировавшая штанга были удалены с хорошим клиническим исходом.

Представлено наблюдение миграции стержня в ЗЧЯ через 20 мес после фиксации Goel–Harms С1–С2

по поводу перелома зубовидного отростка в статье [12]. Больной от дальнейшей операции по удалению штанги отказался.

Миграция стержня в ЗЧЯ через 15 лет после выполнения фиксации С1–С2 по Goel–Harms по поводу ревматоидного артрита описана в работе [13]. В этом случае произошло кровоизлияние в полушарие мозжечка и компрессия ствола головного мозга. Металлоконструкция и мигрировавшая штанга были удалены, выполнен окципитоспондилодез с удовлетворительным клиническим исходом.

Представляет интерес и клинический случай миграции штанги в ЗЧЯ после декомпрессивно-стабилизирующей операции на уровне С3–С6 по поводу дегенеративного стеноза. У пациента после миграции отмечались головные боли, офтальмоплегия, а также парез лицевого нерва. После удаления металлоконструкции и стержня головные боли регрессировали, однако неврологический дефицит остался на прежнем уровне без существенных изменений [14].

В нашем наблюдении, представленном в данной статье, миграция штанги в ЗЧЯ была диагностирована через 4 года после первичного хирургического вмешательства, несмотря на то что первые признаки нестабильности металлоконструкции были отмечены уже через 6 мес после вмешательства, однако пациент в тот момент от предложенной операции отказался. Как оказалось в последующем, результат первого после операции визита к врачу был закономерным и проистекал из недопонимания проблемы как со стороны пациента, так и со стороны врача, что и привело к усугублению ситуации. К счастью, перфорация черепа и миграция балки в мозжечок не вызвали у нашего пациента фатальных последствий и каких бы то ни было серьезных осложнений, однако данной проблемы можно было избежать при своевременном обоснованном вмешательстве. Имеющиеся у пациента проблемы со зрением оказались результатом самостоятельной

офтальмологической патологии, а не следствием миграции балки. Удаление инородного тела в 2022 г. предупредило развитие грубых осложнений (вплоть до возможного смертельного исхода, как показывает обзор литературы) и привело к регрессу исходной симптоматики у пациента О.

Ключевые особенности, связанные с миграцией балки в ЗЧЯ после заднего спондилосинтеза, которые были опубликованы разными авторами, были обобщены и проанализированы нашим авторским коллективом, результат представлен в табл. 1.

Возраст пациентов, основная патология и выполнение ламинэктомии не имеют связи с возникновением осложнения. Проблема диагностирована в единичных случаях у пациентов от 13 до 70 лет, которые были прооперированы по поводу различной патологии, включая повреждения позвонков, дегенеративные и прочие заболевания шейного отдела позвоночника. Ламинэктомия выполнялась только 2 из 7 пациентов. Уровень фиксации и протяженность конструкции различались. Моноосегментарная фиксация применялась у 4 пациентов, а протяженная — у 3. Краниальной точкой фиксации был С1-позвонок в 4 случаях, а в остальных 3 — субаксиальная зона (позвонки С3 и С4). Проникновение балки в полость черепа в 3 случаях происходило через БЗО, а в 4 случаях — через перфорационный дефект в чешуе затылочной кости. Во всех публикациях, кроме [11], отсутствует указание на тип имплантированной металлоконструкции и конструктивные особенности установочного инструментария. Есть основания полагать, что проблема миграции металлоконструкции или ее частей связана не с хирургической техникой во время выполнения первичной операции, а с механическими особенностями системы. На это указывают сроки развития осложнения с момента операции — от 1,5 до 15 лет (в среднем 4,2 года).

Причина миграции балки, на наш взгляд, кроется в анатомических и функциональных особенностях шейного отдела позвоночника, а также в биомеханических аспектах функционирования в условиях жесткой фиксации поврежденных сегментов. В обычных условиях, при неизменных сегментах, сгибательно-разгибательный объем движений в шейном отделе позвоночника колеблется от 10 до 25° на каждый сегмент (максимум на уровне С0–С1), а боковые наклоны от 4 до 10° (максимум на уровне С3–С4) [15]. Таким образом, шейный отдел представляет собой двухплоскостную подвижную систему с коротким рычагом (за счет малых размеров позвонков) и узлом вращения на уровне дугоотростчатых суставов.

При адекватной стабилизации дугоотростчатые суставы блокируются, резко ограничивается их подвижность. В случае дополнения задней фиксации межтеловым спондилодезом пораженные сегменты блокируются на 360°, что обеспечивает абсолютную

стабильность системы с минимальным риском развития механических осложнений. При исключительно дорзальной стабилизации и сохранении подвижности дисков — качательные движения на уровне заблокированных суставов сохраняются, что приводит к хронической повышенной нагрузке на элементы ригидной фиксирующей системы и, соответственно, повышает риск развития механических осложнений со стороны металлоконструкции, особенно в отдаленном периоде. В этих условиях при сохранении стабильности узлов фиксации (головка винта — стержень — гайка) возможно развитие одного из двух сценариев: перелом элементов металлоконструкции (балка или винт) или формирование зоны остеолита вокруг винта с его расшатыванием, что и было диагностировано нами у пациента О. в области винта С1 слева (хотя в этой области сама конструкция сохранила свою стабильность на узлах связи).

В случае спонтанного разблокирования одного из узлов фиксации возникает ситуация, которая ведет к созданию подвижной демпфирующей системы на ограниченном участке и постепенному ослаблению остальных узлов блокирования. В этой ситуации фиксирующая балка за счет разнонаправленных движений в шейном отделе позвоночника приобретает способность к продольному перемещению в головках винтов камертонного типа по принципу «салазок» в сторону разблокированной точки. Способствует этому головка полиаксиального винта. Поскольку существует лордоз шейного отдела позвоночника и возникает подвижность головок винтов, балка начинает мигрировать поэтапно по принципу «поршневого механизма» или «колоска на ладонях». Перемещение балки, как правило, однонаправленное — в краниальном направлении. Объяснение такой, казалось бы, «нелогичной» траектории можно легко понять, глядя на физиологические изгибы шейного и грудного отделов позвоночника. Переход от лордоза (в шейном отделе) в кифоз (в грудном отделе) при установленной лордозированной или прямой балке не оставляет ей возможности мигрировать в каудальном направлении. Об этом же свидетельствуют все приведенные в литературе клинические примеры.

Толчковые движения балки поршневого типа в любом случае приводят к приближению проксимального конца балки к черепу. Точка входа мигрирующей балки в полость черепа зависит, на наш взгляд, от расположения головок винтов. В случае медиального и глубинного их расположения наиболее вероятное место инвагинации — БЗО, а при более латеральном и поверхностном расположении головок винтов в черепе формируется дефект, и проникновение балки происходит через него. Чешуя затылочной кости не служит серьезным препятствием, поскольку это самая тонкая часть кости, имеющая толщину не более 3 мм, а поступательные движения балки при естественных

**Таблица 1.** Ключевые особенности, связанные с миграцией балки в заднюю черепную ямку (*F. cranii posterior*) после заднего спондилосинтеза  
**Table 1.** Key features associated with rod migration into the posterior cranial fossa (*F. cranii posterior*) after posterior spinal fusion

Характеристика Characteristic	Источник данных Data source						
	[11]	[10]	[12]	[7]	[13]	[14]	И. В. Басанкин и соавт. I. V. Basankin et al.
Возраст пациента, лет Patient age, years	18	13	23	55	70	67	25
Фиксация позвонков (Harrington) C4–C5 spurs (Harrington)	C4–C5 крючки (Harrington) C4–C5 spurs (Harrington)	C1–C2	C1–C2	C3–C6 (боковые массы) (lateral masses)	C1–C2	C3–C6 (боковые массы) (lateral masses)	C1–C2–C3–C4
Ламинэктомия Laminectomy	–	–	–	+	–	+	–
Время миграции, лет Time to migration, years	4	3	1,5	1,5	15	2	4
Механизм миграции Migration mechanism	Через БЗО Through FM	Затылочная кость Occipital bone	Затылочная кость Occipital bone	Через БЗО Through FM	Затылочная кость Occipital bone	Через БЗО Through FM	Затылочная кость Occipital bone
Заболевание Disease	Перелом C4-позвонка C4 vertebra fracture	<i>Os odontoidum</i>	Перелом C2-позвонка C2 vertebra fracture	ОЗПС OPLL	Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	Дегенеративный стеноз Degenerative stenosis	Перелом позвонков C2, C3 C2, C3 vertebra fractures
Состояние пациента после миграции Patient's condition after migration	Боль в шее, головокружение Neck pain, vertigo	Боль в шее Neck pain	Боли в затылке, головокружение Occipital pain, vertigo	Кома, тетрапарезия Coma, tetraplegia	Головные боли, тошнота, рвота Headaches, nausea, vomiting	Головные боли, парез лицевого нерва справа, офтальмоплегия справа Headaches, facial nerve paresis on the right, ophthalmoparesis on the right	Боль в шее, затылке, тошнота Neck pain, occipital pain, nausea
Внутричерепная гематома Intracranial hematoma	–	–	–	+	+	–	–
Состояние после удаления металлоконструкции Condition after hardware removal	Регресс симптоматики Regression of the symptoms	Регресс симптоматики Regression of the symptoms	Регресс симптоматики Regression of the symptoms	Летальный исход Death	Регресс симптоматики Regression of the symptoms	Регресс головных болей, сохранение пареза лицевого нерва, офтальмоплегия Headache regression, persisting facial nerve paresis, ophthalmoparesis	Регресс симптоматики Regression of the symptoms

**Примечание.** БЗО – большое затылочное отверстие; *Os odontoidum* – зубовидная кость C2-позвонка; ОЗПС – оссификация задней продольной связки; (–) – нет; (+) – да.  
**Note.** FM – foramen magnum; *Os odontoidum* – odontoid process of the C2 vertebra; OPLL – ossification of the posterior longitudinal ligament; (–) – no; (+) – yes.

сгибательно-разгибательных движениях определяют формирование перфорации черепа.

Таким образом, представленное нами клиническое наблюдение — редкий, но предсказуемый с биомеханической точки зрения случай. Данные литературы свидетельствуют, что подобная ситуация может представлять угрозу жизни пациента лишь изредка, а в большинстве случаев является контролируемым осложнением, лечение которого заканчивается благоприятным исходом. Непосредственно этап удаления мигрировавшей балки не представляет технической сложности.

### Выводы

1. Первичное хирургическое вмешательство на шейном отделе позвоночника с применением фикси-

рующей металлоконструкции должно выполняться опытным хирургом по обоснованным показаниям и с соблюдением методологии операции.

2. Для имплантации стабилизирующей системы необходимо использовать оригинальный инструментарий с отверткой для окончательного блокирования гайки, оснащенный динамометром.
3. В случае обнаружения разблокирования хотя бы одного из узлов фиксации требуется ревизионное вмешательство, направленное на перемонтаж или удаление стабилизирующей системы.
4. Принимая во внимание сроки возникновения осложнений (от 1,5 до 15 лет, в среднем 4,2 года), необходимо более длительное, до 4–5 лет, наблюдение за пациентом или удаление металлоконструкции после достижения сращения позвонков.

## Литература | References

1. Губин А.В., Бурцев А.В. Задняя фиксация краниоцервикального перехода с использованием винтовых конструкций. Хирургия позвоночника 2014;(2):42–8. DOI: 10.14531/ss2014.2.42–8  
Gubin A.V., Burtsev A.V. Posterior screw fixation of the craniofacial junction. *Hirurgiã pozvonočnika = Spine Surgery* 2014;(2):42–8. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2014.2.42-48
2. Алейник А.Я., Млявх С.Г., Боков А.Е. Транспедикулярная фиксация в шейном отделе позвоночника: обзор литературы и клинические данные. Хирургия позвоночника 2017;14(3):47–53. DOI: 10.14531/ss2017.3.47-53  
Aleynik A.Y., Mlyavkh S.G., Bokov A.E. Transpedicular screw fixation of cervical spine: literature review and clinical data. *Hirurgiã pozvonočnika = Spine Surgery* 2017;14(3):47–53. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2017.3.47-53
3. Магомедов Ш.Ш., Докиш М.Ю., Татаринцев А.П. Транспедикулярная фиксация шейного отдела позвоночника в субаксиальной зоне по методике free-hand. Хирургия позвоночника 2018;15(3):13–22. DOI: 10.14531/ss2018.3.13-22  
Magomedov S.S., Dokish M.Yu., Tatarintsev A.P. Transpedicular free-hand fixation in the subaxial cervical spine. *Hirurgiã pozvonočnika = Spine Surgery* 2018;15(3):13–22. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2018.3.13-22
4. Basankin I.V., Giulzatyan A.A., Nesterenko P.B. et al. Experience of using transpedicular osteosynthesis in traumatic spondylolisthesis of the axis. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021;13(5):47. DOI: 10.17691/stm2021.13.5.06
5. Норкин И.А., Чехонацкий А.А., Нинель В.Г., Островский В.В. Лечение перелома шейного отдела позвоночника при болезни Бехтерева. Хирургия позвоночника 2007;(2):23–5. DOI: 10.14531/ss2007.2.23-25  
Norkin I.A., Chekhonatsky A.A., Ninel V.G., Ostrovsky V.V. Treatment of cervical spine fracture in a patient with Bekhterev's disease. *Hirurgiã pozvonočnika = Spine Surgery* 2007;(2):23–5. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2007.2.23-25
6. Badiee R.K., Mayer R., Pennicooke B. et al. Complications following posterior cervical decompression and fusion: a review of incidence, risk factors, and prevention strategies. *J Spine Surg* 2020;6(1):323–3. DOI: 10.21037/jss.2019.11.01
7. Kiran B., Sharma A., Prashant G., Parekh A. A case report of rod migration into cerebellum through foramen magnum after lateral mass fixation of cervical spine. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158(4):741–4. DOI: 10.1007/s00701-015-2693-0
8. Deen H.G., Nottmeier E.W., Reimer R. Early complications of posterior rod-screw fixation of the cervical and upper thoracic spine. *Neurosurgery* 2006;59(5):1062–7. DOI: 10.1227/01.NEU.0000245592.54204.D0
9. Dogan S., Gundogdu E.B., Taşkapılıoğlu M.Ö., Karaoglu A. Rod migration to the thoracic subarachnoid space after C1–C2 instrumentation: A case report and literature review. *Orthop Surg* 2017;9(1):129–32. DOI: 10.1111/os.12317
10. Plant J.G., Ruff S.J. Migration of rod through skull, into brain following C1–C2 instrumental fusion for os odontoideum: A case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(3):E90–2. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181ba03b3
11. Yablon I.G., Cowan S., Mortara R. The migration of a Harrington rod after cervical fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993;18(3):356–8. DOI: 10.1097/00007632-199303000-00009
12. Chun H.J., Bak K.H., Kang T.H., Yi H.J. Rod migration into the *fossa posterior* after Harms operation: Case report and review of literatures. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47(3):221–3. DOI: 10.3340/jkns.2010.47.3.221
13. Mahtabfar A., Mazza J., Franco D. et al. Cranial settling causing intracranial hemorrhage through violation of the skull base by cervical spine instrumentation. *World Neurosurg* 2021;145:178–82. DOI: 10.1016/j.wneu.2020
14. Ezzat A.A., Salah A.M. Rod migration through foramen magnum into *fossa posterior* after cervical spine lateral mass fixation: A case report and literature review. *Surg Neurol Int* 2022;13:514. DOI: 10.25259/SNI\_866\_2022
15. Panjabi M.M., White A.A. 3rd. Basic biomechanics of the spine. *Neurosurgery* 1980;7(1):76–93. DOI: 10.1227/00006123-198007000-00014

### Вклад авторов

И.В. Басанкин: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи;

В.А. Порханов: разработка концепции исследования;

А.А. Польшатян: сбор и обработка материала, написание статьи, анализ данных, статистическая обработка данных;

П.Б. Нестеренко: сбор и обработка материала, написание статьи;

Э.Р. Хуршудян, И.Е. Грицаев, К.К. Тахмазян, С.Б. Малахов: анализ данных;

М.И. Томина: сбор и обработка материала.

**Authors' contributions**

I.V. Basankin: development of the concept and design of the study, scientific editing of the article;  
V.A. Porkhanov: development of the concept of the study;  
A.A. Gulzatyán: collection and processing of material, writing of the article, data analysis, statistical processing of data;  
P.B. Nesterenko: collection and processing of material, writing of the article;  
E.R. Khurshudyan, I.E. Gritsaev, K.K. Takhmazyan, S.B. Malakhov: data analysis;  
M.I. Tomina: collection and processing of material.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.В. Басанкин / I.V. Basankin: <https://orcid.org/0000-0003-3549-0794>  
В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>  
А.А. Гюльзатян / A.A. Gulzatyán: <https://orcid.org/0000-0003-1260-4007>  
П.Б. Нестеренко / P.B. Nesterenko: <https://orcid.org/0000-0003-3307-0374>  
Э.Р. Хуршудян / E.R. Khurshudyan: <https://orcid.org/0009-0000-8562-7643>  
М. И. Томина / M.I. Tomina: <https://orcid.org/0000-0001-9388-5220>  
И.Е. Грицаев / I.E. Gritsaev: <https://orcid.org/0000-0001-7854-7741>  
К.К. Тахмазян / K.K. Takhmazyan: <https://orcid.org/0000-0002-4496-2709>  
С.Б. Малахов / S.B. Malakhov: <https://orcid.org/0000-0001-5419-42089>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работы выполнялись без внешнего финансирования.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

**Статья поступила:** 22.03.2024. **Принята к публикации:** 19.11.2024. **Опубликована онлайн:** 11.06.2025.

**Article submitted:** 22.03.2024. **Accepted for publication:** 19.11.2024. **Published online:** 11.06.2025.

**Surgicel®** – стерильный местный рассасывающийся гемостатический монокомпонентный материал на основе окисленной регенерированной целлюлозы, выполненный из древесного сырья, что позволяет сохранять достаточную прочность и структуру материала после соприкосновения с кровью для возможного репозиционирования продукта.

**Surgicel® Fibrillar** представлен в виде многослойной волокнистой структуры, позволяющей моделировать размер и форму фрагмента, а также расслаивать материал не менее, чем на 6 слоев для достижения гемостаза на больших поверхностях.

Содержание карбоксильных групп в гемостатических материалах **Surgicel®** составляет 18–21 % от массы, что гарантирует биоабсорбируемые и бактерицидные свойства материала.

При контакте материала с кровью создается кислая среда, при которой подавляется рост и развитие основных возбудителей раневой инфекции (являющимися нейтрофилами, согласно классификации микроорганизмов, основанной на кислотности среды). Исчерпывающий список штаммов патогенов подтвержден доказанным бактерицидным эффектом и приведен в инструкции к медицинскому изделию. Среда с pH < 4 является непригодной для существования большинства бактерий, материал с таким уровнем pH эффективен против большого количества видов бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы.

После насыщения гемостатического материала **Surgicel®** кровью он разбухает, превращаясь в коричневатую или черную желатинообразную массу, способствующую образованию тромба. Материал **Surgicel®** рассасывается в течение 7–14 дней с минимальной тканевой реакцией.

**Surgicel®** предназначен для остановки капиллярных, венозных и слабых артериальных кровотечений во многих областях хирургии, в частности, в нейрохирургии, особенно при оперативных вмешательствах на головном мозге.

\*Фибриллар.

Информация для медицинских специалистов.

Изделия, упомянутые в данных материалах, зарегистрированы на территории РФ согласно действующему законодательству.  
РУ № ФСЗ 2011/10822.

TV-ART-08087 ver.1.0

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-130-141>

# Современные принципы оказания помощи при боевых повреждениях периферических нервов

Контакты:  
Алексей Иванович  
Гайворонский  
[don-gaivoronsky@ya.ru](mailto:don-gaivoronsky@ya.ru)

А. И. Гайворонский<sup>1</sup>, Д. В. Свистов<sup>1</sup>, И. Н. Исенгалиев<sup>2</sup>, Д. М. Исаев<sup>1</sup>, С. В. Коломенцев<sup>1</sup>,  
Л. И. Чуриков<sup>1</sup>, Д. А. Аверьянов<sup>1</sup>, Э. Ю. Малецкий<sup>1</sup>, К. А. Абакина<sup>1</sup>, М. А. Приймак<sup>1</sup>,  
Ш. Х. Гизатуллин<sup>2</sup>, Б. В. Ким-Скалийчук<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105094 Москва, Госпитальная пл., 3

На кафедре нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова разработана и внедрена новая концепция оказания помощи раненым с повреждениями периферических нервов.

В годы предыдущих военных конфликтов стандартной была выжидательная тактика лечения таких пострадавших. Реконструктивные вмешательства на нервах выполнялись не ранее 3–6 мес после ранения. Это обосновывалось тем, что нарушение функции нерва зачастую связано с контузионным механизмом (по типу невропраксии или аксонотмезиса) и восстановление проводимости могло произойти без операции.

За последнее десятилетие в Военно-медицинской академии активно развиваются такие методы нейровизуализации, как магнитно-резонансная нейрография и ультразвуковое исследование периферических нервов. Их применение (сразу по достижении заживления операционной раны после первичной хирургической обработки, а для магнитно-резонансной нейрографии – после удаления металлических инородных тел) в дополнение к не всегда информативной на ранних этапах, но традиционно используемой электронейромиографии позволяет подтвердить или исключить полный анатомический перерыв нервного ствола и определить патоморфологическую форму его повреждения. При сохранении морфологической целостности нерва раненому назначается консервативная (нейротрофическая, обезболивающая) терапия. При наличии патоморфологических изменений реконструктивные оперативные вмешательства на периферических нервах теперь проводятся в ранние сроки (3–6 нед) после ранения. Чем раньше будет выполнено реконструктивное вмешательство на нерве, тем с большей вероятностью и быстрее восстановится его функция.

Важнейшим элементом новой концепции оказания помощи раненым с повреждениями периферических нервов является тесное взаимодействие между нейрохирургами и неврологами, обеспечивающее преемственность оказания помощи на всех этапах лечения. Во-первых, это позволяет своевременно выявлять больных с клиническими признаками поражения периферической нервной системы в потоке поступающих пациентов хирургического профиля. Во-вторых, доказало свою эффективность в лечении невропатического болевого синдрома у данной категории пациентов на этапе до и после нейрохирургического вмешательства. В-третьих, за ранним выполнением реконструктивного вмешательства следует раннее восстановительное лечение под наблюдением врача-невролога.

**Ключевые слова:** боевая травма, повреждение нервов, шов нерва, ультразвуковое исследование нервов, огнестрельное ранение, невропатический болевой синдром, аутоневральная пластика, электронейромиография, магнитно-резонансная нейрография

**Для цитирования:** Гайворонский А. И., Свистов Д. В., Исенгалиев И. Н. и др. Современные принципы оказания помощи при боевых повреждениях периферических нервов. Нейрохирургия 2025;27(2):130–41.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-130-141>

## Modern principles of medical treatment for combat injuries of peripheral nerves

A. I. Gaivoronsky<sup>1</sup>, D. V. Svistov<sup>1</sup>, I. N. Isengaliev<sup>2</sup>, D. M. Isaev<sup>1</sup>, S. V. Kolomentsev<sup>1</sup>, L. I. Churikov<sup>1</sup>, D. A. Averyanov<sup>1</sup>, E. Yu. Maletsky<sup>1</sup>,  
K. A. Abakina<sup>1</sup>, M. A. Priymak<sup>1</sup>, Sh. H. Gizatullin<sup>2</sup>, B. V. Kim-Skaliychuk<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>The Main Military Clinical Hospital Named after N. N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia

Contacts: Aleksey Ivanovich Gaivoronsky [don-gaivoronsky@ya.ru](mailto:don-gaivoronsky@ya.ru)

The Department of Neurosurgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy has developed and implemented a new concept for providing assistance to the wounded with injuries to peripheral nerves.

During previous military conflicts, wait-and-see tactics for treating such victims were standard. Reconstructive interventions on nerves were performed no earlier than 3–6 months after injury. This was justified by the fact that impaired nerve function is often associated with a contusion mechanism and restoration of conductivity could occur without surgery.

In recent years, neuroimaging methods such as magnetic resonance neurography and ultrasound examination of peripheral nerves have been actively developed at the Military Medical Academy. Their use (immediately upon achieving healing of the surgical wound after primary surgical treatment, and for magnetic resonance neurography – after removal of metal foreign bodies), in addition to electroneuromyography, which is not always informative in the early stages, but traditionally used, makes it possible to confirm or exclude a complete anatomical break of the nerve trunk and determine the pathomorphological form of its damage. While maintaining the morphological integrity of the nerve, the wounded person is prescribed adequate conservative (neurotrophic, analgesic) therapy. In the presence of pathomorphological changes, reconstructive surgical interventions on peripheral nerves are now carried out in the early stages after injury (3–6 weeks). The sooner reconstructive intervention on the nerve is performed, the greater the likelihood and the faster its function will be restored.

The most important element of the new concept of providing care to patients with peripheral nerve injuries is close interaction between neurosurgeons and neurologists, ensuring continuity of care at all stages of treatment. Firstly, it made it possible to timely identify patients with clinical signs of damage to the peripheral nervous system in the flow of incoming surgical patients. Secondly, it has proven its effectiveness in the treatment of neuropathic pain syndrome in this category of patients at the stage before and after neurosurgical intervention. Thirdly, early reconstructive intervention is followed by early restorative treatment under the supervision of a neurologist.

**Keywords:** combat trauma, nerve injury, nerve suture, nerve ultrasound, gunshot wounds, neuropathic pain syndrome, autoneural plasty, electroneuromyography, magnetic resonance neurography

**For citation:** Gaivoronsky A.I., Svistov D.V., Isengaliev I.N. et al. Modern principles of medical treatment for combat injuries of peripheral nerves. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):130–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-130-141>

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день огнестрельные ранения периферических нервов представляют собой сложную проблему, сопровождающуюся высокой частотой инвалидизации, которая достигает 10 % среди всех раненых с боевой хирургической травмой. Эта категория пострадавших составляет примерно 1/3 от санитарных потерь нейрохирургического профиля, при этом в современных локальных вооруженных конфликтах число раненых нейрохирургического профиля иногда достигает трети от всех санитарных потерь.

В годы Первой мировой войны повреждения нервов были отмечены у 1,2–4 % пострадавших. Столь небольшая встречаемость этого вида травмы объясняется низким качеством диагностики в самом начале XX в. В период Великой Отечественной войны повреждения нервов встречались у 4–13 % раненых в зависимости от фронта и вида боевой деятельности. Во время войны в Афганистане (1979–1989) этот показатель колебался в пределах 3,7–9,8 %. В локальных вооруженных конфликтах на Северном Кавказе частота повреждений периферических нервов достигала 11–12 % [1–3]. В условиях ведения боевых действий огнестрельные ранения конечностей с повреждением нервов преобладают над остальными формами травм. В половине случаев они происходят одновременно с переломами костей, в 10–25 % – с ранениями сосудов конечностей [4, 5]. По данным А.В. Гончарова,

в 4 вооруженных конфликтах, в которых участвовала наша страна с 1979 по 2008 г., повреждения конечностей наблюдались примерно у половины раненых. При этом огнестрельные пулевые и осколочные ранения в качестве причины повреждения совокупно составляли 80–85 % [6]. Несколько другое соотношение причин отмечается нами в последнее время: 1-е место делят между собой огнестрельные осколочные и минно-взрывные ранения. Далее следуют пулевые ранения, боевые и минно-взрывные травмы.

По материалам Великой Отечественной войны, наиболее часто травмируются лучевой нерв (15,6 % всех повреждений нервных стволов), седалищный (14,9 %), локтевой (10,7 %), малоберцовый (9,4 %) и срединный (8,2 %) нервы [7]. По данным Е.Д. Алексева, в локальных вооруженных конфликтах конца XX – начала XXI в. частота повреждений различных нервов была следующей: седалищный нерв – 25,8 %, лучевой – 24,7 %, плечевое сплетение – 20,6 %, локтевой нерв – 15,5 %, срединный – 16,5 %, малоберцовый – 7,2 %, большеберцовый – 3,1 %, бедренный – 1 % [1].

С момента начала специальной военной операции на Украине было установлено, что наиболее часто повреждались локтевой и лучевой нервы (примерно по 20 %), далее – срединный (17,2 %), седалищный и малоберцовый (примерно по 13 %), большеберцовый (7 %) нервы, плечевое сплетение (6,3 %), мышечно-кожный (2,5 %), бедренный (1 %) нервы. Таким образом,

на нервы верхних конечностей приходится 66 % травм, что примерно соответствует соотношению, характерному для мирного времени.

**Цель исследования** — на основе достижений последнего десятилетия в диагностике и лечении травматических невропатий сформулировать принципы оказания помощи раненым с боевыми травмами нервов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены раненые (99 % — мужчины) с боевыми повреждениями периферических нервов, получавшие лечение в нейрохирургических и неврологических отделениях Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Возраст пострадавших варьировал от 18 до 65 лет. Применялись следующие инструментальные методы исследования: электронейромиография (ЭНМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), рентгенография.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Специальная военная операция потребовала разработки и внедрения новой концепции оказания помощи раненым с повреждениями периферических нервов. Стандартной тактикой лечения таких пострадавших в годы предыдущих военных конфликтов была выжидательная. Реконструктивные вмешательства на нервах выполнялись в сроки не ранее 3–6 мес после травмы по факту отсутствия регресса симптоматики после заживления ран. Это обосновывалось тем, что нарушение функции нерва после ранения зачастую обусловлено контузионным механизмом и восстановление его работоспособности могло произойти без операции. Такой подход имеет ряд недостатков:

- Упускается время для реконструкции ствола нерва и, как следствие, достигаются худшие функциональные результаты вследствие атрофии иннервируемых мышц, развития контрактур и т. д.
- Удлиняется восстановительный период лечения, что имеет социально-экономические последствия, а в военное время, когда основная задача медицинской службы заключается в скорейшем возвращении военнослужащего в строй, данная категория пациентов нередко относится к безвозвратным санитарным потерям.
- Ранняя реконструкция нерва предотвращает вовлечение его в рубцовый процесс, что создает более благоприятные условия для восстановления.
- Проведение невролиза, удаление инородных тел из нервного ствола способствуют профилактике развития кортикализации болевого синдрома, формирования внутривольных невром.

Таким образом, при поступлении раненого большое значение имеет верификация характера ранения

нервного ствола с применением доступных методов диагностических исследований. Новая концепция включает изменение принципов диагностики, выбора лечебной тактики и послеоперационного ведения раненых. Современные принципы диагностики, оперативного и консервативного лечения, эвакуации пострадавших с боевой травмой периферической нервной системы внедряются во всех госпиталях Минобороны России под методическим руководством специалистов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

#### ДИАГНОСТИКА

В соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и хирургическому лечению повреждений и заболеваний периферической нервной системы» в качестве стандарта диагностики указано следующее: «Диагноз поражения периферической нервной системы ставится в первую очередь на основании клинических данных. Дополнительные исследования (ЭНМГ, УЗИ, МРТ, КТ) только уточняют степень поражения и его локализацию» [8].

Электронейромиография должна рассматриваться в качестве «золотого стандарта» в диагностике боевых повреждений периферических нервов. Однако ее выполнение в первые 2 нед с момента ранения в большинстве случаев неинформативно. В рекомендациях врач-невролог должен отметить срок выполнения этого исследования — через 14 сут, либо по заживлению огнестрельной раны. Причинами отсроченного проведения исследования являются недостоверность данных ЭНМГ в первые недели после повреждения нерва ввиду продолжающихся явлений валлеровской дегенерации [9]; наличие повязок на огнестрельной ране, препятствующих установке электродов; усиление интенсивности болевого синдрома, особенно при выполнении игольчатой ЭНМГ.

Основываясь на имеющемся массиве клинических наблюдений пациентов с боевыми повреждениями периферических нервов, контрольная ЭНМГ после оперативного вмешательства неинформативна в первые 6–9 мес после реконструкции. Несмотря на видимую положительную динамику, восстановление чувствительности, появление силы мышц, иннервируемых пораженным нервом, расширяющейся зоны положительного симптома Тиннеля, ЭНМГ в первые месяцы демонстрирует неудовлетворительный результат. Отсутствие клинической положительной динамики и признаков восстановления проведения нервных импульсов по данным ЭНМГ через 9 мес после реконструкции может служить показанием для повторного оперативного вмешательства на нервном стволе.

За последнее десятилетие в Военно-медицинской академии активно стали применять такие нейровизуализационные методы диагностики, как магнитно-

резонансная нейрография (МР-нейрография) и УЗИ периферических нервов конечностей.

Применение МРТ у пострадавших с травмами плечевого и пояснично-крестцового сплетений в клинико-диагностическом комплексе позволяет оценить уровень, степень и протяженность анатомических изменений в нервных стволах, а также выраженность фиброза тканей. Однако результаты МРТ, объективируя факт повреждения нерва, не позволяют сделать заключение об обратимости поражения нервных волокон. К преимуществам МРТ следует отнести неинвазивность исследования и отсутствие лучевой нагрузки; противопоказанием является наличие у пострадавших металлических конструкций и инородных тел. К ограничениям применения МРТ следует отнести незначительное различие при визуализации между стволом нерва и окружающими тканями, что затрудняет интерпретацию результатов. Также при МРТ внутривольные патологические изменения нерва крайне трудно дифференцировать с точки зрения дальнейших процессов регенерации и определения тактики лечения. Для лучшей визуализации повреждений периферических нервов конечностей необходимо использовать томографы с индукцией магнитного поля 3 Тл, которые на сегодняшний день все еще не имеют широкого распространения [10–17].

За время проведения специальной военной операции МР-нейрография нашла свое применение у ограниченного числа раненых с повреждениями периферических нервов, не превышающего 7 % от общего количества, так как у большинства из них имелись металлические инородные тела. При этом более чем в половине случаев отсутствовали клинические показания для их удаления (расположение в непосредственной близости от крупных сосудов, гнойный процесс в области инородного тела и др.). Трех пациентам, которым выполнение МР-нейрографии было абсолютно показано как альтернатива ревизионной эксплоративной операции, единичные инородные тела предварительно удалялись в связи с необходимостью проведения данного метода диагностики.

Несмотря на вышеперечисленные обстоятельства, следует отметить чрезвычайную пользу МР-нейрографии в диагностике повреждений плечевого (особенно тракционного) и пояснично-крестцового сплетений, крупных нервов нижних конечностей в области таза. В 55 % случаев ее выполнение позволило воздержаться от травматичной ревизии в раннем периоде травмы нерва. У всех пациентов при наличии ЭНМГ-картины полного электрофизиологического блока проведения было отмечено отсутствие грубых патоморфологических изменений (за исключением небольшого локального отека нервного ствола). Изучение катамнеза первых обследованных подтвердило правильность выбранной выжидательной тактики — у всех была отмечена положительная динамика, у некоторых —

вплоть до полного восстановления функции конечности. При этом подтверждение грубого тракционного повреждения плечевого сплетения (особенно в сочетании с отрывом корешков от спинного мозга) или анатомический перерыв крупных нервов в области таза позволяет определить показания к ранним оперативным вмешательствам: невротизации либо реконструкции.

Ультразвуковая диагностика при травмах нервов — простой и доступный метод визуализации, который может выявить анатомическую целостность нервного ствола и предотвратить выполнение ревизионной операции. Чувствительность и специфичность этого метода в выявлении повреждений периферических нервов составляют 93,6 и 68,2 % соответственно. Точность УЗИ достигает 86,4 % при уровне ложноотрицательных и ложноположительных ответов 6,4 и 31,8 % соответственно. Таким образом, общая информативность этого метода в выявлении повреждений периферических нервов конечностей, составляющая более 85 %, позволяет рассматривать его в качестве ведущего, способного визуализировать характер повреждения. УЗИ достоверно выявляет различные формы повреждений периферических нервов конечностей: полный или частичный анатомический перерыв, грубые внутривольные изменения при тракционном характере травмы, внутривольные гематомы, сдавление нервного ствола инородными телами, пластинами для остеосинтеза, рубцами. Наибольшая диагностическая эффективность УЗИ с точностью 88,3 % определяется при полном анатомическом перерыве нервного ствола. Этот метод также эффективен при контроле процесса консервативного лечения повреждений периферических нервов конечностей. В послеоперационном периоде УЗИ позволяет выявить как ранние, так и поздние осложнения оперативных вмешательств на нервах [10, 18, 19].

При боевых повреждениях нервов УЗИ выполняют сразу после заживления огнестрельной раны (на 5–7-е сутки после наложения вторичных швов). Как правило, при отсутствии массивного разрушения мягких тканей или установленных аппаратов внешней фиксации это соответствует 14–21 сут нахождения пациента в хирургическом стационаре. Исключением является наличие выраженной невропатической боли в проекции зоны иннервации скомпрометированным нервным стволом, не поддающейся купированию консервативными методами лечения.

Оптимальным организационным вариантом мы считаем проведение данного исследования одновременно 2 специалистами: врачом ультразвуковой диагностики (специалистом, прошедшим обучение по УЗИ периферических нервов) и нейрохирургом.

При массовом поступлении раненых в стационар целесообразно установить фиксированные дни недели и время проведения подобного скринингового

исследования. С учетом объема поступающего потока в нашей клинике достаточным было назначение 2 дней в неделю по 2–2,5 ч. Опытным путем установлено, что за это время диагностическая бригада может провести обследование 10–15 раненых соответствующего профиля.

Рентгенография и КТ конечности выполняются сразу после поступления раненого в хирургический стационар. Оба исследования необходимы для определения показаний к этапному остеосинтезу. В диагностике повреждений периферических нервов рентгенологические методы имеют вторичное значение, за исключением случаев поиска инородных тел, внедренных в нервный ствол или компримирующих его.

#### ОКАЗАНИЕ ПОМОЩИ НА ЭТАПАХ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ

На первичных этапах медицинской эвакуации диагностика осуществляется исключительно на основе оценки клинической картины повреждения нерва. Оперативные вмешательства на нерве до этапа специализированной помощи не выполняются, за редкими исключениями, которые описаны ниже. Оптимальные условия для лечения пострадавших с повреждениями периферических нервов конечностей создаются в специализированном стационаре, оснащенном аппаратурой для инструментальной диагностики, соответствующим хирургическим инструментарием, имеющем в своем составе специалистов, способных проводить точную диагностику степени и вида повреждения нервного ствола и владеющих техникой реконструктивной микрохирургии. Попытки проводить восстановительные операции на нервах в неспециализированных стационарах (травматологических, общехирургических, на этапе оказания квалифицированной хирургической помощи) чреваты большим количеством врачебных ошибок и существенным ухудшением исходов лечения.

Первая и доврачебная помощь заключается в остановке кровотечения, наложении повязки на рану, обеспечении транспортной иммобилизации поврежденной конечности, обезболивании с помощью анальгетиков.

Первая врачебная помощь оказывается по общим правилам для раненых в конечность: контроль раневого жгута, проводниковая или футлярная новокаиновая блокада, введение антибиотиков, столбнячного анатоксина, контроль наложенной на рану повязки, транспортная иммобилизация конечности.

После оказания первой врачебной помощи раненых эвакуируют для оказания квалифицированной помощи, которая осуществляется по неотложным, а при задержке эвакуации – и срочным показаниям. Поскольку около 25 % ранений периферических нервов сопровождаются повреждением длинных трубчатых костей, а в 15 % – повреждением крупных сосудов, значительная часть раненых с нарушением функции

периферических нервов подлежат оперативному вмешательству по поводу доминирующего повреждения – кровотечения и/или перелома [20].

Первичная хирургическая обработка выполняется по общим принципам для раненых в конечность. В ходе нее не следует заниматься препарированием тканей с целью отыскать концы поврежденного нерва или убедиться в его целостности. Если в ходе операции на сосудах обнаруживается поврежденный/пересеченный нерв, то центральный и периферический его концы по возможности сближаются и укладываются в «свежем» мышечном ложе. Нет никаких оснований для оставления на концах нерва каких-либо меток (цветных нитей). В случае обнаружения центрального и периферического концов поврежденного нерва хирург может наложить наводящий эпинеуральный шов (3–4 узловых шва монофиламентной нитью диаметром 4/0–5/0). Целью такой процедуры являются сближение концов поврежденного ствола и профилактика формирования большого диастаза. Если сопоставить концы поврежденного нерва невозможно, то их укладывают и прикрывают снаружи мягкими тканями (мышцей, подкожно-жировой клетчаткой).

В случае массивного разрушения мягких тканей, например при минно-взрывном ранении, при выявлении нервного ствола, лежащего на поверхности раны, его укрывают лоскутом из жировой или мышечной ткани. Это необходимо для того, чтобы в дальнейшем на поверхности нервного ствола не формировались грануляции.

Операция первичной хирургической обработки завершается по общим правилам. Конечность иммобилизуют в положении, уменьшающем натяжение поврежденного нервного ствола. Факт обнаружения в ране поврежденного нерва и (или) наложения ситуационного шва должен быть обязательно отражен в медицинской документации.

Все раненые с повреждениями нервов, диагностированными на этапе оказания квалифицированной помощи, подлежат дальнейшей эвакуации на этап специализированной помощи для определения показаний к отсроченным реконструктивным операциям.

Вышеуказанные постулаты оказания помощи раненым с повреждениями нервов на первичных этапах медицинской эвакуации сформулированы и описаны еще нашими великими Учителями: К.А. Григоровичем, Б.А. Самопкиным, А.Н. Соломиным, Е.И. Усановым, Ф.С. Говенько, Е.Д. Алексеевым [1, 4, 5, 21–23]. С небольшими изменениями они были ретранслированы в новейшие указания и руководства по военно-полевой хирургии [24].

#### ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА И ЛОГИСТИЧЕСКИЕ ПОТОКИ НА ЭТАПЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ

После проведения ранней первичной диагностики можно выделить несколько групп раненых.



(за исключением случаев сгибания в лучезапястном суставе). Для верхней конечности достаточным оказалось ношение косынки с дополнительной фиксацией лучезапястного сустава бинтом к шее в виде восьмерки. Для нижней конечности (при шве седалищного, большеберцового, общего малоберцового нервов) применялись ортезы.

Примеры нетипичных вариантов выполнения оперативного пособия следует привести в отдельных статьях, посвященных эксклюзивным клиническим случаям. Авторы считают перспективной технологию, активно применяемую в Нейрохирургическом центре Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко и 413-м Военном госпитале в Волгограде: одномоментную реконструкцию нервного ствола и сухожильно-мышечную транспозицию при тяжелых повреждениях [29–31]. Такой подход обеспечивает замену утраченных функций во время регенерации нерва, тем самым способствуя профилактике развития контрактуры, и позволяет избегать длительной внешней иммобилизации. В случае отсутствия клинко-электрофизиологической реиннервации мышц сухожильно-мышечная транспозиция компенсирует их функцию в достаточном объеме, являясь в некоторой степени «страховкой» при развитии необратимых изменений.

Всем пациентам 2-й группы с повреждением крупных нервов нижних конечностей осуществлялась профилактика тромбоэмболических осложнений в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами [32]. У 1 пациента по результатам УЗ-доплерографии во время предоперационной диагностики был выявлен флотирующий тромб подколенной вены, что потребовало установки кава-фильтра и отложило реконструктивную операцию на 2 мес. Еще 2 пациента с диагностированными тромбозами вен нижних конечностей были переведены на лечебные дозы антикоагулянтов и прооперированы через 1 мес после восстановления проходимости венозных коллекторов.

Инфекция области хирургического вмешательства отмечена в 2,3 % случаев, что не превышает описанную частоту развития этого осложнения при «чистых» (1,5–6,9 %) и «условно чистых» (7,8–11,7 %) ранах [33]. С гнойными осложнениями удалось справиться условно консервативными методами лечения без выполнения радикальной санирующей операции. Примерно у 3 % раненых, как правило, после вмешательств на нижней конечности диагностировалась послеоперационная серома. Во всех случаях с этим осложнением удавалось справиться в короткие сроки консервативными методами. В 2 % случаев через 1–2 дня после выполненного реконструктивного оперативного вмешательства была диагностирована послеоперационная гематома большого объема. Таким пациентам выполнялось повторное оперативное вмешательство по ее эвакуации. Во всех случаях визуализировано диффуз-

ное истечение крови из рубцовой ткани, окружающей нерв. Достаточно высокую частоту встречаемости этого осложнения при операциях, выполненных в ранние сроки, мы связываем с незавершением процесса ангиогенеза и формирования полноценных стенок сосудов в развивающейся рубцовой ткани, проведением профилактики тромбоэмболических осложнений с использованием низкомолекулярных гепаринов. У 3 пациентов в сроки от 1 до 15 дней после вмешательства был диагностирован разрыв эпинеурального шва. Во всех случаях это встречалось на нервах нижних конечностей (у 2 больных – на седалищном, у 1 – на общем малоберцовом) и связано с самостоятельным снятием ортеза больным в нарушение рекомендаций. Подтверждение факта разрыва шва осуществлялось по данным контрольного УЗИ нерва. Все 3 пациента были реоперированы с выполнением аутопластики.

На 5–10-е сутки после оперативного вмешательства больным с микрохирургическим эпинеуральным швом проводилось контрольное УЗИ. Целесообразность его выполнения в течение 1-го месяца после операции у пациентов с невролизом и аутопластикой нам представляется сомнительной, за исключением случаев диагностики гематом.

Консервативная восстановительная терапия началась с 1-х суток после операции еще в нейрохирургическом стационаре (гипербарическая оксигенация, витаминотерапия, ингибиторы холинэстеразы). При отсутствии осложнений на 3–10-е сутки после операции раненые переводились в неврологическое отделение, где сразу начинались мероприятия ранней реабилитации, консервативная (нейротрофическая и обезболивающая) терапия, представление на военно-врачебную экспертизу. Важной составляющей был ранний перевод прооперированных пациентов в неврологическое отделение в максимально допустимые по хирургическим показаниям сроки, что способствует раннему началу восстановительного лечения под наблюдением врача-невролога. Такая логистика позволила сократить время пребывания раненого с травматической невропатией в нейрохирургическом стационаре до 14 сут – показатель, недостижимый за годы предыдущих военных конфликтов и в мирное время [11, 17]. Более того, продолжительность госпитализации в нейрохирургическом отделении могла бы быть еще меньше. Плановые оперативные вмешательства (а хирургия нервов практически всегда выполняется планово) часто откладывались или переносились в связи с массовым поступлением раненых, нуждающихся в оказании экстренной или неотложной помощи.

Контрольное обследование с выполнением УЗИ нерва назначается всем пострадавшим 2-й группы через 6–9 мес после выписки из стационара.

3. Немногочисленная, но самая сложная для курации группа – раненые с некупируемым невропатическим болевым синдромом.

К этой группе относили пострадавших с интенсивностью невропатического болевого синдрома 7–10 баллов по цифровой рейтинговой шкале (Numeric Pain Scale, NPS-11), имеющих резистентность к традиционным схемам консервативного лечения и которым требовалось регулярное применение наркотических анальгетиков [34]. Сюда же можно отнести раненых с ампутированными конечностями и некупируемыми фантомными болями. При лечении пациентов этой группы применялся комплексный подход с привлечением не только неврологов и нейрохирургов, но и анестезиологов. Их доля в общем потоке пациентов с невропатиями (и плексопатиями) составила примерно 8 %. По пораженным нервам 2/3 пришлось на седалищный нерв (как правило, большеберцовая порция) и его крупные ветви, 1/3 – на срединный нерв и плечевое сплетение.

Невропатический болевой синдром разной интенсивности при травматическом поражении плечевого сплетения, срединного, седалищного и большеберцового нервов присутствовал у большинства пациентов еще с момента поступления в хирургический стационар, у оставшейся части развивался в период стационарного лечения. Необходимость привлечения невролога к курации пациентов с интенсивным болевым синдромом возникала, как правило, по мере решения хирургической проблемы – в период, когда рана начала заживать, а болевой синдром, вопреки этому, продолжал сохраняться, а иногда имел тенденцию к нарастанию. Именно рефрактерный к стандартной терапии невропатический болевой синдром в части случаев позволял диагностировать травматическое поражение периферической нервной системы. Напротив, у части пациентов с травматическими невропатиями, протекающими без болевого синдрома (лучевой, локтевой, малоберцовый нервы), поражение периферической нервной системы в общехирургических отделениях оставалось длительно нераспознанным и диагностировалось значительно позже, нередко только на следующих этапах оказания медицинской помощи. Наиболее часто для лечения невропатического болевого синдрома в хирургических стационарах, помимо традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов, простых и наркотических анальгетиков, антидепрессантов смешанного действия, назначались габапентиноиды (габапентин, прегабалин). Однако их прием в высоких терапевтических дозах (габапентин до 2400–3000 мг/сут, прегабалин 450–600 мг/сут) в качестве монотерапии, в комбинации с антидепрессантами и даже наркотическими анальгетиками не всегда позволял достичь стойкого анальгетического эффекта.

Невозможность выполнения УЗ-диагностики на ранних сроках госпитализации или осуществления реконструктивной операции в срочном порядке

(гнойный процесс в области ранения, массовое поступление пациентов, нуждающихся в оказании экстренной и неотложной помощи, и другие, в первую очередь организационные причины) требовала имплантации пациентам эпидурального или перинеурального катетера для введения анестетиков (наиболее предпочтительным мы считаем ропивакаин). Как правило, продолжительность работы катетера составляла 10 дней.

При выполнении УЗ-диагностики и первичной консультации нейрохирурга у большинства раненых этой категории (>80 %) определялись грубые повреждения нервного ствола с его полным или частичным анатомическим перерывом, сдавлением нерва костными отломками, инородными телами, рубцом, интраневральными инородными телами, концевые невромы при ампутации конечности.

Однако примерно в 20 % случаев наличие болевого синдрома объяснялось только локальным отеком нервного ствола по данным УЗИ. Интраоперационные находки у этих раненых выявляли геморрагическое пропитывание нервного ствола. Операция чаще всего завершалась наружным и внутренним невролизом, однако у 1 пациента вследствие неэффективности данного оперативного приема было выполнено иссечение поврежденного участка с аутоневральной пластикой.

Раненые с повреждением нерва оперировались в сроки не более 10–14 сут после диагностики, даже с учетом наличия незаживших огнестрельных ран. При полной или частичной неэффективности операции (около 1/3 всех раненых этой группы) ведущую роль в дальнейшем лечении играли врачи-неврологи. Все пациенты также получали традиционную нейротрофическую терапию (витамины группы В, нейрометаболические комплексы, антиоксиданты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и др.).

Поиск новых лечебных стратегий консервативного лечения пациентов с сохраняющейся невропатической болью привел к активному применению в составе комплексной терапии препаратов, не являющихся традиционными анальгетиками, но имеющими патогенетически обоснованный механизм проанальгетического действия. В первую очередь, это касается групп лекарственных средств, способных участвовать в модуляции медиаторной активности различных анти- и ноцицептивных систем [35].

В связи с этим для лечения невропатического болевого синдрома у пациентов с изолированными, сочетанными и комбинированными травмами периферической нервной системы, в том числе фантомным болевым синдромом, сотрудниками кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова была разработана и внедрена многокомпонентная схема консервативного лечения с применением препаратов, обладающих дофаминомиметическим действием – агонистами дофаминовых рецепторов

(прамипексол в суточной дозе 0,5–1,5 мг) и блокаторами глутаматных NMDA-рецепторов (амантадин в суточной дозе 200–300 мг). Их включение в схему с габапентином и антидепрессантами смешанного действия (чаще амитриптилин, реже – венлафаксин и дулоксетин) позволило снизить дозы этих препаратов до среднетерапевтических (габапентин – 900–1800 мг/сут, амитриптилин – 25–50 мг/сут) и полностью отказаться от применения наркотических анальгетиков. Следует обратить внимание на нежелательность совместного применения амантадина и амитриптилина, обладающих взаимопотенцирующим холинолитическим действием (допустима комбинация с венлафаксином или дулоксетином). С целью коррекции инсомнических расстройств, ассоциированных с пиками боли в ночной период, хорошо себя зарекомендовало применение атипичного нейролептика кветиапина (25–100 мг), обладающего минимальными дофаминолитическими свойствами. Неэффективность данной схемы расценивалась как показание к нейрохирургическому вмешательству.

При неэффективности консервативной терапии у пациентов с фантомной болью оценивают показания к хирургическому лечению. Предварительно под УЗ-навигацией выполняют селективную блокаду нервного ствола с концевой невромой. Значимый регресс боли после ее выполнения является предиктором хорошего результата предстоящего хирургического вмешательства. Операция проводится с применением традиционного для скомпрометированного нерва доступа. Обычно достаточным является разрез длиной 6–10 см, при этом дистальный конец разреза располагают на удалении 5 см от края культи. В ходе предоперационной разметки доступа целесообразно использовать УЗИ. Посттравматическую неврому резецируют до появления кровоточащих нормальных пучков. Следующим этапом алкоголизируют нерв 1–5 мл (в зависимости от диаметра) 70 % спиртовым раствором до появления потемнения невральной культи. В зарубежных руководствах рекомендуют погружать перерезанный нерв в близлежащую мышцу, подшивать его к другому нерву по типу конец-в-бок или расщеплять нерв на несколько частей и через аутотрансплантаты также погружать в мышцу [28]. По нашему мнению, наиболее подходящей для погружения структурой является близлежащая кость. С помощью высокооборотистого бора в кости формируют отверстие диаметром, соответствующим пересеченному нерву. Нерв погружают на глубину 0,5–1 см и его эпиневирий фиксируют 3–4 узловыми швами к надкостнице. Отсутствие каких-либо движений внутри костного вещества, очевидно, способствует лучшему эффекту от операции. Формирование концевой невромы неизбежно, и при погружении нерва в мышцу она будет смещаться во время движения вместе с мышцей.

Отсутствие эффекта от прямого вмешательства на перерезанном нервном стволе может потребовать рассмотрения функциональной нейрохирургии – проведения хронической стимуляции спинного мозга или деструктивного вмешательства – DREZ-операции [36].

Послеоперационная логистика пациентов 3-й группы в большинстве своем совпадает с аналогичной для 2-й группы раненых.

Комплексный подход к лечению пациентов с невропатической болью позволил нам практически полностью отказаться от деструктивного хирургического вмешательства – поясничной (шейной) симпатэктомии. Данная операция в годы предыдущих военных конфликтов была одним из основных элементов лечения некупируемой невропатической боли. В текущем конфликте поясничная симпатэктомия была выполнена в единичном случае в самом начале работы с ранеными.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участник четырех войн Николай Иванович Пиров в своем труде «Начала общей военно-полевой хирургии, взятая из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции» определил войну как «травматическую эпидемию». Оглядываясь на историю, военные действия, принося общие разрушения и трагедию в семью каждого раненого и убитого, стимулируют развитие техники и... медицины. Массовое поступление раненых заставляет пересмотреть подходы к организации внутренней работы медицинского учреждения. По словам того же Н.И. Пирогова, «на войне главное не медицина, а администрация» [37]. Основываясь на разработанных предшественниками принципах организации и лечения раненых с повреждениями периферических нервов и собственном опыте оказания медицинской помощи, мы постарались систематизировать алгоритмы диагностики, лечения и маршрутизации пациентов соответствующей категории. Интенсивное развитие в последние десятилетия как диагностических (УЗИ нервов, МР-нейрография), так и лечебных (новые препараты для лечения боли, противоспаечные композиции, селективные блокады под УЗ-навигацией) методик закономерно требует их использования при оказании помощи раненым с боевыми повреждениями нервов. Новые диагностические возможности позволили определять точные показания к реконструктивному оперативному вмешательству в раннем периоде. Мы имеем возможность наблюдать не массовый, но заметный поток раненых, которым оперативное вмешательство в раннем периоде не выполнялось. Они госпитализируются на реконструктивную операцию через 5–12 мес после ранения, уже имея выраженную мышечную атрофию, контрактуры суставов, зачастую все это время безуспешно борясь с болевым синдромом.

Важнейшим элементом новой концепции оказания помощи раненым с повреждениями периферических нервов, на наш взгляд, является необходимость тесного взаимодействия нейрохирургов и неврологов на всех этапах лечения пострадавшего. Такая связь, во-первых, доказала свою эффективность в лечении невропатической боли у пострадавших данной категории. Во-вторых, за ранним реконструктивным вмешательством следует раннее восстановительное лечение под наблюдением врача-невролога. Наблюдение за пациентом не должно прекращаться и после выписки его

из стационара. Мы считаем обязательным проведение контрольных физикальных и инструментальных обследований через 6–9–12 мес после операции. Поддержание контакта с прооперированными пациентами позволит создать наиболее представительную в России базу данных для определения эффективности тех или иных оперативных пособий на периферической нервной системе.

Надеемся, что ретроспективный анализ докажет преимущества новой концепции оказания помощи раненым с повреждениями нервов.

## Литература | References

1. Алексеев Е.Д. Дифференцированное лечение современных боевых огнестрельных повреждений периферических нервов. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. 22 с.  
Alekseev E.D. Differentiated treatment of modern combat gunshot injuries of peripheral nerves. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 1998. 22 p. (In Russ.).
2. Чернов В.Е. Организация специализированной нейрохирургической помощи в вооруженных конфликтах. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001. 164 с.  
Chernov V.E. Organization of specialized neurosurgical care in armed conflicts. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2001. 164 p. (In Russ.).
3. Мартынов В.Н. Основные направления совершенствования специализированной нейрохирургической помощи в Северо-Кавказском регионе. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 167 с.  
Martynov V.N. Main directions of improvement of specialized neurosurgical care in the North Caucasus region. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2003. 167 p. (In Russ.).
4. Военно-полевая хирургия: национальное руководство. Под ред. И.Ю. Быкова, Н.А. Ефименко, Е.К. Гуманенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 816 с.  
Military field surgery: national guidelines. Eds.: I.Yu. Bykov, N.A. Efimenko, E.K. Gumanenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 816 p. (In Russ.).
5. Указания по военно-полевой хирургии. Под ред. А.Н. Бельских, И.М. Самохвалова. М.: ГВМУ, 2013. 474 с.  
Guidelines for military field surgery. Eds.: A.N. Belskikh, I.M. Samokhvalov. Moscow: GVMU, 2013. 474 p. (In Russ.).
6. Гончаров А.В. Оказание хирургической помощи раненым в военных конфликтах. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2021. 43 с.  
Goncharov A.V. Providing surgical care to the wounded in military conflicts. Dis. ... doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2021. 43 p. (In Russ.).
7. Миронович Н.И. Общие статистические данные об огнестрельных ранениях периферических нервов. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. Медгиз 1952;20:31–49.  
Mironovich N.I. General statistical data on gunshot wounds of peripheral nerves. Experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945. Medgiz 1952;20:31–49. (In Russ.).
8. Древаль О.Н., Кузнецов А.В., Дзхинджихадзе Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и хирургическому лечению повреждений и заболеваний периферической нервной системы. Ассоциация нейрохирургов России. М., 2015. 34 с.  
Dreval O.N., Kuznetsov A.V., Dzhindzhikhadze R.S. et al. Clinical guidelines for diagnostics and surgical treatment of injuries and diseases of the peripheral nervous system. Association of Neurosurgeons of Russia. Moscow, 2015. 34 p. (In Russ.).
9. Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. и др. Современные представления о регенерации нервных волокон при травмах периферической нервной системы. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2013;3:190–8.  
Zhivolupov S.A., Rashidov N.A., Samartsev I.N. et al. Peculiarities of development of denervation-reinnervation process in traumatic neuropathies and plexopathies. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Herald of the Russian Academy of Military Medicine 2013;3:190–8. (In Russ.).
10. Журбин Е.А. Возможности ультразвукового исследования при травматических повреждениях периферических нервов конечностей. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2018. 147 с.  
Zhurbin E.A. Possibilities of ultrasound examination in traumatic injuries of peripheral nerves of the extremities. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2018. 147 p. (In Russ.).
11. Оглезнев К.Я., Журавлева Г.Н., Кузнецов А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражений плечевого сплетения и его периферических ветвей. Неврологический журнал 2000;6:28–32.  
Ogleznev K.Ya., Zhuravleva G.N., Kuznetsov A.V. Magnetic resonance imaging in diagnostics of lesions of the brachial plexus and its peripheral branches. Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal 2000;6:28–32. (In Russ.).
12. Freund W., Brinkmann A., Wagner F. MR neurography with multiplanar reconstruction of 3D MRI datasets: an anatomical study and clinical applications. Neuroradiology 2007;49(4):335–41. DOI: 10.1007/s00234-006-0197-6
13. Gosk J., Hendrich B., Wiacek R. et al. Assessment of the usefulness of X-ray myelography and magnetic resonance myelography, performed with an open low-field device, in diagnosing perinatal preganglionic injuries of the brachial plexus. Arch Med Sci 2012; 8(4):678–83. DOI: 10.5114/aoms.2012.28597
14. Tagliafico A., Succio G., Neumaier C.E. MR imaging of the brachial plexus: comparison between 1,5-T and 3-T MR imaging: preliminary experience. Skeletal Radiol 2010;40(6):717–24. DOI: 10.1007/s00256-010-1050-x
15. Chhabra A., Lee P.P., Bizzell C. High-resolution 3-Tesla magnetic resonance neurography of musculocutaneous neuropathy. J Shoulder Elbow Surg 2012;21(2):1–6. DOI: 10.1016/j.jse.2011.06.008
16. Chhabra A., Ahlawat S., Belzberg S. Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: As referenced to Seddon and Sunderland classifications. Indian J Radiol Imaging 2014;24:217–24. DOI: 10.4103/0971-3026.137025
17. Tagliafico A., Succio G., Serafini G. et al. Diagnostic performance of ultrasound in patients with suspected brachial plexus lesions in adults: a multicenter retrospective study with MRI, surgical findings and clinical follow-up as reference standard. Skeletal Radiol 2013;42(3):371–6. DOI: 10.1007/s00256-012-1471-9
18. Журбин Е.А., Тайворонский А.И., Железняк И.С. и др. Диагностическая точность ультразвукового исследования при повреждениях периферических нервов конечностей. Вестник Российской военно-медицинской академии 2017;3:63–8.

- Zhurbin E.A., Gaivoronsky A.I., Zheleznyak I.S. et al. Diagnostic accuracy of ultrasound examination in injuries of peripheral nerves of the extremities. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii = Herald of the Russian Academy of Military Medicine* 2017;3:63–8. (In Russ.).
19. Малешкий Э.Ю., Короткевич М.М., Бутова А.В. и др. Измерение периферических нервов: сопоставление ультразвуковых, магнитно-резонансных и интраоперационных данных. *Медицинская визуализация* 2015;2:78–86. Maletsky E.Yu., Korotkevich M.M., Butova A.V. et al. Measurement of peripheral nerves: comparison of ultrasound, magnetic resonance and intraoperative data. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2015;2:78–86. (In Russ.).
  20. Практическая нейрохирургия: руководство для врачей. Под ред. Б.В. Гайдара. 2002. С. 245. *Practical neurosurgery: a guide for doctors*. Ed.: B.V. Gaidar. 2002. P. 245. (In Russ.).
  21. Григорович К.А. Хирургическое лечение повреждений нервов. Л.: Медицина, 1981. 304 с. Grigorovich K.A. *Surgical treatment of nerve injuries*. L.: Meditsina, 1981. 304 p. (In Russ.).
  22. Соломин А.Н. Травмы нервов конечностей: клиника, диагностика, лечение в мирное и военное время. Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1975. 37 с. Solomin A.N. *Injuries of the nerves of the extremities: clinical picture, diagnostics, treatment in peacetime and wartime*. Dis. ... doctor of medical sciences. Leningrad, 1975. 37 p. (In Russ.).
  23. Смотокин Б.А., Соломин А.Н. Осложнения при лечении травм нервов конечностей. Л.: Медицина, 1987. 92 с. Samotokin B.A., Solomin A.N. *Complications at treatment of injuries of nerves of extremities*. L.: Meditsina, 1987. 92 p. (In Russ.).
  24. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П. и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2022. 373 с. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chuprina A.P. et al. *Guidelines for the treatment of combat surgical trauma*. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya im. S.M. Kirova, 2022. 373 p. (In Russ.).
  25. Берснев В.П., Кокин Г.С., Извекова Т.О. Практическое руководство по хирургии нервов: в 2 томах. Том 1. СПб., 2009. 291 с. Bersnev V.P., Kokin G.S., Izvekova T.O. *Practical guide to nerve surgery: in 2 volumes*. Vol. 1. Saint Petersburg, 2009. 291 p. (In Russ.).
  26. Берснев В.П., Кокин Г.С., Извекова Т.О. Практическое руководство по хирургии нервов: в 2 томах. Том 2. СПб., 2009. 561 с. Bersnev V.P., Kokin G.S., Izvekova T.O. *Practical guide to nerve surgery: in 2 volumes*. Vol. 2. Saint Petersburg, 2009. 561 p. (In Russ.).
  27. Говенько Ф.С. Хирургия повреждений периферических нервов. СПб.: Феникс, 2010. 383 с. Govenko F.S. *Surgery of peripheral nerve injuries*. Saint Petersburg: Feniks, 2010. 383 p. (In Russ.).
  28. Амгад Х. Анатомия спинномозговых нервов и доступы к ним: пер. с англ. Под ред. А.И. Гайворонского, И.В. Гайворонского, Д.В. Свистова. СПб.: Спецлит, 2020. 151 с. Amgad Kh. *Anatomy of spinal nerves and accesses to them: trans. with English*. Eds.: A.I. Gaivoronsky, I.V. Gaivoronsky, D.V. Svistov. Saint Petersburg: Spetslit, 2020. 151 p. (In Russ.).
  29. Исенгалиев И.Н., Беседин В.Д., Храпов Ю.В. Сухожильно-мышечная транспозиция при тяжелом необратимом повреждении лучевого нерва: хирургическая техника и клиническая практика. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко* 2021;4(6):23–8. DOI 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-23-28 Isengaliev I.N., Besedin V.D., Khrapov Yu.V. *Tendon-muscle transposition in severe irreversible damage to the radial nerve: surgical technique and clinical practice*. *Meditsinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko = Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital* 2021;4(6):23–8. (In Russ.). DOI 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-23-28
  30. Исенгалиев И.Н., Беседин В.Д., Храпов Ю.В. Одномоментные восстановление нервного ствола и сухожильно-мышечная транспозиция при тяжелых повреждениях лучевого нерва. *Медицинская помощь при травмах. Новое в организации и технологиях. Роль национальной общественной профессиональной организации травматологов в системе здравоохранения РФ: Шестой Всероссийский конгресс с международным участием: сб. тезисов*. СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. С. 57. Isengaliev I.N., Besedin V.D., Khrapov Yu.V. *One-stage restoration of the nerve trunk and tendon-muscle transposition in severe injuries of the radial nerve. Medical care for injuries. New in organization and technologies. The role of the national public professional organization of traumatologists in the healthcare system of the Russian Federation: the sixth All-Russian congress with international participation: collection of abstracts*. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskaya obshchestvennaya organizatsiya "Chelovek i ego zdorov'e", 2021. P. 57. (In Russ.).
  31. Гизатуллин Ш.Х., Исенгалиев И.Н., Овчинникова М.Б. 70 лет нейрохирургической клинике госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Накопленный опыт лечения огнестрельных ранений центральной и периферической нервных систем. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко* 2022;4(10):32–41. DOI 10.53652/2782-1730-2022-3-4-32-41 Gizatullin Sh.Kh., Isengaliev I.N., Ovchinnikova M.B. *70 years of the neurosurgical clinic of the hospital named after N.N. Burdenko. Accumulated experience in the treatment of gunshot wounds of the central and peripheral nervous systems*. *Meditsinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko = Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital* 2022;4(10):32–41. (In Russ.). DOI 10.53652/2782-1730-2022-3-4-32-41.
  32. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 56377-2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоземболических синдромов (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 марта 2015 г. № 201-ст). National standard of the Russian Federation. GOST R 56377-2015. *Clinical recommendations (treatment protocols). Prevention of thromboembolic syndromes (Approved and put into effect by the Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated March 31, 2015 No. 201-st)*. (In Russ.).
  33. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации (РОХ, РФСХИ, АКХМ, МАКМАХ, АФР). В.С. Савельев и др. М., 2009. 89 с. *Surgical infections of the skin and soft tissues: Russian National Recommendations (ROS, RFSKH, AKHM, MAKMAN, AFR)*. V.S. Saveliev et al. Moscow, 2009. 89 p. (In Russ.).
  34. McCaffery M., Beebe A. *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice*. Baltimore: V.V. Mosby Company, 1993. 320 p.
  35. Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 № 1180-р (ред. от 01.08.2023) «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению». Order of the Government of the Russian Federation of 16.05.2022 No. 1180-r (as amended on 01.08.2023) "On approval of the list of diseases or conditions (groups of diseases or conditions) for which the use of a medicinal product is permitted in accordance with the indicators (characteristics) of the medicinal product not specified in the instructions for its use". (In Russ.).
  36. Шабалов В.А., Исагулян Э.Д. Что делать с трудной болью? (Электростимуляция спинного и головного мозга в лечении хронической неонкологической боли). М.: НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, 2008. 96 с. Shabalov V.A., Isagulyan E.D. *What to do with difficult pain? (Electro-stimulation of the spinal cord and brain in the treatment of chronic non-oncological pain)*. Moscow: NII neyrokhirurgii im. akad. N.N. Burdenko, 2008. 96 p. (In Russ.).

37. Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции. Дрезден: Тип. Э. Блохмана и сына, 1865. 468 с.

Pirogov N.I. Principles of General Military Field Surgery, Taken from Observations of Military Hospital Practice and Memories of the Crimean War and the Caucasian Expedition. Dresden: Print. E. Blokhman and Son, 1865. 468 p. (In Russ.).

**Благодарность.** Авторы выражают искреннюю благодарность доценту кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидату медицинских наук Малецкому Эдуарду Юрьевичу, который организовал и провел курсы повышения квалификации по ультразвуковой диагностике поврежденных периферической нервной системы для военных врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и госпиталей Минобороны России.

**Acknowledgment.** The authors express sincere gratitude to Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia, candidate of medical sciences Maletsky Eduard Yuryevich, who organized and conducted advanced training courses on ultrasound diagnostics of peripheral nervous system injuries for military doctors of the S.M. Kirov Military Medical Academy, and hospitals of the Ministry of Defense of Russia.

#### Вклад авторов

А.И. Гайворонский: разработка современных принципов оказания помощи при боевых повреждениях периферических нервов, хирургическое лечение раненых, наблюдение за ними, анализ данных, написание и редактирование текста статьи;

Д.В. Свистов, Ш.Х. Гизатуллин: обзор публикаций по теме статьи, хирургическое лечение раненых, анализ данных, научное редактирование текста статьи;

И.Н. Исенгалиев, Д.М. Исаев, Л.И. Чуриков, К.А. Абакина: разработка дизайна исследования, хирургическое лечение раненых, курирование пациентов, анализ данных, написание и редактирование текста статьи;

С.В. Коломенцев, Д.А. Аверьянов: лечение и реабилитация раненых, написание текста статьи;

Э.Ю. Малецкий: выполнение диагностических исследований, написание текста статьи;

М.А. Приймак: начальник нейрохирургической группы;

Б.В. Ким-Скалийчук: сбор данных для анализа, написание текста статьи.

#### Authors' contributions

A.I. Gaivoronsky: development of modern principles of providing assistance in combat injuries of peripheral nerves, surgical treatment of the wounded, monitoring them, data analysis, article writing and editing;

D.V. Svistov, S.H. Gizatullin: review of publications on the topic of the article, surgical treatment of the wounded, data analysis, article scientific editing;

I.N. Isengaliev, D.M. Isaev, L.I. Churikov, K.A. Abakina: development of the study design, surgical treatment of the wounded, patient supervision, data analysis, article writing and editing;

S.V. Kolomentsev, D.A. Averyanov: treatment and rehabilitation of the wounded, article writing;

E.Y. Maletsky: performing diagnostic studies, article writing;

M.A. Priymak: the head of the neurosurgical group;

B.V. Kim-Skaliyчук: collecting data for analysis, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Гайворонский / A.I. Gaivoronsky: <https://orcid.org/0000-0003-1886-5486>

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

И.Н. Исенгалиев / I.N. Isengaliev: <https://orcid.org/0000-0002-6444-4757>

Д.М. Исаев / D.M. Isaev: <https://orcid.org/0000-0003-3336-3230>

С.В. Коломенцев / S.V. Kolomentsev: <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Л.И. Чуриков / L.I. Churikov: <https://orcid.org/0000-0002-4982-7848>

Д.А. Аверьянов / D.A. Averyanov: <https://orcid.org/0000-0003-4353-4953>

Э.Ю. Малецкий / E.Y. Maletsky: <https://orcid.org/0000-0001-8677-3095>

К.А. Абакина / K.A. Abakina: <https://orcid.org/0009-0002-7534-2825>

М.А. Приймак / M.A. Priymak: <https://orcid.org/0000-0003-4984-9526>

Ш.Х. Гизатуллин / S.H. Gizatullin: <https://orcid.org/0000-0002-2953-9902>

Б.В. Ким-Скалийчук / B.V. Kim-Skaliyчук: <https://orcid.org/0000-0002-6024-8142>

**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.

Статья поступила: 08.03.2024. Принята к публикации: 19.11.2024. Опубликована онлайн: 11.06.2025.

Article submitted: 08.03.2024. Accepted for publication: 19.11.2024. Published online: 11.06.2025.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-142-153>

# Феномен нейропластичности коры головного мозга человека

С.А. Горяйнов<sup>1,2</sup>, С.Б. Буклина<sup>3,4</sup>, Н.Н. Маслова<sup>2</sup>, Н.В. Юрьева<sup>2</sup>, А.И. Баталов<sup>3</sup>, В.Ю. Жуков<sup>3</sup>,  
Е.В. Александрова<sup>3</sup>, Д.В. Гусев<sup>4</sup>, Н.Е. Захарова<sup>3</sup>, И.Н. Пронин<sup>3</sup>

Контакты:  
Сергей Алексеевич  
Горяйнов  
[sgoraynov@gmail.com](mailto:sgoraynov@gmail.com)

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Введение.** Нейропластичность коры головного мозга является уникальным феноменом, имеющим не только фундаментальное, но и клиническое значение в неврологии и нейрохирургии.

**Цель исследования** – анализ данных литературы о феномене нейропластичности мозга человека при различных заболеваниях и факторах, влияющих на него.

**Материалы и методы.** Анализ литературы в системе PubMed выполнен по поиску слов “neuroplasticity”, “cortical plasticity” и “glioma surgery”. В работе в качестве иллюстраций использованы несколько клинических примеров из практики авторов.

**Результаты.** На основании данных литературы в статье приводятся основные виды нейропластичности в зависимости от типа патологического процесса; локализации кортикальных зон, участвующих в формировании нейропластичности; полноты возмещения утраченной мозговой функции; времени возникновения феномена; скорости развития патологического процесса. Показана особая роль сохранности трактов белого вещества в обеспечении нейропластичности. Показано клиническое значение данного феномена для нейрохирургии на примере внутримозговых опухолей, локализованных в функционально значимых зонах головного мозга.

**Заключение.** Нейропластичность коры головного мозга наиболее характерна для «медленных» патологических процессов, таких как глиомы низкой степени злокачественности, в отличие от «быстрых» процессов, таких как злокачественные опухоли, травмы, инсульты. Речевые зоны коры головного мозга более подвержены пластичности, чем двигательные (за исключением дополнительной моторной области). В механизмы компенсации могут включаться зоны коры, расположенные как вблизи очага поражения, так и на отдалении, в том числе контралатеральное полушарие. Феномен нейропластичности помогает компенсировать функции пораженных участков коры головного мозга как при развитии заболевания, так и при выполнении многоэтапных нейрохирургических вмешательств. Возможной перспективой является технология транскраниальной магнитной стимуляции для управления нейропластичностью как при опухолевых, так и при неопухолевых поражениях головного мозга.

**Ключевые слова:** нейропластичность, кора головного мозга, тракты белого вещества, глиома

**Для цитирования:** Горяйнов С.А., Буклина С.Б., Маслова Н.Н. и др. Феномен нейропластичности коры головного мозга человека. Нейрохирургия 2025;27(2):142–53.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-142-153>

## Phenomenon of cortical neuroplasticity in humans

S. A. Goryaynov<sup>1,2</sup>, S. B. Buklina<sup>3,4</sup>, N. N. Maslova<sup>2</sup>, N. V. Yur'eva<sup>2</sup>, A. I. Batalov<sup>3</sup>, V. Yu. Zhukov<sup>3</sup>, E. V. Aleksandrova<sup>3</sup>, D. V. Gusev<sup>4</sup>,  
N. E. Zakharova<sup>3</sup>, I. N. Pronin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4-ya Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;  
<sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Sergey Alekseevich Goryajnov sgoraynov@gmail.com

**Background.** Neuroplasticity of the brain cortex is a unique phenomenon. It has both scientific and clinical significance for neurology and neurosurgery.

**Aim.** The aim of this study is to analyze literature data on human brain neuroplasticity in various diseases and describe factors affecting it.

**Materials and methods.** Analysis of literature presented in the PubMed database was performed using searches for words “neuroplasticity”, “cortical plasticity” and “glioma surgery”. Several clinical cases from the authors’ practice are used as illustrations.

**Results.** Based on literature data, the article presents the main types of neuroplasticity depending on: type of pathological process; location of cortical zones participating in neuroplasticity formation; level of compensation of lost brain function; time of phenomenon development; rate of pathological process development. The special role of preservation of white matter tracts in neuroplasticity is highlighted. Clinical significance of this phenomenon for neurosurgery is demonstrated using the example of intracerebral tumors located in functionally important parts of the brain.

**Conclusion.** Neuroplasticity of the brain cortex is predominantly characteristic of “slow” pathological processes such as low-grade gliomas in contrast to “fast” processes (such as malignant tumors, injuries, strokes). Language areas of the cortex are more susceptible to plasticity than motor cortex (except the supplementary motor cortex). Areas neighboring the lesion, as well as distant areas including the contralateral hemisphere, can contribute to compensation mechanisms. Phenomenon of neuroplasticity helps to compensate functions of the affected cortex both during disease progression and multistage neurosurgical interventions. Transcranial magnetic stimulation is a promising technique for managing neuroplasticity in tumors and other types of brain diseases.

**Keywords:** neuroplasticity, cerebral cortex, white matter tracts, glioma

**For citation:** Goryajnov S.A., Buklina S.B., Maslova N.N. et al. Phenomenon of cortical neuroplasticity in humans. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2025;27(2):142–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-142-153>

## ВВЕДЕНИЕ

Со времен открытий Поля Брока и Карла Вернике в неврологии господствовала теория узкого локализационизма. Позже в связи с многочисленными работами Н. Duffau (Монпелье, Франция), М. Berger (Сан-Франциско, США) и других исследователей, занимающихся хирургией опухолей функционально значимых зон головного мозга, данная концепция стала меняться. Понятие нейропластичности подразумевает компенсаторные возможности коры головного мозга при различных повреждениях. К ним можно отнести «медленные» и «быстрые» повреждения. «Быстрые» — инсульт, травмы, злокачественные опухоли и др. К «медленным» повреждениям относят опухоли низкой степени злокачественности, прежде всего глиомы (low-grade gliomas, LGG).

Условно нейропластичность можно разделить по локализации на **перифокальную** (вокруг очага) и с вовлечением **отдаленных зон** мозга как в **ипси-**, так и в **контралатеральном** полушарии.

**Цель исследования** — обзор литературы о типах нейропластичности коры мозга при различных ее повреждениях, возможностях диагностики этого феномена и использовании в клинической практике.

В табл. 1 приводятся данные о различных видах нейропластичности в коре головного мозга человека [1].

Таблица 1. Виды нейропластичности головного мозга

Table 1. Types of brain neuroplasticity

Вид нейропластичности Variant of neuroplasticity	Тип нейропластичности Type neuroplasticity
По темпу развития патологического процесса Rate of pathological process development	«Быстрые» и «медленные» патологические процессы “Fast” and “slow” pathological processes
По времени возникновения Time of development	«Острая» и «отсроченная» нейропластичность. Пред- и послеоперационная нейропластичность “Acute” and “delayed” neuroplasticity. Pre- and postoperative neuroplasticity
По топографии компенсаторных зон Topography of the compensatory zones	Перифокальная (вокруг зоны повреждения)/отдаленная в ипсилатеральном полушарии, контралатеральном полушарии — за счет гомологов Perifocal (around the affected area)/distant in the ipsilateral hemisphere — due to homologs
По компенсации неврологического дефицита Compensation of neurological deficit	Полная компенсация/неполная компенсация Complete compensation/incomplete compensation

### НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ И ВОЗРАСТ

Важным аспектом нейропластичности головного мозга является возраст пациента. Известно, что в детском возрасте после гемисферотомии у пациентов отмечается хорошая компенсация выпадения функций полушария. Функциональная гемисферотомия или хирургическое отсечение белого вещества и каллозотомия проводятся в случаях тяжелой и трудноизлечимой эпилепсии. Удивительно, но несмотря на послеоперационные нарушения, включая гемипарез и гемианопсию, пациенты часто способны в значительной степени восстановить когнитивные и сенсомоторные функции в долгосрочной перспективе, используя оставшееся полушарие [2]. В то же время у взрослых пациентов компенсаторные возможности головного мозга вследствие нейропластичности значительно снижены, по сравнению с детьми. Однако имеющиеся многочисленные публикации в литературе посвящены изучению как самого феномена нейропластичности при различных неврологических и нейрохирургических заболеваниях, так и способам воздействия на него, в частности с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [3].

### «МЕДЛЕННЫЕ» ОЧАГОВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Изучение вопросов нейропластичности коры мозга крайне важно для «медленных» процессов в головном мозге, например в хирургии LGG (диффузные глиомы Grade 1–2). Средняя скорость роста этих опухолей составляет до 4 мм в год. На нее влияют различные факторы, такие как метаболизм и кровоток в опухоли, гистологический подтип, наличие беременности у женщин [4]. Как правило, данные пациенты не имеют очагового неврологического дефицита за счет высокой возможности компенсации поврежденных опухолю участков мозга. В подавляющем большинстве случаев единственный неврологический симптом у данных пациентов – пароксизмальная симптоматика в виде различного вида фокальных и/или генерализованных приступов за счет раздражения растущей опухолю подлежащей коры мозга. За счет медленного увеличения опухоли в размерах происходит компенсация функциональных зон, затронутых растущей глиомой. Многочисленные примеры смещения функциональных зон моторной и речевой коры у пациентов с LGG описаны в публикации Н. Duffau [5].

### «БЫСТРЫЕ» ОЧАГОВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

К «быстрым» очаговым повреждениям головного мозга относят глиомы высокой степени злокачественности (high-grade gliomas, HGG) (Grade 3–4), метастазы, инсульты, черепно-мозговые травмы. За счет быстрого развития патологического процесса компенсаторные возможности коры мозга не успевают

развиться. У данных пациентов проявления заболевания носят характер неврологических выпадений за счет очаговой симптоматики поражения и разрушения участков коры мозга и подлежащего белого вещества.

### КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ КОРЫ МОЗГА ПО ВРЕМЕНИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Относительно времени операции различают предоперационную, интраоперационную и послеоперационную нейропластичность [1]. Выделяют «острую» и «отсроченную» нейропластичность коры мозга. Примером «отсроченной» нейропластичности является хирургическое удаление рецидива глиомы головного мозга, когда в течение некоторого времени от момента первой операции меняется локализация функциональных двигательных или речевых зон коры мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) или прямой стимуляции коры. В частности, в работе J.A. Garcia и соавт. показано развитие пластичности речевой коры в зоне Брока после парциального удаления опухоли и установки субдурального электрода – грида для стимуляции коры (с целью индукции нейропластичности) в течение 25 сут с последующей повторной операцией удаления опухоли [6]. Между 2 резекциями было показано формирование нейропластичности речевых зон коры с помощью метода фМРТ. В то же время получила свое развитие концепция двухэтапной хирургии глиом функционально значимых зон головного мозга с более длительным интервалом между 2 резекциями. Данные наблюдения послужили основанием для выделения двухэтапной хирургии глиом функционально значимых зон головного мозга [4]. Наряду с этим описаны многочисленные случаи «острой» нейропластичности коры мозга с изменением локализации функциональных зон до и после удаления опухоли во время одной операции [7]. В частности, описано изменение расположения корковых речевых и двигательных зон головного мозга до и после удаления опухоли во время одной и той же операции с помощью метода биполярной прямой электрической стимуляции мозга.

### КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ КОРЫ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО ОЧАГА ПОВРЕЖДЕНИЯ

Показаны подтипы нейропластичности с вовлечением соседних участков коры головного мозга: 1) рядом с зоной поражения, 2) коры на отдалении в пределах одного полушария и 3) коры противоположного полушария [4].

### Активация коры мозга вблизи очага повреждения

Удаление дополнительной моторной области (ДМО) у пациентов с глиомой может приводить к гемиакинезии и мутизму (т.е. к синдрому ДМО) в ближайшем послеоперационном периоде. Однако к 6 мес

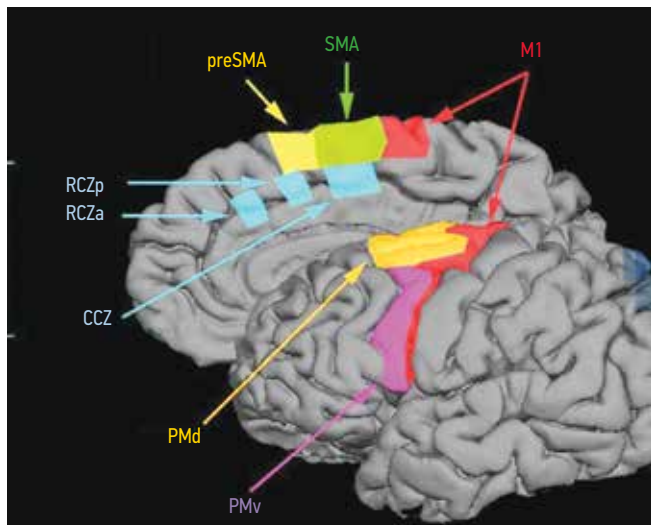


Рис. 1. Первичная моторная кора (M1); премоторная кора и дополнительная моторная кора (supplementary motor area, SMA) головного мозга; кора перед премоторной корой на медиальной поверхности лобной доли (preSMA); премоторная дорсальная кора (PMd); премоторная вентральная кора (PMv); задняя цингулярная кора (RCZp); передняя цингулярная кора (RCZa); каудальная цингулярная кора (CCZ) [8]

Fig. 1. Primary motor cortex (M1); premotor cortex and supplementary motor area (SMA) of the brain; cortex in front of premotor cortex on the medial surface of the frontal lobe (preSMA); premotor dorsal cortex (PMd); premotor ventral cortex (PMv); posterior cingulate cortex (RCZp); anterior cingulate cortex (RCZa); caudal cingulate zone (CCZ) [8]

у подавляющего большинства пациентов (более 90 % в некоторых исследованиях) наблюдается полное неврологическое восстановление [9]. Синдром ДМО хорошо описан в отечественной и зарубежной литературе [10] и является примером нейропластичности коры мозга вблизи зоны повреждения (рис. 1).

Кроме моторных зон описано также включение данного вида нейропластичности для глиом, локализованных в зонах Брока [11–14] и Вернике [15, 16], премоторной коры [17].

В работе M. Benzagmout и соавт. описана резекция опухоли в серии, включающей 7 глиом, расположенных в зоне Брока. У данных пациентов по результатам фМРТ выявлена активация в окружающих зонах, включая премоторную кору, орбитофронтальную кору и островок. Дооперационный неврологический дефицит отсутствовал [11]. Нейропластичность позволила безопасно удалить глиомы в зоне Брока без неврологического дефицита. Сходные наблюдения были описаны в работах V. Lubrano и соавт. [12] и A. De Benedictis и соавт. [18]. Однако остается дискуссионным минимальный порог силы тока, на котором следует останавливать резекцию опухоли в глубине, а также расстояние от функциональной зоны коры до края зоны резекции, поскольку при слишком близком подходе хирурга к коре мозга или проводящим путям повышается риск неврологического дефицита из-за возможности развития перифокального отека или ишемии во время этапа гемостаза или в послеоперационном периоде.

### Участие контралатерального полушария в процессах нейропластичности

Одна из преобладающих теорий состоит в том, что контралатеральное полушарие компенсирует повреждение, развивая новые (или укрепляя существующие) функциональные сети [19]. Так, Т. Траут и соавт. провели магнитную энцефалографию всего мозга у 73 пациентов с глиомой в момент постановки диагноза и повторно после операции в момент рецидива. Они обнаружили среднее изменение индекса латеральности на 29 % (количественный показатель доминирования левого полушария в обработке речи), что указывает на сдвиг глобальной языковой функции в сторону контралатерального полушария [20].

В работе С.Б. Буклиной и соавт. описано выявление зон активации в виде правополушарных гомологов зон Брока и Вернике при фМРТ в динамике до 1 года у пациентов с глиомами, расположенными вблизи этих зон [21]. У 16 из 20 исследованных больных отмечено появление двусторонних очагов активации (зоны Брока и Вернике и их гомологи в правом полушарии) (рис. 2, 3). Очаги активации в ответ на речевые нагрузки при выполнении фМРТ выявлялись у некоторых пациентов еще до операции и сохранялись при исследовании

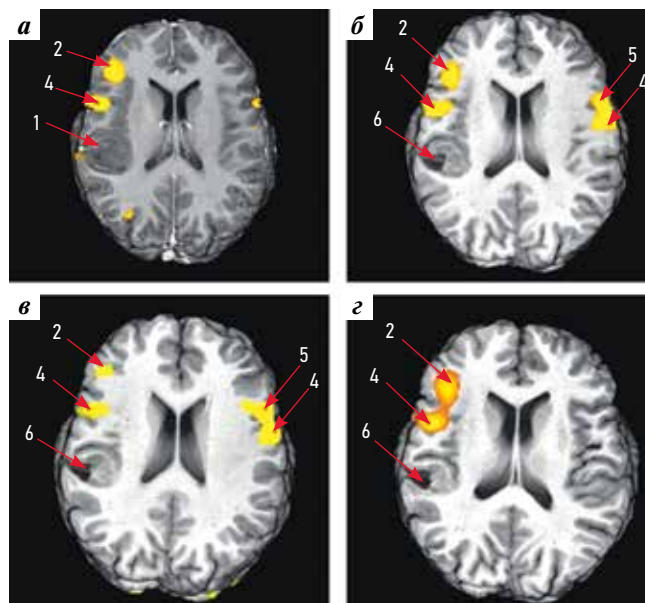


Рис. 2. Пример двусторонней активации зоны Брока у пациента с доброкачественной глиомой левой височной доли [21]: а – функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), тест на составление предложений по предъявляемым существительным до операции; б – фМРТ, тест на генерацию существительных по предъявляемым буквам через 6 мес после операции; в – фМРТ, тест на составление предложений по предъявляемым существительным через 6 мес после операции; г – фМРТ, тест на генерацию существительных по предъявляемым буквам через 12 мес после операции

Fig. 2. Example of bilateral activation of the Broca's area in a patient with benign glioma of the left temporal lobe [21]: а – functional magnetic resonance imaging (fMRI), sentence production test based on presented nouns prior to surgery; б – fMRI, test for noun generation based on presented letters 6 months after surgery; в – fMRI, sentence production test based on presented nouns 6 months after surgery; г – fMRI, test for noun generation based on presented letters 12 months after surgery

до 1 года, хотя у 2 пациентов как до, так и после операции речевых нарушений не было. В то же время у 4 пациентов даже с грубой афазией на фоне ишемии очаги активации в правом полушарии не выявлялись. Речь в той или иной степени восстанавливалась у всех пациентов, несмотря на наличие или отсутствие очагов активации в правом полушарии. Таким образом, полученные в этой работе данные прежде всего указывают на особенности индивидуальной организации речевых систем у разных пациентов, выявляемых с помощью конкретных речевых нагрузок, но функциональ-

ное значение зон активации в недоминантном полушарии осталось неочевидным. Однако Р.Е. Turkeltaub и соавт. при изучении правополушарных гомологов речевых зон было установлено, что ингибирующая ТМС в контралатеральном полушарии приводит к немедленному улучшению языковой функции [23]. Тем не менее функциональная роль активации субдоминантного полушария головного мозга и ее значение для прогноза неврологических функций остаются до конца еще не изученными.

С использованием систематического мультимодального подхода с особым упором на волокна белого вещества был разработан атлас нейропластичности [24], который дает уникальную информацию для хирургического планирования и может быть полезен для прогнозирования вероятности выздоровления (в зависимости от топологии поражения) при различных неврологических состояниях. Это может иметь решающее значение для выявления пациентов, нуждающихся в когнитивной реабилитации, и для предоставления соответствующего ухода [24]. В то же время остаются неизвестными функциональная роль активации субдоминантного полушария головного мозга и ее значение для прогноза неврологических функций. В табл. 2 приводятся некоторые факторы, влияющие на развитие нейропластичности.

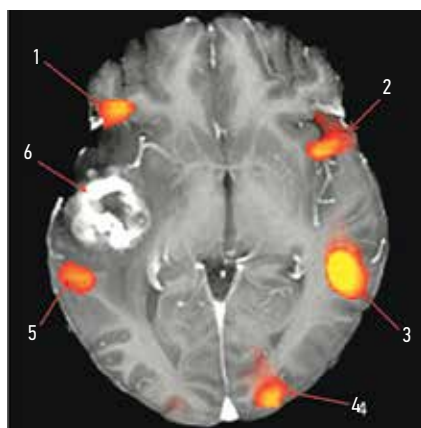


Рис. 3. Пример двусторонней активации зон Брока и Вернике у пациентки с метастазом рака яичника, аксиальный срез магнитно-резонансной томографии в T1-режиме с контрастированием [22]: 1, 2 – зоны Брока; 3, 5 – зоны Вернике; 4 – затылочная кора; 6 – опухоль с выраженным контрастированием

Fig. 3. Example of bilateral activation of Broca's and Wernicke areas in a female patient with ovarian cancer metastasis, axial section of T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging [22]: 1, 2 – Broca's areas; 3, 5 – Wernicke areas; 4 – occipital cortex; 6 – tumor with marked contrast

### КОМПЕНСАТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ПОРАЖЕННОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОТНОСИТЕЛЬНО НЕКОТОРЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Реорганизация коры мозга при медленно прогрессирующих процессах (например, при LGG) делает возможным обширные резекции опухолей, казавшихся ранее неоперабельными.

Таблица 2. Факторы, влияющие на развитие нейропластичности коры головного мозга

Table 2. Factors affecting brain neuroplasticity development

Фактор Factor	Примечание Comment	Источник Source
Возраст Age	Пациенты детского возраста имеют большую вероятность развития пластичности Children have higher probability of plasticity development	[2]
Скорость развития патологического процесса Rate of pathological process development	«Медленные» процессы более эффективны в развитии пластичности, чем «быстрые» “Slow” processes are more effective in plasticity development than “fast”	[4]
Локализация очага поражения Location of the lesion	Речевые зоны коры мозга, дополнительная моторная область более подвержена пластичности, чем первичная двигательная кора головного мозга Language areas of the cortex, supplementary motor area are more susceptible to plasticity than primary motor cortex	[9]
Сохранность трактов белого вещества головного мозга Preservation of white matter tracts	Для развития нейропластичности тракты белого вещества должны быть интактны White matter tracts must be intact for neuroplasticity development	[4]
Вовлечение контралатерального полушария Involvement of contralateral hemisphere	Данные о вовлечении контралатерального полушария и его влиянии на нейропластичность противоречивы Data on involvement of the contralateral hemisphere and its effect on neuroplasticity are contradictory	[21]

Ниже приведены примеры некоторых локализаций и возможности нейропластичности.

**Зона Брока (доминантное полушарие).** Показана возможность в некоторых случаях резекции треугольной и оперкулярной частей нижней лобной извилины доминантного полушария без развития афазии. Это бывает возможно вследствие компенсации вентральной премоторной корой (где находится зона артикуляции речи), префронтальной дорсальной латеральной корой, корой островковой доли, орбитальной частью нижней лобной извилины. Данные о возможной компенсации поражения зоны Брока подтверждаются атласом 700 электрических стимуляций, согласно которому она, по мнению авторов, не является конечной точкой речевой функции [25].

**Зона Вернике (доминантное полушарие).** Компенсация языковой функции при локализации глиомы в задневерхней части доминантной височной доли в месте соединения с нижней теменной долькой может достигаться зоной супрамаргинальной извилины, треугольной частью нижней лобной извилины (на отдалении), а также вовлечением противоположного полушария с помощью удаленных сетей посредством длинных ассоциативных трактов мозга и мозолистого тела [26].

**Сенсомоторная кора** является единой системой с перекрытием сенсорных и моторных функций. Понятие о «ригидности» первичной моторной коры, основанной на гомункулусе Пенфилда, для нейропластичности, возможно, следует пересмотреть. Пре- и постцентральные извилины могут взаимно перекрывать функции друг друга. Так, стимуляция прецентральной извилины может вызывать чувствительные ощущения, и наоборот, стимуляция постцентральной извилины приводит к мышечным сокращениям в противоположной половине тела. В этой зоне выявляются механизмы быстрой пластичности [27, 28] и более длительной [29], которая требует годы после операции. Также убедительно показана возможность резекции первичной моторной коры моторной зоны лица. Несмотря на преходящий парез мышц лица, двустороннее полушарное представительство этих функций объясняет неврологические улучшения у всех пациентов.

**Дополнительная моторная область.** Анатомо-функциональное значение ДМО подробно описано в различных публикациях [4, 9]. Резекция данной зоны может приводить к транзиторным симптомам акинезии, мутизма (при резекциях с доминантной стороны), которые регрессируют в сроки от 10 дней до нескольких недель после оперативного вмешательства при условии интенсивной реабилитации [30]. В данном случае фМРТ показывает активацию дополнительной моторной и премоторной коры противоположного полушария [31]. Однако более детальное обследование показывает нарушение бимануальной двигательной координации и сложных двигательных актов у таких пациентов. Это имеет особое значение,

например, для музыкантов (пианистов) и представителей других профессий, где важна бимануальная координация [32].

**Верхняя теменная долька.** Резекция коры верхней теменной дольки приводит к транзиторной атаксии, синдрому пространственного игнорирования в раннем послеоперационном периоде. Симптомы регрессируют при выполнении реабилитационных программ [4, 33, 34].

#### РОЛЬ ТРАКТОВ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА МОЗГА В ОБЕСПЕЧЕНИИ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

Группа длинных ассоциативных путей белого вещества головного мозга образует «минимальный коннектом», общую структуру, которая демонстрирует очень низкую межиндивидуальную изменчивость и минимальный потенциал пластической компенсации. В целом было обнаружено, что в отличие от коры мозга, структуры белого вещества (особенно проекционные и ассоциативные тракты) представляют собой основное ограничение пластического потенциала с низкими индексами пластичности [24]. Следовательно, определение характера инфильтрации опухоли в критические тракты белого вещества является необходимым шагом для прогнозирования ожидаемой степени резекции с хирургической точки зрения и ожидаемого снижения нейрокогнитивных функций после операции или лучевой терапии. В ряде работ было показано, что взаимоотношение трактов белого вещества и внутримозговых опухолей может быть различным и включать деструкцию волокон, их инфильтрацию, дислокацию, реже — расщепление волокон пучков, а также разные варианты их сочетаний [35]. Вследствие этого картирование проводящих путей во время удаления опухолей является важной, актуальной и сложной задачей, в которой есть до конца нерешенные вопросы, в частности пороговые значения силы тока, на которых необходимо останавливать резекцию опухоли.

Повреждение трактов белого вещества часто приводит к стойким неврологическим нарушениям. Коннектом необходим для нейропластичности, т. е. подкорковая связь не должна быть повреждена хирургическим путем, чтобы избежать осложнений [4].

#### РОЛЬ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В НЕЙРОХИРУРГИИ. ПОВТОРНЫЕ КРАНИОТОМИИ В СОЗНАНИИ С ИЗМЕНЕНИЕМ ЛОКАЛИЗАЦИИ РЕЧЕВЫХ/ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЗОН КОРЫ МОЗГА. КОНЦЕПЦИЯ СТАЖИРОВАННОЙ (ДВУХЭТАПНОЙ) ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА

Целью хирургического вмешательства при LGG является максимальная степень резекции. Однако полное удаление опухоли не всегда возможно, если глиома затрагивает функционально значимые зоны коры головного мозга. В связи с этим разработан

многоэтапный хирургический подход (стажированная хирургия) к критически важным областям головного мозга, которые классически считаются неоперабельными, что позволяет оптимизировать объем резекции, избегая при этом постоянного неврологического дефицита в промежутке между двумя операциями [4]. Чтобы продемонстрировать такую пластичность, использована комбинация фМРТ и интраоперационного картирования до и во время операций с интервалом в несколько лет у пациентов, каждый из которых перенес по 2 отдельные резекции глиомы, расположенной в левой доминантной премоторной области. В течение нескольких лет наблюдения после первой операции оба пациента не имели неврологического дефицита. Злокачественной трансформации не произошло. Основываясь на своем опыте работы с этими пациентами, авторы предположили, что в случаях неполного удаления глиомы следует рассмотреть возможность повторной операции до ее анапластической трансформации, что стало возможным благодаря реорганизации мозга после первого хирургического вмешательства [17]. На поздних эффектах нейропластичности коры базируется концепция многоходовой или многоэтапной хирургии опухолей функционально значимых зон мозга [4].

Резекция LGG, инфильтрирующей функционально значимые зоны головного мозга, становится возможной благодаря механизмам нейропластичности, индуцируемому опухолевым ростом. Потенциал церебральной пластичности долгое время недооценивался и позволяет проводить массивные резекции в функционально значимых зонах головного мозга, не вызывая осложнений [4].

#### МОНИТОРИНГ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПОМОЩЬЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Функциональная магнитно-резонансная томография является легкодоступным инструментом для предоперационного картирования мозга, который можно включать в предоперационное планирование у пациентов с глиомами головного мозга. Наиболее значительными преимуществами фМРТ являются ее неинвазивность, широкая доступность, получение анатомических изображений и возможность повторения исследования в динамике. Кроме того, интересной возможностью является использование последующей фМРТ для оценки эволюции пластичности головного мозга у пациентов с глиомами. Тем не менее использование фМРТ имеет некоторые минусы, в частности недостаточно высокая чувствительность и специфичность в сравнении с прямой электрической стимуляцией коры головного мозга. Однако фМРТ имеет большой потенциал для новых методов диагностики и лечения глиобластом [36].

Ниже приведен клинический пример пациента из работы Н. Duffau и соавт., показывающий развитие «отсроченной» нейропластичности у пациента с глиомой, расположенной в левой лобной доле вблизи зоны Брока [37]. При динамической фМРТ было отмечено исчезновение зоны активации речи, что позволило выполнить повторную операцию через 4 года (рис. 4).

#### НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

Большие перспективы открывает применение метода ТМС. При его использовании авторы смогли количественно и качественно продемонстрировать пластичность мозга у пациентов с глиомами [38]. Как было показано ранее, у пациентов после инсульта (в частности, при лечении афазии) ТМС может иметь как возбуждающее, так и тормозящее действие на стимулируемые нейроны коры. Реальные механизмы реорганизации, вызванные возбуждающим и тормозящим действием ТМС на различные нейронные сети, являются предметом дискуссий. Однако сложные взаимодействия между ипсилатеральными, контралатеральными и межполушарными связями могут быть модулированы для облегчения функциональной компенсации [39]. При этом эффект ТМС не ограничивается только стимулируемой областью. Помимо возбуждающей стимуляции участков коры мозга возле зоны повреждения возможно проведение тормозящей низкочастотной ТМС на контралатеральной стороне, в частности гомологов речевых зон для облегчения восстановления афазии после инсульта [40].

Основываясь на предварительных результатах использования ТМС при инсульте, можно рассмотреть возможность применения методики у пациентов, перенесших операцию на головном мозге в связи с глиомами, в дополнение к функциональной реабилитации [41]. Надежным и осуществимым оригинальным терапевтическим решением в повседневной клинической практике может стать разработка конкретных протоколов ТМС, направленных на вытеснение функциональных зон из области роста глиомы или ее остатков. Действительно, в отличие от пациентов с афазией после инсульта, у которых было предложено использовать ингибирующую ТМС на правом полушарии, основная цель стимуляции у пациентов с опухолями головного мозга — вовлечение гомологов функциональных зон контралатерального полушария, которым, по мнению А. Coget и соавт., может принадлежать ключевая роль в восстановлении после первой операции [42]. Однако пока остается неясным, как ТМС влияет на рост опухоли.

Фактически, чтобы увеличить объем резекции во время повторной операции, ТМС можно использовать для подавления периферических критических участков функциональных зон и вытеснения их

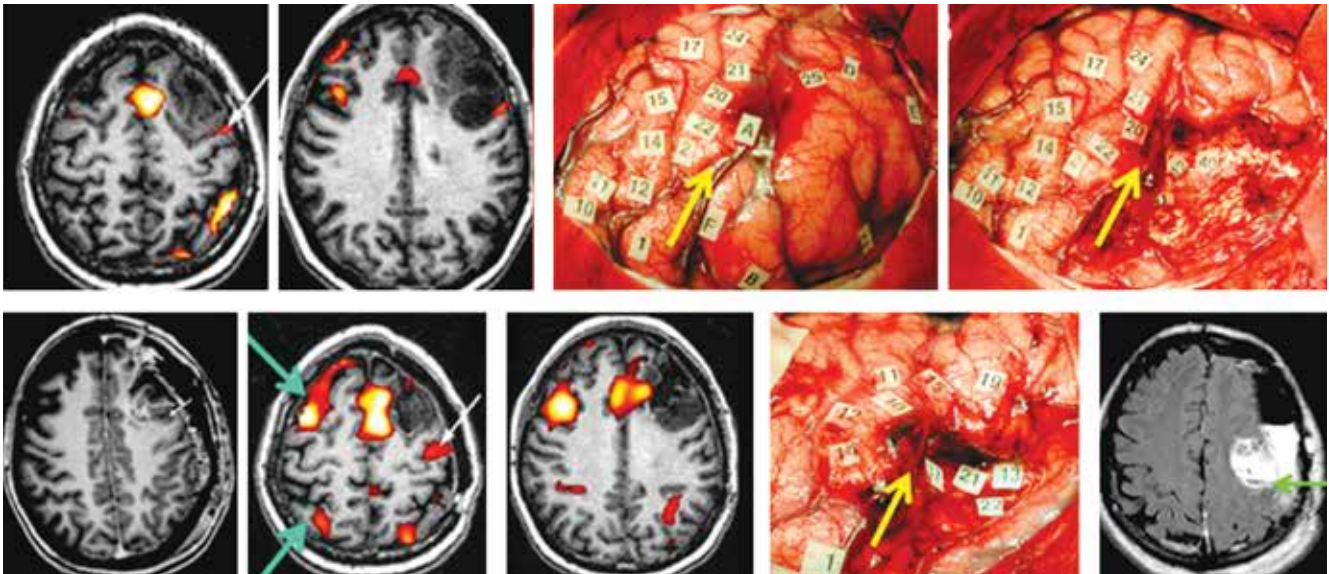


Рис. 4. Пример «отсроченной» нейропластичности речевой коры в зоне Брока у пациента с резекцией глиомы низкой степени злокачественности в левой лобной доле: во время первой операции опухоль удалена не полностью, данные функциональной магнитно-резонансной томографии показывают активацию речевой зоны Брока рядом с зоной резекции. Через 4 года данная зона инактивировалась, опухоль удалена полностью. Зона активации речи (белая стрелка); интраоперационная электрическая стимуляция корковой зоны речи (желтая стрелка); смещение зоны активации речи (светло-зеленая стрелка) относительно первичной локализации при повторной операции; моторные зоны головного мозга на снимках функциональной магнитно-резонансной томографии (темно-зеленая стрелка) [5]

Рис. 4. Example of "delayed" neuroplasticity of language cortex in the Broca's area in a patient with resection of low-grade glioma in the frontal lobe: during the first surgery, the tumor was not resected completely, magnetic resonance imaging data after the first surgery shows activation of the Broca's area near the resection zone. After 4 years, this zone inactivated, tumor in this area was resected fully. Speech activation zone (white arrow); intraoperative electric stimulation of the cortical speech zone (yellow arrow); shift of the speech activation zone (light green arrow) relative to the primary location during the repeat surgery; motor zones of the brain on functional magnetic resonance images (dark green arrow) [5]

за пределы распространения опухоли в зоне хирургического воздействия после первой резекции, где удаление опухоли было прервано. Следующим вопросом в перспективе может быть использование ТМС с целью ускорения нейропластичности и оптимизации объема резекции глиом, затрагивающих критические нейронные сети, еще до первой операции [43]. К сожалению, не у всех пациентов наблюдается ответ на ТМС. Причины этого явления до конца неясны и требуют дальнейших исследований.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Медленно прогрессирующие поражения головного мозга (например, LGG) индуцируют процессы нейропластичности в коре головного мозга как рядом с зоной поражения, так и на отдалении. Это позволяет выполнять резекции опухолей в функционально значимых зонах коры головного мозга, ранее казавшихся нерезектабельными вследствие господства философии локационизма. В настоящее время в литературе представлены многочисленные примеры успешных резекций глиом, вовлекающих как речевые, так и различные двигательные зоны коры головного мозга без выраженного персистирующего неврологического дефицита [4]. Восстановление речевой функции после резекции глиомы в функционально значимых зонах головного мозга — обычное явление, и в литературе

существует несколько конкурирующих теорий относительно того, как это происходит. Существуют теории инфильтрации глиомой корковых речевых зон и проводящих субкортикальных путей, повреждения этих зон вследствие оперативного вмешательства, а также после адьювантного лечения [44].

Реорганизация речи может представлять собой адаптивный феномен, компенсирующий инвазию опухоли в доминантное полушарие. Однако функциональные изменения, лежащие в основе языковой пластичности, с течением времени остаются неизвестными. Показано усиление межполушарных и правосторонних связей с участием гомологов языковых областей [45].

Очаговые поражения головного мозга могут приводить к морфологическим и функциональным изменениям в его отдаленных областях, например в контралатеральном полушарии. При постепенном прогрессировании заболевания функциональная компенсация и структурная пластичность этих зон оказываются более эффективными. По сравнению с HGG при LGG наблюдается тенденция к медленному росту, они менее инвазивны и имеют меньшую степень клеточной инфильтрации и пролиферации. Напротив, HGG, особенно IV степени (глиобластомы, астроцитомы), растут намного быстрее. В исследованиях показано, что существует 10-кратная разница в скорости роста: LGG растут примерно на 4 мм/год,

а HGG – примерно на 3 мм/мес [46]. Эта разница обеспечивает лучшую модель для изучения этой проблемы.

По сравнению с пациентами с HGG, пациенты с LGG имели более высокую степень вовлеченности контралатерального полушария в речевые функции, по данным S. Krishna и соавт. [44].

Зоны головного мозга за пределами участка повреждения (включая мозжечок) участвуют в реорганизации, обеспечивая более детальное представление об изменениях, связанных с пластичностью, в языковой сети при глиоме. Классические локализационистские модели, которые утверждают, что все виды поведения и когнитивные функции могут быть локализованы в ограниченных областях коры, по сути, исключают существование пластичности [4]. С другой стороны, более современные сетевые теории, предполагающие, что информация обрабатывается корковыми полями или узлами, формирующими динамические связи, когда ансамбли нейронов на короткое время синхронизируют свою деятельность, предлагают альтернативный механизм. В соответствии с этой теорией функциональная сеть может успешно пройти реорганизацию в условиях повреждения подобно авиакомпаниям, которые могут приспособиться к неожиданному закрытию аэропорта, перестраивая соединения полетов [47]. Однако для реализации феномена нейропластичности корковых зон необходима сохранность соединений между различными участками коры (т.е. белого вещества).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие нейропластичности можно разделить по заболеваниям при «медленных» процессах (LGG), когда она наиболее эффективна, и при «быстрых» процессах, когда ее развитие запаздывает (инсульты, травма, злокачественные опухоли). Наиболее эффективны процессы нейропластичности при LGG. Эффекты нейропластичности можно разделить по времени возникновения на «острые» и «отсроченные», пред- и послеоперационные, с полной и неполной компенсацией нарушенных функций. По локализации нейропластичность может быть разделена на периферическую, отдаленную в пределах ипсилатерального полушария и отдаленную с вовлечением контралатерального полушария. Речевые зоны коры и зона ДМО более пластичны относительно первичной моторной коры. Роль нейропластичности в неврологии состоит в возможности восстановления утраченных функций

после очаговых поражений мозга самопроизвольно или в результате применения ТМС.

Роль нейропластичности в нейрохирургии заключается в хорошем восстановлении при операциях в ДМО и некоторых других локализациях, включая двигательные и речевые зоны коры. Это является базисом для концепции многоэтапной хирургии опухолей функционально значимых зон мозга (прежде всего с вовлечением коры мозга, включая зоны Брока и Вернике, в меньшей степени – сенсомоторную кору). Это дает возможность выполнять массивные резекции опухолей вблизи или непосредственно в функционально значимых зонах головного мозга без серьезного неврологического дефицита.

Эффекты нейропластичности возможны только при сохранных трактах белого вещества мозга. Развитие и тип нейропластичности зависят от исходного состояния межполушарной асимметрии, типа патологического процесса и его локализации. Наилучшие эффекты нейропластичности выражены в детском возрасте.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ

В будущем необходимо разработать новые методы лечения с основной целью уменьшения миграции клеток LGG в сторону трактов белого вещества, что значительно ограничивает потенциал пластичности [48].

Следующая перспектива заключается в улучшении идентификации механизмов пластичности с помощью мультимодальных инструментов объективной нейровизуализации (например, стимулзависимой магнитно-резонансной томографии или фМРТ в состоянии покоя) и/или неинвазивного картирования мозга (например, с помощью ТМС). Такие перспективы могут помочь врачам оптимизировать сроки выбора лечения.

Еще одна перспектива заключается в усилении нейропластических реорганизаций за счет преодоления функциональных ограничений, представленных коннектомом. Для достижения этой цели необходимы дальнейшие исследования, изучающие механизмы, лежащие в основе ремоделирования сетей, особенно изменение функциональной сети в сторону отдаленных ипсилатеральных или контралатеральных зон мозга, и динамику конфигурации нейронных сетей [49], чтобы рекомендовать потенциальные протоколы нейромодуляции (например, повторяющиеся транскраниальные стимуляции с постоянным током) [50].

## Литература | References

- Cargnelutti E., Ius T., Skrap M., Tomasino B. What do we know about pre- and postoperative plasticity in patients with glioma? A review of neuroimaging and intraoperative mapping studies. *Neuroimage Clin* 2020;28:102435. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102435
- Uddin L.Q. Stability and plasticity of functional brain networks after hemispherectomy: implications for consciousness research. *Quant Imaging Med Surg* 2020;10(6):1408–12. DOI: 10.21037/qims-20-554
- Jannati A., Oberman L.M., Rotenberg A., Pascual-Leone A. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacol* 2023;48(1):191–208. DOI: 10.1038/s41386-022-01453-8
- Duffau H. Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(10):945–55. DOI: 10.1016/j.diii.2014.08.001
- Duffau H. Functional mapping before and after low-grade glioma surgery: a new way to decipher various spatiotemporal patterns of individual neuroplastic potential in brain tumor patients. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2611. DOI: 10.3390/cancers12092611
- Barcia J.A., Sanz A., Balugo P. et al. High-frequency cortical subdural stimulation enhanced plasticity in surgery of a tumor in Broca's area. *Neuroreport* 2012;23(5):304–9. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283513307
- Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005;4(8):476–86. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70140-X
- Kessels R., Eling P., Ponds R. et al. *Klinische neuropsychologie*. Amsterdam: Boom. 2012. ISBN (Print): 978-94-6105-444-9.
- Young A.L., Bocchetta M., Russell L.L. et al. Characterizing the clinical features and atrophy patterns of MAPT-related frontotemporal dementia with disease progression modeling. *Neurology* 2021;97(9):e941–52. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012410
- Алексеев И.М., Зуев А.А. Хирургическое лечение опухолей дополнительной моторной области. *Нейрохирургия* 2022;24(3):90–9. DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-3-90-99
- Alekseev I.M., Zuev A.A. Surgical treatment of tumors of the supplementary motor area. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2022;24(3):90–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-3-90-99
- Benzagmout M., Gatignol P., Duffau H. Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 2007;61(4):741–53. DOI: 10.1227/01.NEU.0000298902.69473.77
- Lubrano V., Draper L., Roux F.E. What makes surgical tumor resection feasible in Broca's area? Insights into intraoperative brain mapping. *Neurosurgery* 2010;66(5):868–75. DOI: 10.1227/01.NEU.0000368442.92290.04.00
- Thiel A., Habedank B., Herholz K. et al. From the left to the right: how the brain compensates progressive loss of language function. *Brain Lang* 2006;98(1):57–65. DOI: 10.1016/j.bandl.2006.01.007
- Thiel A., Habedank B., Winhuisen L. et al. Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients. *Ann Neurol* 2005;57(1):128e131. DOI: 10.1002/ana.20342
- Thiel A., Herholz K., Koyuncu A. et al. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol* 2001;50(5):620–9. DOI: 10.1002/ana.1253
- Ille S., Engel L., Albers L. et al. Functional reorganization of cortical language function in glioma patients – a preliminary study. *Front Oncol* 2019;9:446. DOI: 10.3389/fonc.2019.00446
- Robles S.G., Gatignol P., Lehericy S., Duffau H. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg* 2008;109(4):615–24. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0615
- De Benedictis A., Sarubbo S., Duffau H. Subcortical surgical anatomy of the lateral frontal region: human white matter dissection and correlations with functional insights provided by intraoperative direct brain stimulation. *J Neurosurg* 2012;117(6):1053–69. DOI: 10.3171/2012.7.JNS12628
- Duffau H. Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 2006;13(9):885–97. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.11.045
- Traut T., Sardesh N., Bulbas L. et al. MEG imaging of recurrent gliomas reveals functional plasticity of hemispheric language specialization. *Hum Brain Mapp* 2019;40(4):1082–92. DOI: 10.1002/hbm.24430
- Буклина С.Б., Баталов А.И., Смирнов А.С. и др. Динамика картины фМРТ и речевой функции у больных после удаления внутримозговых опухолей лобной и височной долей мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2017;(3):17–29. DOI: 10.17116/neiro201781317-29
- Buklina S.B., Batalov A.I., Smirnov A.S. et al. dynamics of functional MRI and speech function in patients after resection of frontal and temporal lobe tumors. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2017;(3):17–29. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro201781317-29
- Буклина С.Б., Баталов А.И., Фадеева Т.М. и др. Структура активации речевых зон у больных с внутримозговыми опухолями по данным функциональной магнитно-резонансной томографии в сопоставлении с локализацией опухоли и профилем функциональной асимметрии. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2015;79(3):60–8. DOI: 10.17116/neiro201579360-68
- Buklina S.B., Batalov A.I., Fadeeva T.M. et al. The structure of activation of speech zones in patients with intracerebral tumors according to functional magnetic resonance imaging in comparison with tumor localization and functional asymmetry profile. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2015;79(3):60–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro201579360-68
- Turkeltaub P.E., Eickhoff S.B., Laird A.R. et al. Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. *Hum Brain Mapp* 2012;33(1):1–13. DOI: 10.1002/hbm.21186
- Herbet G., Maheu M., Costi E. et al. Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients. *Brain* 2016;139(3):829–44. DOI: 10.1093/brain/awv394
- Tate M.C., Herbet G., Moritz-Gasser S. et al. Probabilistic map of critical functional regions of the human cerebral cortex: Broca's area revisited. *Brain* 2014;137(Pt 10):2773–82. DOI: 10.1093/brain/awu168
- Sarubbo S., Le Bars E., Moritz-Gasser S., Duffau H. Complete recovery after surgical resection of left Wernicke's area in awake patient: a brain stimulation and functional MRI study. *Neurosurg Rev* 2012;35(2):287–92. DOI: 10.1007/s10143-011-0351-4
- Duffau H., Sichez J.P., Lehericy S. Intraoperative unmasking of brain redundant motor sites during resection of a precentral angioma. Evidence using direct cortical stimulations. *Ann Neurol* 2000;47(1):132–5. PMID: 10632114.
- Duffau H. Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(4):506–13. DOI: 10.1136/jnnp.70.4.506
- Duffau H., Denvil D., Capelle L. Long-term reshaping of language, sensory and motor maps following glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):511–6. DOI: 10.1136/jnnp.72.4.511
- Krainik A., Lehericy S., Duffau H. et al. Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: role of the supplementary

- motor area. *Neurology* 2003;60(4):587–94.  
DOI: 10.1212/01.wnl.0000048206.07837.59
31. Krainik A., Duffau H., Capelle L. et al. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 2004;62(8):1323–32.  
DOI: 10.1212/01.wnl.0000120547.83482.b1
  32. Rech F., Herbet G., Moritz-Gasser S., Duffau H. Disruption of bimanual movement by unilateral subcortical electrostimulation. *Hum Brain Mapp* 2014;35(7):3439–45.  
DOI: 10.1002/hbm.22413
  33. Desmurget M., Bonnetblanc F., Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* 2007;130(Pt 4):898–914. DOI: 10.1093/brain/awl300
  34. Desmurget M., Sirigu A. A parietal-premotor network for movement intention and motor awareness. *Trends Cogn Sci* 2009;13(10):411–9. DOI: 10.1016/j.tics.2009.08.001
  35. Жуков В.Ю., Горяйнов С.А., Булкина С.Б. и др. Картирование кортикальных речевых зон и аркуатного тракта у пациентов с глиомами височной доли левого полушария (анализ серии из 27 наблюдений). *Нейрохирургия* 2023;25(1):53–61.  
DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-53-61  
Zhukov V.Yu., Goryainov S.A., Buklina S.B. et al. Mapping of cortical speech zones and arcuate tract in patients with gliomas of temporal lobe of left hemisphere (analysis of a series of 27 observations). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2023;25(1):53–61. (In Russ.).  
DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-53-61
  36. Idu A.A., Bogaciu N.S., Ciurea A.V. Brain imaging and morphological plasticity in glioblastoma: a literature review. *J Med Life* 2023;16(3):344–7. DOI: 10.25122/jml-2022-0201
  37. Duffau H. Can non-invasive brain stimulation be considered to facilitate reoperation for low-grade glioma relapse by eliciting neuroplasticity? *Front Neurol* 2020;11:582489.  
DOI: 10.3389/fneur.2020.582489
  38. De Almeida C.C., Neville I.S., Hayashi C.Y. et al. Quantification of tumor induced motor cortical plasticity using navigated transcranial magnetic stimulation in patients with adult-type diffuse gliomas. *Front Neurosci* 2023;17:1143072.  
DOI: 10.3389/fnins.2023.1143072
  39. Hamilton R.H., Chrysikou E.G., Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang* 2011;118(1–2):40–50. DOI: 10.1016/j.bandl.2011.02.005
  40. Barwood C.H., Murdoch B.E., Whelan B.M. et al. The effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: short term outcomes. *NeuroRehabilitation* 2011;28(2):113–28.  
DOI: 10.3233/NRE-2011-0640
  41. Mosca C., Zoubrinetzy R., Bacub M. et al. Rehabilitation of verbal memory by means of preserved nonverbal memory abilities after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014;2:167–73.  
DOI: 10.1016/j.ebcr.2014.09.002
  42. Coget A., Deverduin J., Bonafé A. et al. Transient immediate postoperative homotopic functional disconnectivity in low-grade glioma patients. *Neuroimage Clin* 2018;18:656–62.  
DOI: 10.1016/j.nicl.2018.02.023
  43. Duffau H. Can non-invasive brain stimulation be considered to facilitate reoperation for low-grade glioma relapse by eliciting neuroplasticity? *Front Neurol* 2020;11:582489.  
DOI: 10.3389/fneur.2020.582489
  44. Krishna S., Kakaizada S., Almeida N. et al. Central nervous system plasticity influences language and cognitive recovery in adult glioma. *Neurosurgery* 2021;89(4):539–48.  
DOI: 10.1093/neuros/nyaa456
  45. Pasquini L., Peck K.K., Tao A. et al. Longitudinal evaluation of brain plasticity in low-grade gliomas: fmri and graph-theory provide insights on language reorganization. *Cancers (Basel)* 2023;15(3):836. DOI: 10.3390/cancers15030836
  46. Swanson K.R., Bridge C., Murray J.D., Alvord E.C. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *J Neurol Sci* 2003;216(1):1–10.  
DOI: 10.1016/j.jns.2003.06.001
  47. Bullmore E., Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci* 2012 Apr 13;13(5):336–49.  
DOI: 10.1038/nrn3214
  48. Sam N., Duffau H. Brain plasticity profiling as a key support to therapeutic decision-making in low-grade glioma oncological strategies. *Cancers (Basel)* 2023;15(14):3698.  
DOI: 10.3390/cancers15143698
  49. Herbet G., Duffau H. Revisiting the functional anatomy of the human brain: toward a meta-networking theory of cerebral functions. *Physiol Rev* 2020;100(3):1181–228.  
DOI: 10.1152/physrev.00033.2019
  50. Ille S., Kelm A., Schroeder A. et al. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation improves the outcome of postsurgical paresis in glioma patients – a randomized, double-blinded trial. *Brain Stimul* 2021;14(4):780–7.  
DOI: 10.1016/j.brs.2021.04.026

#### Вклад авторов

С.А. Горяйнов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;  
С.Б. Булкина, А.И. Баталов, В.Ю. Жуков, Е.В. Александрова, Д.В. Гусев, Н.Е. Захарова, И.Н. Пронин: получение данных для анализа;  
Н.Н. Маслова: анализ полученных данных;  
Н.В. Юрьева: обзор публикаций.

#### Authors' contributions

S.A. Goryainov: developing the research design, article writing, article editing;  
S.B. Buklina, A.I. Batalov, V.Yu. Zhukov, E.V. Aleksandrova, D.V. Gusev, N.E. Zakharova, I.N. Pronin: obtaining data for analysis;  
N.N. Maslova: analysis of the obtained data;  
N.V. Yur'eva: reviewing of publications.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Горяйнов / S.A. Goryainov: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>  
С.Б. Булкина / S.B. Buklina: <https://orcid.org/0000-0002-9451-3565>  
Н.Н. Маслова / N.N. Maslova: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>  
Н.В. Юрьева / N.V. Yur'eva: <https://orcid.org/0000-0001-9419-3533>  
А.И. Баталов / A.I. Batalov: <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>  
В.Ю. Жуков / V.Yu. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0002-2523-3009>  
Е.В. Александрова / E.V. Aleksandrova: <https://orcid.org/0000-0001-5327-314X>

Д.В. Гусев / D.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0002-0931-1636>  
Н.Е. Захарова / N.E. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-0516-3613>  
И.Н. Пронин / I.N. Pronin: <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

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

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования и науки РФ № 075-15-2021-1343 «Развитие биоресурсной коллекции опухолей нервной системы человека с молекулярно-генетической паспортизацией для персонализированного лечения пациентов с нейроонкологическими заболеваниями».

**Funding.** The study was performed with support from the grant of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 075-15-2021-1343 “Development of bioresource collection of tumors of the human nervous system with molecular and genetic passporting for personalized treatment of patients with neuro-oncological diseases”.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-154-160>

# Гемифациальный спазм: оценка тяжести заболевания и сопутствующих нарушений (обзор литературы)

**Контакты:**

Михаил Альбертович  
Акулов  
[Makulov@nsi.ru](mailto:Makulov@nsi.ru)

М.А. Акулов, В.Н. Шиманский, В.К. Пошатаев, С.В. Тяняшин, В.О. Захаров

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

**Введение.** Гемифациальный спазм (ГФС) представляет собой хроническое состояние, которое существенно влияет на качество жизни пациентов. В настоящее время отсутствуют стандартизированные шкалы для оценки степени выраженности данного заболевания и влияния на качество жизни как при хирургическом, так и при консервативном лечении.

**Цель работы** – анализ данных литературы по существующим в настоящее время инструментам оценки степени тяжести ГФС, качества жизни таких пациентов и эффективности лечения данной патологии.

**Материал и методы.** Поиск опубликованных данных проводили в электронных базах данных MEDLINE (PubMed) и РИНЦ (eLIBRARY).

**Результаты.** Проанализированы имеющиеся на сегодняшний день шкалы, их основные достоинства и недостатки. Шкалы, оценивающие тяжесть ГФС: балльно-рейтинговая шкала, шкала Tan, шкала общего клинического впечатления (CGI-S), шкала Chong для оценки ГФС, шкала оценки ГФС (HSGS). Шкалы, оценивающие качество жизни пациентов с ГФС: HFS-7, Cohen, HFS-30. Инструменты, оценивающие эффективность сосудистой декомпрессии: классификация оценки оперативного лечения ГФС, шкала N. Shorr. Представлены данные исследований (более 50 участников), в которых применялись вышеперечисленные шкалы.

**Заключение.** Для сбора наиболее полной информации о состоянии пациентов рекомендуем использовать несколько инструментов оценки всех аспектов ГФС.

**Ключевые слова:** гемифациальный спазм (ГФС), оценка тяжести заболевания, шкала оценки, оценка качества жизни больных, сосудистая декомпрессия, аналитический обзор литературы

**Для цитирования:** Акулов М.А., Шиманский В.Н., Пошатаев В.К. и др. Гемифациальный спазм: оценка тяжести заболевания и сопутствующих нарушений (обзор литературы). Нейрохирургия 2025;27(2):154–60.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-154-160>

## Hemifacial spasm: assessment of disease severity and associated impairments (literature review)

M.A. Akulov, V.N. Shimansky, V.K. Poshataev, S.V. Tanyashin, V.O. Zakharov

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

Contacts: Mikhail Albertovich Akulov [Makulov@nsi.ru](mailto:Makulov@nsi.ru)

**Background.** Hemifacial spasm (HFS) is a chronic condition that significantly affects patients' quality of life. Currently, there are no standardized scales to assess the severity of this condition and the impact on quality of life in both surgical and conservative treatment.

**Aim.** To highlight the currently existing tools for assessing HFS severity, as well as the quality of life and the effectiveness of treatment of this pathology.

**Material and methods.** A search of published data in electronic databases MEDLINE (PubMed) and RSCI (eLIBRARY) was performed.

**Results.** The main advantages and disadvantages of currently available scales for assessing the severity of HFS (score-rating scale, Tan scale, Clinical General Impression Scale (CGI-S), Chong scale for assessing HFS, Hemifacial Spasm Grading Scale (HSGS)), quality of life of patients with HFS (HFS-7, Cohen scale, HFS-30 scale), as well as the effectiveness of vascular decompression (classification of assessment of surgical treatment of HFS, scale proposed by N. Shorr) were analyzed. Data from studies including more than 50 participants in which the above scales were used are also presented.

**Conclusion.** It is advisable to use several instruments to assess all aspects of HFS in order to obtain the most complete information on the patients' condition.

**Keywords:** hemifacial spasm (HFS), severity scale, score, life assessment quality, vascular decompression, analytical literature review

**For citation:** Akulov M.A., Shimansky V.N., Poshataev V.K. et al. Hemifacial spasm: assessment of disease severity and associated impairments (literature review). *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):154–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-154-160>

## ВВЕДЕНИЕ

Гемифациальный спазм (ГФС) характеризуется односторонними тоническими и (или) клоническими сокращениями мышц, иннервируемых ипсилатеральным лицевым нервом [1]. Данное заболевание наблюдается у 10 из 100 000 человек [2] и в основном обусловлено нейроваскулярной компрессией лицевого нерва [3]. Несмотря на то, что ГФС считается доброкачественным заболеванием, он представляет собой хроническую, прогрессирующую патологию, потенциально приводящую к инвалидизации и существенному нарушению качества жизни (КЖ) при несвоевременном лечении. Часто ГФС неправильно диагностируют, что в первую очередь связано с наличием других расстройств – нервного тика или блефароспазма, сопутствующих движений (синкинезии) в отдаленном периоде поражения лицевого нерва, которые могут имитировать ГФС.

В 2019 г. J. Sringean и соавт. опубликовали систематический обзор ключевых симптомов различных патологий, сопровождающихся нарушениями движений лица, которые могут помочь в постановке диагноза. К ним отнесли отсутствие признака Бабинского, выраженный блефароспазм, изолированные спазмы мышц нижней части лица, вовлечение в патологический процесс других групп мышц, острое начало заболевания, быстрое прогрессирование, отек околоушной железы и др. [4].

Этиология ГФС может быть различна. Так, T.C. Yalthro и J. Janovic сообщили, что наиболее частой (до 62 %) в выборке из 215 пациентов причиной послужила первичная, или идиопатическая, природа заболевания. Из них у 6 человек данные нейровизуализационных исследований позволили предположить расширение какой-либо артерии и сосудистую компрессию лицевого нерва, однако авторы все равно классифицировали эти случаи как идиопатические, поскольку сосудистая этиология не была подтверждена [5]. В исследовании Y. Herrero-Infante и соавт. (2021) частота идиопатического ГФС составила 63,2 % [6]. В исследовании [7] всем пациентам было проведено ангиографическое исследование, позволяющее характеризовать состояние сосудисто-нервных пучков, поэтому авторы считали ГФС вторичным по отношению к сосудистым аномалиям у пациентов с выявленными при визуализации признаками смещения и (или) сдавления лицевого нерва (до 18 человек), отвергая неопределенные данные о наличии эктатически расширенных сосудов, не ведущих к компрессии нерва [6]. Что касается

локализации сосудистой патологии, она отличается в различных исследованиях, но обычно у пациентов с ГФС чаще всего поражаются ветви передней и задней нижних мозговых артерий [8], расположенные на расстоянии от позвоночной артерии, которая в исследовании Y. Herrero-Infante и соавт. (2021) была наиболее часто ведущим к компрессии сосудом [6].

Важно отметить, что синкинезии, которые часто ошибочно принимают за ГФС, могут быть одним из симптомов постпаралитического ГФС. Так, S. Colosimo и соавт. (2006) сообщили о распространенности синкинезий до 43 % у пациентов с первичным ГФС, в случаях вторичного ГФС – до 58 % [9]. Электромиографическое исследование может быть полезно для обнаружения синкинетических мышечных сокращений, которые не всегда легко оценить [10]. Наиболее очевидным различием между пациентами с идиопатическим ГФС и пациентами, перенесшими паралич Белла, может быть наличие в первом случае неконтролируемых (возникающих спонтанно) подергиваний лицевой мускулатуры, тогда как при постпаралитическом синдроме синкинезии возникают только при мимической экспрессии, а в покое не наблюдаются. Для ГФС характерно непровольное возникновение очень частых, сложных и длительных спонтанных разрядов [11].

Менее распространенными, но не менее важными, как сообщалось ранее в литературе [5], представляются ГФС, вторичные по отношению к структурным интра- или экстракраниальным поражениям, таким как опухоли и воспалительные заболевания. Мы считаем важным не забывать об этих этиологиях и проводить нейровизуализационные исследования всем пациентам с ГФС, хотя некоторые авторы считают иначе в связи с низкой распространенностью указанных причин [12].

На сегодняшний день ботулинический токсин типа А (БТА) считается эффективным и безопасным методом первой линии лечения [13] наряду с хирургической микрососудистой декомпрессией. В течение первых 7–14 сут после инъекции БТА позволяет уменьшить степень выраженности имеющихся у большинства пациентов симптомов ГФС с минимальным числом кратковременных нежелательных явлений, таких как лагофтальм, птоз, дисфагия и др. [14]. Продолжительность действия препарата в среднем составляет около 90 сут, после чего пациенты получают повторный курс инъекций [15].

**Качество жизни пациентов с гемифациальным спазмом.** Хроническое поражение лицевых мышц в случае

ГФС часто приводит к нарушениям социальных функций. В тяжелых случаях симптомы заболевания могут влиять на зрение, речь и концентрацию внимания. Такие проблемы неизменно влияют на удовлетворенность пациента различными аспектами своей жизни [16]. Качество жизни – важный показатель исхода при хронических заболеваниях, который широко используется в исследованиях [17]. Поскольку лица с ГФС чаще страдают из-за эмоциональных и психологических проблем из-за характера заболевания, а не от физической инвалидизации, общие шкалы оценки КЖ могут не отражать полного влияния ГФС на данный аспект жизни. Существует ряд специфичных для ГФС валидизированных шкал, охватывающих важные для пациентов аспекты КЖ, однако в России КЖ данной категории пациентов редко оценивается и анализируется, хотя этот показатель очень значим.

Цель работы состояла в анализе данных литературы по существующим в настоящее время инструментам оценки степени тяжести ГФС, КЖ таких пациентов и эффективности лечения данной патологии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В электронных базах данных MEDLINE (PubMed) и РИНЦ (eLIBRARY) отбирали тексты, опубликованные в период 1990–2024 гг. Для поиска русскоязычных

статей по теме использовали следующие ключевые слова: «гемифациальный спазм», «качество жизни», «шкалы», «опросники», «вазкулярная декомпрессия». При наличии нескольких публикаций, посвященных разным этапам одного и того же исследования, выбрали последнюю работу. Исключили из выборки публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи с предварительными или дублирующими результатами исследований. Выбирали шкалы, которые использовались в крупных исследованиях. Схематично представили процесс отбора исследований на рис. 1.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящей работе представлены все найденные при полнотекстовом анализе статей шкалы, при помощи которых оценивают тяжесть ГФС, КЖ пациентов с данным заболеванием и эффективность лечения.

#### 1. Шкалы для оценки тяжести гемифациального спазма и оценки эффективности консервативного лечения (ботулинотерапии)

**Балльно-рейтинговая шкала.** Это простой и понятный метод оценки тяжести течения ГФС, в котором пациентов просят оценить спазмы по шкале от 1 (легкие) до 10 (тяжелые). Шкала проста для понимания

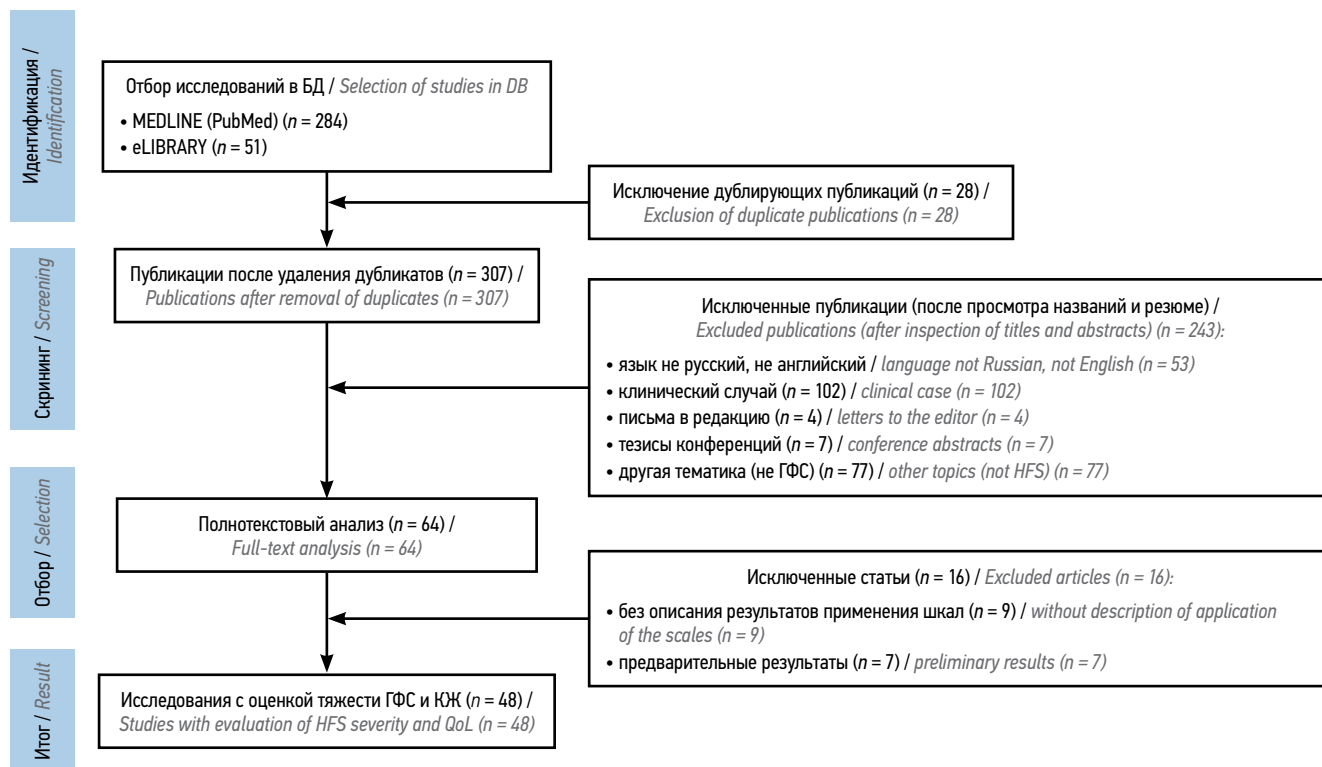


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций для аналитического обзора инструментов оценки степени тяжести гемифациального спазма, качества жизни пациентов и эффективности лечения данной патологии. БД – база данных; ГФС – гемифациальный спазм; КЖ – качество жизни

Fig. 1. Flowchart of publication selection performed for analytical review of the instruments for evaluation of hemifacial spasm severity, patients' quality of life, and effectiveness of treatment of this pathology. DB – database; HFS – hemifacial spasm; QoL – quality of life

и применения, но может не в полной мере отражать состояние пациента (не анализируется частота и интенсивность спазмов) [18].

**Шкала Тап.** Оценивается степень тяжести ГФС по 5-балльной системе [19]: 0 – норма; 1 – легкое нарушение повседневной активности; 2 – умеренное нарушение повседневной активности без расстройства функции лицевого нерва; 3 – умеренное нарушение повседневной активности с функциональными нарушениями; 4 – полная утрата трудоспособности. Шкала не позволяет оценить частоту и интенсивность спазмов.

**Шкала общего клинического впечатления (CGI-S).** Представляет собой 7-балльную шкалу (1 – здоров, 7 – тяжелобольной), разработанную на основе опыта клинициста в конкретной популяции пациентов [20]. Данная шкала позволяет классифицировать тяжесть заболевания, но не степень выраженности и тяжести ГФС, так как разработана для различных заболеваний и не учитывает клинические особенности ГФС.

**Шкала Chong для оценки гемифациального спазма.** Представляет собой более комплексный инструмент и оценивает как частоту и интенсивность ГФС, так и их влияние на повседневную деятельность пациента. Значения от 0 (нет спазмов) до 4 (сильные спазмы, которые значительно мешают повседневной деятельности). Данная шкала позволяет сформировать более подробную картину состояния пациента, но выполнение этой оценки может занять больше времени [21].

**Шкала оценки гемифациального спазма (HSGS).** Еще одним проверенным инструментом служит «Шкала оценки гемифациального спазма» (HSGS) [22] – объективная, быстрая и надежная, оценивающая локализацию, частоту и интенсивность ГФС. Однако HSGS не позволяет охарактеризовать влияние заболевания на повседневную активность пациента.

Следует учитывать, что все перечисленные выше шкалы отражают только клинические параметры, но не оценивают КЖ, связанное со здоровьем, однако данный показатель крайне важен при оценке течения ГФС и контроле успешности терапии.

## 2. Шкалы для оценки качества жизни пациентов с гемифациальным спазмом

**HFS-7.** Опросник валидизирован Е.К. Тап и соавт., адресован пациентам с ГФС для самостоятельной оценки КЖ. Шкала HFS-7 содержит 7 вопросов, касающихся повседневной деятельности (пп. 1–3), а также эмоционального благополучия и стигматизации (пп. 4–7) [19]. Однако опросник имеет существенный недостаток: ответы на вопросы даются не по визуально-аналоговой, а по категориальной клинической шкале. Хотя оценка пациентов при помощи клинических шкал позволила различить [18, 23] ботулинотерапию и плацебо в двух контролируемых исследованиях с участием пациентов с ГФС, остается по меньшей

мере сомнительным, будет ли HFS-7 достаточно чувствительным инструментом для обнаружения небольших отличий, связанных с различными вариантами лечения.

**Шкала Cohen.** Специально разработана для оценки влияния ГФС на КЖ, включает вопросы, связанные с физическим дискомфортом, эмоциональным стрессом, нарушениями в социальной и профессиональной жизни. Оценки варьируются от 0 (ГФС не влияет на качество жизни) до 100 (максимальное влияние ГФС на КЖ). Эта шкала может предоставить ценную информацию о более широком влиянии ГФС на жизнь пациентов [24].

**Шкала HFS-30.** В 2004 Е.К. Тап и соавт. [19] исследовали валидность и надежность опросника самостоятельной оценки КЖ, связанного со здоровьем (HRQOL), в случаях ГФС. Пациенты с ГФС самостоятельно отвечали в общей сложности на 30 вопросов, разделенных на 7 подшкал: мобильность, повседневная деятельность, эмоциональное благополучие, стигматизация, социальная поддержка, познание, общение. Все пункты оценивались по 5-балльной шкале от 0 (ответ «никогда») до 4 («всегда»).

Исследование [19] включало 80 пациентов с ГФС в возрасте  $56,3 \pm 11,1$  года. Значения коэффициентов ICC (внутриклассовой корреляции) и  $\alpha$  Кронбаха составили более 0,7 для большинства пунктов и подшкал HFS-30. Авторы исследования выявили значительную положительную корреляцию степени тяжести ГФС с оценками по подшкалам. Регрессионный анализ врачебной оценки реакции на ботулинотерапию при изменении показателей от исходного уровня, а также самостоятельной оценки пациентами своего состояния после ботулинотерапии показал значительную корреляцию. Исследование продемонстрировало валидность, надежность и чувствительность опросника HFS-30 [19]. Однако анкета имеет ряд недостатков: слишком длинная, не все вопросы коррелируют с тяжестью клинической картины или точно отражают реакцию на лечение. Кроме того, дискриминантная валидность между группой пациентов и контрольной группой, а также корреляция HFS-30 с общей шкалой КЖ не изучались.

Каждая из рассмотренных шкал оценки качества жизни пациентов с ГФС имеет свои сильные и слабые стороны, и выбор шкалы может зависеть от конкретных целей исследования.

## 3. Шкалы для оценки эффективности васкуляриной декомпрессии

В настоящее время отсутствует единая система оценки эффективности васкуляриной декомпрессии у пациентов с ГФС. Среди многих методов количественной оценки облегчения имеющихся симптомов наиболее часто используется показатель (%) остаточных сокращений после операции (табл. 1).

В исследованиях по оценке эффективности хирургического лечения часто также используется шкала, предложенная N. Shott и соавт. (1985), изначально предназначенная для пациентов с блефароспазмом. Шкала содержит 4 пункта, каждый из которых отражает динамику имеющейся симптоматики в послеоперационном периоде [26]:

- А – полное выздоровление, симптомы ГФС полностью исчезли, рецидивы в конце периода наблюдения отсутствуют;
- Б – частичное выздоровление, частота и амплитуда мышечных сокращений значительно уменьшились в течение полугода после операции;
- С – отсутствие динамики, симптомы ГФС остались на прежнем уровне через 1 год после лечения;
- D – рецидив, симптомы появлялись снова (после их исчезновения в результате операции), без признаков улучшения в течение 1 года после вмешательства.

В статье Н. Kobata и соавт. (1998) проанализированы исходы хирургического лечения 36 пациентов с ГФС, катамнез – 2 года. Результаты оперативного вмешательства классифицированы авторами по 4 категориям: отличный (полное исчезновение спазмов), хороший (наличие нечастых и невыраженных спазмов мускулатуры вокруг глаза), плохой (минимальный регресс спазмов или его отсутствие) и рецидив [27].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая оценка ГФС сопряжена с рядом сложностей, особенно в контексте оценки степени тяжести и влияния данного синдрома гиперфункции лицевого нерва на КЖ. Это во многом связано с тем, что до настоящего времени не было создано единое руководство по диагностике и оценке ГФС, поэтому для полноценного изучения влияния ГФС на КЖ исследователям приходится использовать несколько опросников и шкал.

В нескольких исследованиях по лечению ГФС с помощью БТА за последние 20 лет был разработан ряд инструментов оценки эффективности лечения [19, 28]. Однако плохая воспроизводимость и отсутствие стандартизированной оценки симптомов ограничивали клиническое применение шкал при ГФС [19, 28, 29]. Такие ограничения значительно повлияли на сравнение исследований, оценивающих влияние ботулинотерапии на течение ГФС. На сегодняшний день не было доказано, что какая-либо шкала может быть полезна в качестве стандартизированного метода оценки тяжести ГФС и эффективности ботулинотерапии, проводимой данной категории пациентов [28]. Существующие шкалы имеют такие недостатки, как отсутствие объективного описания симптомов, недостаточная стандартизация процедуры оценки, отсутствие четкого определения частоты рецидивов и степени тяжести ГФС. Существенным ограничением

Таблица 1. Оценка оперативного лечения гемифациального спазма [25]

Table 1. Assessment of surgical treatment of hemifacial spasm [25]

Оценка (степень) Score (grade)	Характеристика Characteristic
0	Тотальное улучшение, результат – 100 %. Пациент полностью удовлетворен результатами лечения Complete recovery, 100 % result. Patient is completely satisfied with treatment results
1	Субтотальное улучшение, результат – 100–90 %. Редкие и небольшие спазмы при стрессовых ситуациях. Пациент доволен результатами лечения Subtotal recovery, 100–90 % result. Rare and slight spasms in stressful situations. Patient is satisfied with treatment results
2	Частичное улучшение, результат – 90–50 %. Пациент недоволен результатом Partial recovery, 90–50 % result. Patient is not satisfied with the result
3	Неуспешная операция, результат – 50 % и ниже, вплоть до отсутствия. Пациент сожалеет об операции Unsuccessful surgery, 50 % or lower or absent result. Patient regrets the surgery

является включение в валидационное исследование пациентов не только с ГФС, но и с блефароспазмом [28]. До сих пор не полностью представлена информация о чувствительности и специфичности имеющихся шкал, оцененных на больших выборках пациентов с ГФС.

При использовании шкал важно учитывать способность пациента понимать и заполнять анкету, а также возможность шкалы отражать те аспекты ГФС, которые наиболее важны для оценки состояния пациента и выработки целей лечения. Кроме того, оценка улучшения обычно проводится посредством анализа различий результатов шкал до и после лечения, которые считаются значительными. В большей части исследований не используются «критические различия», основанные на формальных показателях надежности, или, по крайней мере, не устанавливаются пороговые значения для оценки улучшения.

Несовершенство каждой из шкал (и опросников) с успехом компенсируется их одновременным применением, поэтому в исследованиях для полноты охвата такой сложной патологии и получения качественных статистических данных важно задействовать максимальное число инструментов оценки ГФС. С учетом данных отобранной литературы мы считаем целесообразным использование таких шкал, как GCI, Cohen, Chong, HFS-30 и Tan, эффективность применения которых при работе с ГФС доказана длительным опытом многих исследователей. Исходя из нашего опыта и учитывая достаточно высокую чувствительность

перечисленных инструментов оценки, мы рекомендуем при выборе шкал для оценки состояния пациентов с ГФС основываться на удобстве специалиста и его опыте в их применении.

Еще раз отметим необходимость разработки единой шкалы для оценки степени тяжести ГФС, учитывающей наиболее важные двигательные нарушения и КЖ пациентов. Такая шкала должна быть основана на объективных критериях и обеспечивать оптимальную надежность результата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ данных литературы выявил отсутствие единого стандартизированного подхода к оценке степени тяжести гемифациального спазма, качества жизни пациентов, а также эффективности консервативного и хирургического методов лечения. Рекомендуется использовать несколько инструментов для оценки всех аспектов гемифациального спазма для формирования наиболее полной картины состояния пациентов.

## Литература | References

- Tan N.C., Chan L.L., Tan E.K. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM* 2002;95(8):493–500. DOI: 10.1093/qjmed/95.8.493
- Nilsen B., Le K.D., Dietrichs E. Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway. *Neurology* 2004;63(8):1532–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000142080.85228.e8
- Tan E.K., Chan L.L., Lim S.H. et al. Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography in patients with hemifacial spasm. *Ann Acad Med Singap* 1999;28(2):169–73. PMID: 10497660
- Sringean J., Dressler D., Bhidayasiri R. More than hemifacial spasm? A case of unilateral facial spasms with systematic review of red flags. *J Neurol Sci* 2019;407:116532. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116532
- Yalthro T.C., Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms. *Mov Disord* 2011;26(9):1582–92. DOI: 10.1002/mds.23692
- Herrero-Infante Y., Rodríguez-Sanz A., Máñez-Miró J., Vivancos-Matellano F. Hemifacial spasm through the last three decades: From etiology to efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;203:106555. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106555
- Ho S.L., Cheng P.W., Wong W.C. et al. A case-controlled MRI/MRA study of neurovascular contact in hemifacial spasm. *Neurology* 1999;53(9):2132–9. DOI: 10.1212/wnl.53.9.2132
- Sharma R., Garg K., Agarwal S. et al. Microvascular decompression for hemifacial spasm: A systematic review of vascular pathology, long term treatment efficacy and safety. *Neurol India* 2017;65(3):493–505. DOI: 10.4103/neuroindia.NI\_1166\_16
- Colosimo C., Bologna M., Lamberti S. et al. A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm. *Arch Neurol* 2006;63(3):441–4. DOI: 10.1001/archneur.63.3.441
- Valls-Solé J., Montero J. Movement disorders in patients with peripheral facial palsy. *Mov Disord* 2003;18(12):1424–35. DOI: 10.1002/mds.10605
- Eekhof J.L., Aramideh M., Speelman J.D. et al. Blink reflexes and lateral spreading in patients with synkinesia after Bell's palsy and in hemifacial spasm. *Eur Neurol* 2000;43(3):141–6. DOI: 10.1159/00008153
- Tan E.K., Chan L.L. A case-controlled MRI/MRA study of neurovascular contact in hemifacial spasm. *Neurology* 2000;55(1):155–6. DOI: 10.1212/wnl.55.1.155
- Duarte G.S., Rodrigues F.B., Castelhão M., et al. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):CD004899. DOI: 10.1002/14651858.CD004899.pub3
- Jost W.H., Laskawi R., Palmowski-Wolfe A., Urban P.P. Therapy of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Laryngorhinootologie* 2019;98(4):247–51. DOI: 10.1055/a-0834-4188
- Акулов М.А., Шиманский В.Н., Орлова О.Р. и др. Увеличение эффективности ботулинотерапии при возврате симптомов гемифациального спазма после васкулярной декомпрессии. Клинический случай и обзор литературы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2022;86(2):89–96. DOI: 10.17116/neiro20228602189
- Akulov M.A., Shimansky V.N., Orlova O.R. et al. Higher efficacy of botulinum toxin therapy for hemifacial spasm recurrence after vascular decompression. Case report and literature review. *Zhurnal voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2022;86(2):89–96. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro20228602189
- Marinus J., Ramaker C., van Hilten J.J., Stiggelbout A.M. Health related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(2):241–8. DOI: 10.1136/jnnp.72.2.241
- Idler E.L., Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav* 1997;38(1):21–37. PMID: 9097506
- Park Y.C., Lim J.K., Lee D.K., Yi S.D. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci* 1993;8(5):334–40. DOI: 10.3346/jkms.1993.8.5.334
- Tan E.K., Fook-Chong S., Lum S.Y., Lim E. Botulinum toxin improves quality of life in hemifacial spasm: validation of a questionnaire (HFS-30). *J Neurol Sci* 2004;219(1–2):151–5. DOI: 10.1016/j.jns.2004.01.010
- Rudzińska M., Wójcik M., Szczudlik A. Hemifacial spasm non-motor and motor-related symptoms and their response to botulinum toxin therapy. *J Neural Transm (Vienna)* 2010;117(6):765–72. DOI: 10.1007/s00702-010-0416-5
- Chong P.N. Botulinum toxin in the treatment of hemifacial spasm. *Singapore Med J* 1990;31(5):469–71. PMID: 2259946
- Tambasco N., Simoni S., Sacchini E. et al. Validation of the hemifacial spasm grading scale: A clinical tool for hemifacial spasm. *Neurol Sci* 2019;40(9):1887–92. DOI: 10.1007/s10072-019-03921-4
- Yoshimura D.M., Aminoff M.J., Tami T.A., Scott A.B. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1992;15(9):1045–9. DOI: 10.1002/mus.880150909
- Cohen D.A., Savino P.J., Stern M.B., Hurtig H.I. Botulinum injection therapy for blepharospasm: A review and report of 75 patients. *Clin Neuropharmacol* 1986;9(5):415–29. DOI: 10.1097/00002826-198610000-00002

25. Sindou M., Mercier P. Microvascular decompression for hemifacial spasm: Outcome on spasm and complications. A review. *Neurochirurgie* 2018;64(2):106–16. DOI: 10.1016/j.neuchi.2018.01.001
26. Shorr N., Seiff S.R., Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1985;99(5):542–6. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)77954-1
27. Kobata H., Kondo A., Iwasaki K., Nishioka T. Combined hyperactive dysfunction syndrome of the cranial nerves: Trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and glossopharyngeal neuralgia: 11-year experience and review. *Neurosurgery* 1998;43(6):1351–62. DOI: 10.1097/00006123-199812000-00052
28. Wabbels B., Roggenkämper P. Botulinum toxin in hemifacial spasm: The challenge to assess the effect of treatment. *J Neural Transm (Vienna)* 2012;119(8):963–80. DOI: 10.1007/s00702-011-0762-y
29. Weiss D., Sturm J., Hieber L. et al. Health-related quality of life outcomes from botulinum toxin treatment in hemifacial spasm. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(4):211–6. DOI: 10.1177/1756285616682676

**Вклад авторов**

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции исследования, написании текста рукописи, формулировке выводов.

**Authors' contributions**

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. All the authors participated in the development of the concept of this review, drafted the manuscript, and formulated the conclusions.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.А. Акулов / M.A. Akulov: <https://orcid.org/0000-0002-6191-424X>

В.Н. Шиманский / V.N. Shimansky: <https://orcid.org/0000-0002-9274-0254>

В.К. Пошатаев / V.K. Poshataev: <https://orcid.org/0000-0002-3279-3733>

С.В. Танышин / S.V. Tanyashin: <https://orcid.org/0000-0001-8351-5074>

В.О. Захаров / V.O. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0002-7670-0906>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors of the article declare that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** В публикации представлены обезличенные данные пациентов.

**Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics.** The publication presents depersonalized patient data.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-161-170>

# Особенности диагностики базальной ликвореи у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

Контакты:

Дарья Викторовна  
Рощина  
[koneva.darya92@gmail.com](mailto:koneva.darya92@gmail.com)Д. В. Рощина<sup>1</sup>, И. М. Годков<sup>1,2,3</sup>, А. А. Гринь<sup>1,2</sup>, А. И. Крюков<sup>4</sup>, Е. В. Гаров<sup>4</sup><sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухареvская пл., 3;<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3;<sup>4</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержеvского» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное ш., 18а, стр. 2

**Введение.** Частота посттравматической базальной ликвореи (ПБЛ) при переломах основания черепа составляет 33–40 %, развитие внутричерепных гнойных осложнений при этом состоянии наблюдается в 10–37 % случаев, а уровень летальности может достигать 30 % даже при проведении антибактериальной терапии. Сложность диагностики базальной ликвореи (БЛ) у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) обуславливает ряд причин – невозможность сбора жалоб со стороны пациента с угнетенным уровнем бодрствования; затрудненность укладки пациентов для проведения инструментальной диагностики за счет сочетанных повреждений; нахождение на искусственной вентиляции легких; маскировка истечения ликвора из-за геморрагического характера отделяемого из полости носа.

**Цель работы** – обзор эффективности различных диагностических методов и алгоритмов для выявления БЛ, а также их применимости в случаях ЧМТ с подозрением на проникающий характер.

**Результаты.** Выявлены основные сложности диагностики БЛ у реанимационных пациентов, связанные с рядом проблем при выполнении инвазивных методов нейровизуализации и сбора ликвореи для лабораторной диагностики по специфическим маркерам цереброспинальной жидкости, а также с отсутствием флуоресцеина, разрешенного для интратекального применения на территории Российской Федерации. Установлено, что в случаях тяжелого состояния пациента наиболее информативными методами диагностики служат компьютерная томография головного мозга и глюкозооксидазный тест, а в случае сомнительных результатов – радионуклидная цистернография. После подтверждения БЛ рекомендуется эндоскопическая ревизия полости носа и, при необходимости, пластика ликворной фистулы.

**Заключение.** Представленные данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований и уточнения диагностических алгоритмов с целью повысить точность выявления ПБЛ у пациентов с тяжелой ЧМТ.

**Ключевые слова:** посттравматическая базальная ликворея, черепно-мозговая травма, глюкозооксидазный тест, бета-2-трансферрин, бета-трассе-протеин, КТ головного мозга, МРТ головного мозга, КТ-цистернография, МРТ-цистернография, радионуклидная цистернография, флуоресцеиновый тест

**Для цитирования:** Рощина Д.В., Годков И.М., Гринь А.А. и др. Особенности диагностики базальной ликвореи у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия* 2025;27(2):161–70.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-161-170>

## Features of diagnosing cerebrospinal fluid leak in patients with severe traumatic brain injury

D. V. Roshchina<sup>1</sup>, I. M. Godkov<sup>1,2,3</sup>, A. A. Grin<sup>1,2</sup>, A. I. Kryukov<sup>4</sup>, E. V. Garov<sup>4</sup><sup>1</sup>N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;<sup>2</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;<sup>3</sup>Moscow Multiprofile Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; Bld. 3, 8 Sosenskii Stan St., Moscow 108814, Russia<sup>4</sup>The Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute; Bld. 2, 18a Zagorodnoe Hwy., Moscow 117152, RussiaContacts: Darya Viktorovna Roshchina [koneva.darya92@gmail.com](mailto:koneva.darya92@gmail.com)

**Background.** The frequency of traumatic cerebrospinal fluid (CSF) leaks in fractures of the skull base is 33–40 %, intracranial purulent complications occur in 10–37 % of cases, and mortality rate is 30 % even with antibiotic therapy. The difficulty of diagnosing CSF leaks in patients with severe traumatic brain injury is caused by several factors: impossibility of gathering complaints from a patient with decreased alertness; difficulty to position a patient for instrumental diagnostics due to concomitant injuries; artificial ventilation; cerebrospinal fluid leak being masked by hemorrhagic secretions from the nose.

**Aim.** To review the effectiveness of various diagnostic methods and algorithms for detection of cerebrospinal fluid leak and to assess their feasibility in cases of potentially penetrating traumatic brain injury.

**Results.** The study identified the main challenges of diagnosing cerebrospinal fluid leaks in intensive care patients, including difficulties in performing invasive neuroimaging methods, challenges in collecting nasal secretions for laboratory detection of CSF-specific markers, and the absence of fluorescein approved for intrathecal use in the Russian Federation. It was established that in severe cases, the most informative methods are brain CT and glucose oxidase test with radionuclide cisternography recommended in cases of uncertain results. Upon confirmation of cerebrospinal fluid leak, endoscopic nasal cavity revision and, if necessary, CSF fistula repair are advised.

**Conclusion.** The findings emphasize the need for further research and refinement of diagnostic algorithms to improve the accuracy of traumatic CSF leak detection in patients with severe traumatic brain injuries.

**Keywords:** traumatic cerebrospinal fluid (CSF), CSF leak, traumatic brain injury, glucose oxidase test, beta-2 transferrin, beta-trace protein, computed tomography of the brain, magnetic resonance imaging of the brain, computed tomography cisternography, magnetic resonance imaging cisternography, radionuclide cisternography, fluorescein test

**For citation:** Roshchina D.V., Godkov I.M., Grin A.A. et al. Features of diagnosing cerebrospinal fluid leak in patients with severe traumatic brain injury. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(2):161–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-2-161-170>

## ВВЕДЕНИЕ

Посттравматическая базальная ликворея (ПБЛ) у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) остается актуальной проблемой. В структуре ЧМТ проникающие переломы основания черепа встречаются с частотой до 3 % [1]. Частота ПБЛ при некоторых видах переломов может составлять 33–40 % [2–7], развитие внутричерепных гнойных осложнений при этом состоянии достигает 10–37 %, а уровень летальности – до 30 % даже при проведении антибактериальной терапии [8–11].

Сложность диагностики ПБЛ у пациентов с изолированной и сочетанной тяжелой ЧМТ, находящихся в реанимационном отделении, часто обусловлена невозможностью собрать жалобы со стороны пациента из-за угнетения их сознания, трудностями укладки таких пациентов для проведения инструментальной диагностики, а также проблемой верификации истекающей из носа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), замаскированной назальным секретом, который вследствие ЧМТ имеет геморрагический характер. Удлинение сроков выявления ПБЛ приводит к повышению риска развития гнойного менингита, формированию ликворной фистулы (ЛФ) и ухудшению прогноза для пациента.

Для выявления базальной ликвореи (БЛ) используют методы нейровизуализации и лабораторные анализы, позволяющие локализовать дефект основания черепа, мозговых оболочек и верифицировать ЦСЖ в назальном секрете. Данная работа посвящена обзору эффективности различных диагностических методов и алгоритмов для выявления БЛ, а также их примени-

мости у пациентов с подозрением на проникающий характер ЧМТ.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

### 1. Лабораторная диагностика посттравматической базальной ликвореи

**1.1. Глюкозооксидазный тест.** Первое лабораторное исследование, которое можно выполнить в рамках скрининга у пациентов с подозрением на БЛ, – глюкозооксидазный тест (ГОТ), который основан на визуальном полуколичественном определении глюкозы в назальных выделениях с помощью тест-полосок. Известно, что в норме содержание глюкозы в назальном секрете примерно в 2 раза ниже, чем в ЦСЖ [12–15]. Нанесенный фермент (глюкозооксидаза) на сенсорный элемент тест-полоски, окисляет глюкозу, в результате чего образуются глюконовая кислота и перекись водорода. Последняя совместно с имеющейся на сенсорном элементе пероксидазой окисляют хромоген, приобретающий специфическую окраску (рис. 1), интенсивность которой зависит от количества образовавшейся перекиси водорода, а значит, от содержания глюкозы в отделяемом из полости носа [14, 15].

В рутинной практике диагностический метод ГОТ применим за счет удобства, низкой стоимости, скорости получения результата и простоты использования тест-полосок. Однако он может давать ложные результаты на фоне других состояний, не сопровождающихся истечением ЦСЖ. Референс значений специфичности колеблется от 0 до 45 %, чувствительности – от 80 до 100 % [12–15].



Рис. 1. Глюкозооксидазный тест: окрашивание тест-полоски при взаимодействии с ликвором (слева) и отсутствие окрашивания в случае нормального назального секрета (справа)

Fig. 1. Glucose oxidase stick test: test strip staining due to interaction with cerebrospinal fluid (on the left), no staining after interaction with normal nasal secretion (on the right)

По результатам исследования D. Steedman и M. Gordon [14], в 26 % случаев глюкоза была обнаружена в назальном и слезном секретах в контрольной группе пациентов без сопутствующих заболеваний. Повышенное содержание глюкозы регистрируется в смывах верхних дыхательных путей пациентов с патологией, не связанной с истечением ЦСЖ, например при остром катаральном назофарингите, сахарном диабете I и II типов, нахождении пациентов на искусственной вентиляции легких [14–16].

Временную гипергликемию может вызвать внутривенное введение 20 % раствора декстрозы или прием 75 мг глюкозы перорально, как показали D. Wood и соавт. [15]. В таких случаях глюкозу в назальном секрете, даже после прекращения введения или приема, регистрировали на протяжении 10 мин на уровне 6,7–9,7 ммоль/л.

Снижение концентрации глюкозы в ЦСЖ провоцируют интракраниальные осложнения, что может повлечь за собой появление ложноотрицательных результатов ГОТ, особенно у пациентов с продолжающейся БЛ [12–16].

Перечисленное имеет большое значение: развитие внутричерепных осложнений, явления острого воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей, гипергликемия, следы состоявшегося носового кровотечения присутствуют в остром периоде ЧМТ, что ставит под сомнение использование ГОТ как самостоятельного лабораторного метода для подтверждения диагноза.

**1.2. Выявление бета-2-трансферрина в назальном секрете.** Бета-2-трансферрин — это специфический

белок, синтезируемый клетками мягкой мозговой оболочки (лептоменинкса) и сосудистыми сплетениями путем десалинации бета-1-фракции. Бета-2-трансферрин позволяет с высокой точностью и эффективностью неинвазивно диагностировать ликворею, поскольку он отсутствует в биологических жидкостях, таких как кровь, слеза, назальный секрет.

Определение уровня данного белка в назальном секрете — «золотой стандарт» лабораторной диагностики ликвореи в США и европейских странах. Существуют разные варианты верификации ликвора при помощи этого маркера, бета-2-трансферрина: изоэлектрическая фокусировка, иммунофиксация, сульфат-электрофорез с иммуноблоттингом. Вне зависимости от способа верификации показатели чувствительности составляют от 87 до 100 %, специфичности — от 71 до 94 % [12, 17–21].

Температура и время экспозиции не оказывают влияния на чувствительность теста, что позволяет диагностировать БЛ даже при малом количестве назального секрета и в тех случаях, когда сбор отделяемого необходимо проводить в течение нескольких суток [16, 19]. Высокие показатели чувствительности и специфичности, а также неинвазивность и небольшая стоимость — основные преимущества бета-2-трансферринового теста [12, 17, 18, 21, 22].

Однако возможно получение ложноположительных результатов у больных гепатитами, гепатозами, алкогольными циррозами печени в связи с имеющимся нарушением активности глюкозилтрансферазы и появлением в крови бета-1- и бета-2-трансферрина в высоких концентрациях. Ложноотрицательные результаты теста могут быть обусловлены присутствием в верхних дыхательных путях *Streptococcus pneumoniae* [21, 22].

**1.3. Выявление бета-trace-протеина в назальном секрете.** Простагландин D-синтаза, или бета-trace-протеин (бета-ТР, от beta-trace protein, beta-ТР), вырабатываемый клетками лептоменинкса, присутствует во всех средах организма, но наибольшая его концентрация обнаружена в ЦСЖ (от 9,4 до 32,6 мг/л, в среднем 16,6 мг/л), что в 34 раза выше, чем в сыворотке крови [23]. На сегодняшний день о наличии примеси ликвора в назальном секрете и выделениях из наружного слухового прохода свидетельствуют только высокие концентрации — выше 1,31 мг/л [20, 21, 23]. При выявлении маркера в концентрации до 1,1 мг/л исследуют соотношение концентрации бета-ТР в ЦСЖ и плазме [20, 21, 23–25].

Тест на бета-ТР, по сравнению с бета-2-трансферриновым тестом, обладает еще большей чувствительностью и специфичностью (87 и 100 % соответственно), однако он не столь широко доступен [20–26].

Техническая сложность диагностики БЛ для определения этих маркеров (бета-2-трансферрина и бета-ТР) заключается в сборе назального секрета у пациентов

реанимационного отделения, находящихся в горизонтальном положении. Помимо этого, концентрация бета-ТР в периферической крови может повлиять на дальнейшую интерпретацию результатов диагностики. В этой связи следует избегать выполнения бета-ТР-теста при состояниях, которые изменяют содержание бета-ТР в крови и ЦСЖ, — почечной недостаточности, бактериальном менингите, которые часто характерны для реанимационных больных при усугублении полиорганной дисфункции, что доказано в ряде исследований [22, 24–26].

## 2. Инструментальная диагностика

### 2.1. Компьютерная томография головного мозга.

Ценный метод для детальной визуализации костных структур свода и основания черепа — компьютерная томография головного мозга (КТ ГМ), а кроме того, доступный, неинвазивный, быстрый и недорогой, не требующий активного истечения ЦСЖ для визуализации костного дефекта.

Оценка изображений КТ ГМ в мультипланарных проекциях, а также в 3D-реконструкции (рис. 2, 3) позволяет наиболее точно локализовать ЛФ и спланировать предстоящее хирургическое вмешательство [5, 7–9, 12, 27–30]. Чувствительность и специфичность КТ ГМ, по разным данным, составляют 84–95 и 57–100 % соответственно, а выявление единичной ЛФ у пациентов с положительной взаимосвязью между расположением костного дефекта и клинической картиной истечения ЦСЖ устраняет необходимость в дополнительной визуализации [12, 27–31].

Рентгенологические признаки ЛФ на КТ ГМ:

- дефект кости с экссудатом в околоносовых пазухах, имеющим плотность по Хаунсфилду, характерную для ЦСЖ;
- дефект кости со скоплением воздуха в полости черепа;
- экстракраниальное пролабирование мягкотканного образования.

Недостатки диагностической КТ ГМ [29–31]:

- невозможность верифицировать повреждение твердой мозговой оболочки, откуда отмечается истечение ЦСЖ, в случае пациента с множественными костными дефектами;
- сложность дифференцировки скоплений назального секрета и ликвора в анатомических областях, где наблюдается истончение костной структуры (ситовидная пластинка решетчатого лабиринта).

Некоторые авторы для повышения чувствительности исследования рекомендуют использовать комбинацию КТ ГМ и магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) [29, 32–37]. Совместное использование методов позволяет повысить чувствительность до 93–100 % [28–31].

**2.2. Магнитно-резонансная томография головного мозга.** Диагностический метод МРТ ГМ больше всего

подходит для визуализации мягких тканей и патологических образований (энцефало- и менингоэнцефалоцеле, холестеатомы, опухоли) при оценке в T2-взвешенном изображении (рис. 4), не требует интратекального введения контрастного вещества. С помощью МРТ ГМ можно визуализировать косвенные признаки внутричерепной гипертензии. Специфичность МРТ ГМ составляет 89–100 %, чувствительность — 45–100 % [28, 31, 38, 39]. Однако МРТ ГМ уступает КТ ГМ в визуализации костных структур, что требует сочетания этих диагностических методов с целью более качественной и точной интерпретации результатов исследования.

**2.3. КТ-цистернография.** Верификация места истечения ЦСЖ с помощью КТ-цистернографии (КТЦГ) заключается в интратекальном введении контрастирующего йодсодержащего препарата. Попадая экстракраниально через остеоуральный дефект, контрастное вещество улучшает его визуализацию, повышая точность



Рис. 2. Снимки компьютерной томографии (КТ) головного мозга, 3D-реконструкция: видны посттравматические дефекты костей лицевого скелета, свода и основания черепа (стрелки)

Fig. 2. Computed tomography images (CT) of the brain, 3D reconstruction: posttraumatic defects of the bones of the facial skeleton, vault and skull base (arrows) are visualized

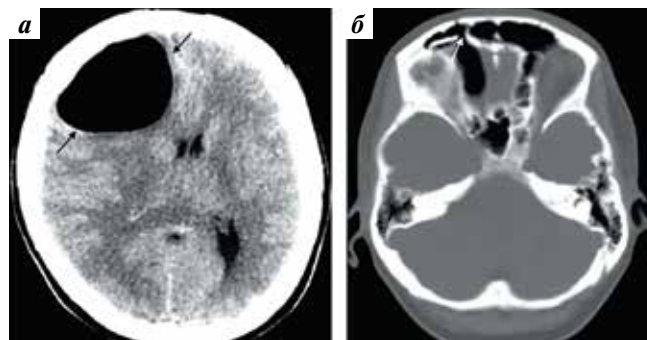


Рис. 3. КТ головного мозга: а — мягкотканый режим: видна порэнцефалическая киста лобной области (стрелки); б — костный режим — выявляется посттравматический дефект задней стенки правой лобной пазухи (стрелки)

Fig. 3. Brain CT: а — brain mode: porencephalic cyst of the frontal area is visualized (arrows); б — bone mode: posttraumatic defect of the anterior wall of the right frontal sinus is visualized (arrows)

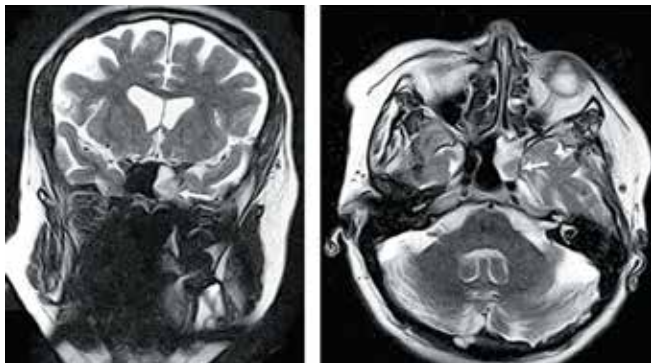


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга, T2-изображения: менингоэнцефалоцеле латерального кармана левой клиновидной пазухи (стрелки)

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain, T2-weighted images: meningoencephalocele of the lateral recess of the left sphenoid sinus (arrows)



Рис. 5. КТ-цистернография: визуализируется костный дефект в области латерального кармана правой клиновидной пазухи (стрелки)

Fig. 5. CT cisternography: bone defect of the lateral recess of the right sphenoid sinus (arrows) is visualized

диагностики (рис. 5). Данный диагностический метод имеет важное для планирования хирургической тактики преимущество перед другими в случаях множественных дефектов основания черепа, когда истинную локализацию ЛФ установить невозможно [27, 31].

Чувствительность КТЦГ варьируется от 33 до 100 %, специфичность составляет 94 % [27, 31, 33, 39, 40]. Чувствительность метода выше в случае активной БЛ, чем неактивной ликвореи, однако есть данные J.A. Stone и соавт. [27] о невысоких показателях чувствительности (не более 48 %), в том числе у пациентов с активным истечением ЦСЖ. При небольших дефектах твердой мозговой оболочки (<2 мм) процент выявления БЛ также не высок – 33 % [27, 31, 33, 39, 40].

Недостатки метода КТЦГ:

- инвазивный характер исследования;
- повышенная доза облучения из-за многократного сканирования;
- осложнения, связанные с проведением пациенту люмбальной пункции и интратекальной инстилляции йодсодержащего препарата.

Возможные риски, связанные с интратекальным введением контрастного препарата, – головная боль, тошнота, рвота, судороги, развитие неврологического дефицита и сердечно-сосудистые нарушения [27, 31, 33, 39]. Применение инвазивных контрастных методов нейровизуализации и КТЦГ, в частности у реанимационных больных, крайне затруднительно, поскольку при его проведении необходимо позиционирование пациента в положении Тренделенбурга.

**2.4. Радионуклидная цистернография.** Впервые радионуклидная цистернография (РЦГ) была применена в качестве диагностического метода более 50 лет назад. Данная методика сопряжена с интратекальным введением радиофармпрепарата (РФП) – <sup>111</sup>индия или <sup>99</sup>технеция, после чего оценивают распределение РФП в субарахноидальном пространстве с различными интервалами в течение 24–48 ч в гамма-камере [34–36]. В полость носа или наружный слуховой проход пациента после интратекального введения РФП помещают тампоны, которые исследуют на интенсивность радиоактивного излучения по окончании исследования [27, 34–36]. Экстравазацию РФП на тампонах выявляют при истечении ЦСЖ. Результат пробы положительный, если на снимках видны ликворные «дорожки», а активность РФП в тампонах в 1,5–2 раза выше, чем в сыворотке крови (рис. 6).

Проведение метода оправдано в случае ЛФ, выявленной по результатам КТ ГМ, поскольку РЦГ подтверждает истечение ЦСЖ. В настоящее время применение РЦГ ограничено по причинам его инвазивности, наличия радиоактивного излучения и высокой

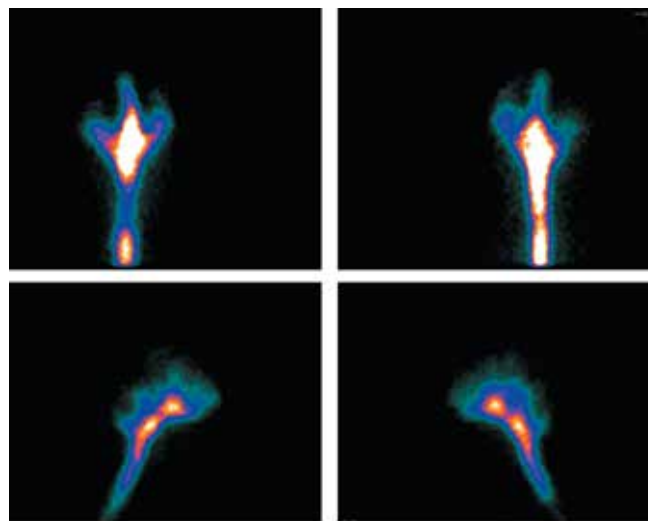


Рис. 6. Радионуклидная цистернография: отсутствие характерных ликворных «дорожек» при распределении радиофармпрепарата через 24 ч после его введения (отрицательный результат)

Fig. 6. Radionuclide cisternography: absence of characteristic cerebrospinal fluid "tracks" after distribution of the radiopharmaceutical 24 hours after its administration (negative result)

стоимости. Вместе с тем в случае активной, интенсивной ликвореи или множественных дефектов основания черепа визуализация ЛФ при помощи РЦГ может быть затруднена за счет эффекта гиперсвечения. Чувствительность РЦГ находится в диапазоне 76–100 %, специфичность – 100 % [27, 34–36].

Проведение РЦГ при диагностическом поиске назальной ликвореи часто сопряжено со сложностями, особенно у пациентов реанимационного отделения, ввиду невозможности длительно находиться в вынужденном положении лежа на животе.

**2.5. Магнитно-резонансная цистернография.** Этот метод применим для подтверждения и определения локализации ЛФ за счет усиления сигнала ЦСЖ и подавления фоновых сигналов [31, 39, 41]. Магнитно-резонансная цистернография (МРЦГ) позволяет получить так называемые миелоурографические – сильно взвешенные T2-изображения (с подавлением сигнала подкожно-жировой клетчатки и паренхимы головного мозга), за счет интратекального введения контрастного вещества, например гадолиния, и характеризуется коротким временем захвата и высоким разрешением [31, 32, 37–39, 41].

Низкая вязкость гадолиния и сходная с ЦСЖ плотность обеспечивают лучшее распределение в субарахноидальном пространстве по сравнению с йодсодержащими препаратами, которые используют для КТЦГ [37]. Гадолиний остается в субарахноидальном пространстве до 24 ч, что позволяет визуализировать непостоянную ликворею, а также выявить более мелкие (<3 мм) остеоуральные дефекты [32, 36, 37, 39]. Чувствительность МРЦГ составляет около 94 %, специфичность – 100 % [31, 32, 39, 41].

Признаки БЛ на T2-изображениях МРЦГ [39]:

- сообщающийся с экстракраниальным пространством ликворный «столб»;
- грыжевое выпячивание, связанное с веществом головного мозга (энцефалоцеле или менингоцеле).

Тем не менее существуют спорные мнения о безопасности МРЦГ в связи с данными о накоплении гадолиния в веществе головного мозга и отсроченных последствиях, что требует разумного, нерутинного применения данной методики. Проведение МРЦГ у пациентов реанимационного отделения, несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности, крайне затруднительно в связи с его времязатратностью и необходимостью амагнитного аппарата для искусственной вентиляции легких.

**2.6. Флуоресцеиновый тест.** Эндолюмбальное введение флуоресцеина помогает идентифицировать ЛФ при проведении эндоскопического исследования или интраоперационно. С помощью данного метода ЛФ диагностируется в 46–100 % случаев [37, 40, 42, 43]. Истечение ЦСЖ подтверждается в ходе прямой интраоперационной визуализации флуоресцеина в полости носа после интратекального введения.

Флуоресцеиновый тест (ФТ) имеет невысокую стоимость и позволяет оценить результаты в режиме реального времени [37, 40, 42–44]. Однако флуоресцеин нейротоксичен и может приводить к развитию аритмии, судорогам, повреждению черепно-мозговых нервов, вплоть до летального исхода, поэтому для предотвращения неврологических осложнений рекомендуют инъекции с низкой концентрацией и малым объемом. В этой связи в недавних работах исследователи предполагают дозозависимую связь между введением флуоресцеина и апоптозом нейронов [40].

К сожалению, в сертифицированных в Российской Федерации препаратах флуоресцеина интратекальный способ его введения вообще не представлен в аннотации к применению.

В своих исследованиях R. Keerl и соавт. [37] продемонстрировали безопасное введение флуоресцеина 0,5–5 % в дозировке 0,5–2,0 мл (2,5–100 мг). Объем 0,1–5 мл 5 % флуоресцеина, разведенного в 0–10 мл ЦСЖ пациента, также не вызвал осложнений [37, 40, 43]. Интратекальное введение 500–1250 мг спровоцировало парез нижних конечностей, эпилептический приступ и летальный исход [37, 40, 43].

С учетом описанных возможных осложнений при интратекальном введении флуоресцеина, применение ФТ крайне опасно и может быть оправдано только в случае неэффективности других инструментальных методов диагностики (при подтвержденной лабораторными методами ликвореи).

Описанные выше методы и их сравнительные характеристики приведены в табл. 1. Представленные данные подтверждают, что КТ ГМ, по сравнению с МРТ ГМ, обладает более высокой чувствительностью для выявления дефектов основания черепа, но меньшей специфичностью; чувствительность КТЦГ, МРЦГ, РЦГ и ФТ для выявления ЛФ высока, а специфичность близка к 100 %. Однако у инструментальных методов есть и недостатки – инвазивность, высокая стоимость и риск осложнений. Лабораторные исследования для верификации ЦСЖ в выделениях обладают высокой чувствительностью. При этом ГОТ значительно уступает тестам на бета-2-трансферрин и бета-ТР по показателю специфичности, но остается более дешевым, доступным и простым в применении. Так, для проведения ГОТ достаточно погрузить тест-полоску в исследуемую среду (назальный секрет), а для тестов на бета-2-трансферрин и бета-ТР требуется сбор отделяемого из полости носа в пробирку.

#### АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ

На сегодняшний день существует несколько алгоритмов диагностики БЛ. В 2002 г. J.S. Zapalas и соавт. впервые предложили двухэтапную схему: 1) выявление примеси ЦСЖ в назальном секрете; 2) определение локализации ЛФ [45]. С учетом специфичности и сравнительной стоимости методов

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика методов диагностики базальной ликвореи

**Table 1.** Comparative characteristic of diagnostic methods for cerebrospinal fluid leak

Метод диагностики Diagnostic method	Характеристика метода Characteristics of the method			Источник литературы Literature source
	Специфичность, % Specificity, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Недостатки Limitations	
<b>Методы нейровизуализации</b> Neuroimaging methods				
Компьютерная томография Computed tomography	57–100	84–95	Лучевая нагрузка, сложная дифференцировка мягкотканых структур Radiation exposure, difficult to differentiate soft-tissue structures	[5, 7–9, 12, 27–31]
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	89–100	45–100	Сложная визуализация костных структур Difficult to visualize bone structures	[28, 31, 38, 39]
Компьютерная цистернография Computed cisternography	94	33–100	Инвазивность, лучевая нагрузка, не подходит для непостоянной БЛ Invasive, radiation exposure, unsuitable for discontinuous CSF leak	[27, 31, 33, 39, 40]
Магнитно-резонансная цистернография Magnetic resonance cisternography	100	65–94	Высокая стоимость, сложная визуализация костных структур High cost, difficult to visualize bone structures	[31, 32, 36–39, 41]
Радионуклидная цистернография Radionuclide cisternography	100	76–100	Инвазивность, лучевая нагрузка, высокая стоимость, длительность проведения Invasive, radiation exposure, high cost, time-consuming	[27, 34–36]
Флуоресцеиновый тест Fluorescein test	100	73–100	Инвазивность, интратекальный способ введения не описан Invasive, intrathecal administration is not described	[37, 40, 42–44]
<b>Лабораторные методы</b> Laboratory methods				
Глюкозооксидазный тест Glucose oxidase test	0–45	80–100	Низкая специфичность Low specificity	[12, 14–16]
бета-2-трансферрин beta-2-transferrin	71–94	87–100	Низкая доступность Low availability	[12, 16–22]
бета-трассе-белок beta-trace protein	87–100	91–100	– «–	[20–26]

доказано, что бета-2-трансферрин и бета-ТР – наиболее достоверные маркеры для верификации ликвореи; КТ ГМ – оптимальный метод, позволяющий выявить локализацию ЛФ; КТЦГ – наиболее подходящий метод, если до этого было два отрицательных результата в лабораторных тестах.

В 2008 г. К. М. Lloyd и соавт. [6] предложили иную последовательность. Предложенный ими алгоритм описывает различные диагностические пути в зависимости от этиологии БЛ и числа дефектов. Первым этапом верифицируют ЦСЖ посредством теста на бета-2-трансферрин. При положительном результате теста на втором этапе проводят неинвазивные методы нейровизуализации. Применение инвазивных методик рекомендовано только пациентам с отрицательным результатом КТ ГМ, при условии активного истечения

ЦСЖ и наличии более одного дефекта основания черепа.

В 2016 г. G. M. Oakley и соавт. [46] провели анализ и модернизацию алгоритма, описанного J. S. Zapalac и соавт. [45], и рекомендовали, после получения положительных результатов теста на бета-2-трансферрин и выявления дефекта на КТ ГМ, проводить пластику ЛФ. В случае недостаточной информации после КТ ГМ пациентам проводили МРЦГ (2-я ступень диагностики). Использование инвазивных методик нейровизуализации (РЦГ, КТЦГ) сводило к минимуму из-за значительных затрат, рисков, низкой чувствительности, а также относительно небольших преимуществ.

Новый альтернативный диагностический алгоритм сформулировали F. Constanzo и соавт. [43]. Всем

пациентам с односторонними бесцветными прозрачными выделениями следует выполнять эндоскопическое исследование полости носа, КТ ГМ и МРТ ГМ. В случае отрицательных результатов нужно провести анализ назального секрета на бета-2-трансферрин или бета-ТР. Если определить бета-2-трансферрин в назальном секрете невозможно, рекомендуется эндоскопический осмотр полости носа с интратекальным введением 5 % флуоресцеина. Отрицательные результаты всех диагностических исследований служат показанием к введению ипратропия бромида интраназально в течение 2 нед с последующей оценкой динамики состояния.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Верификация посттравматической базальной ликвореи у реанимационных больных с тяжелой черепно-мозговой травмой представляет проблему, обусловленную рядом причин:

1. сложностью укладки пациентов для проведения КТ-цистернографии или магнитно-резонансной цистернографии;

2. трудностью сбора назального секрета для лабораторной диагностики ликвореи по специфическим маркерам цереброспинальной жидкости;
3. отсутствием флуоресцеина, разрешенного для интратекального применения на территории Российской Федерации.

Эти и другие особенности диктуют необходимость совершенствовать диагностические подходы к выявлению посттравматической базальной ликвореи у пациентов в тяжелом состоянии. В качестве приоритетных методов диагностики предлагается компьютерная томография головного мозга, глюкозооксидазный тест, а в случае сомнительного результата — радионуклидная цистернография. При подтверждении базальной ликвореи по результатам исследований может быть проведена эндоскопическая ревизия полости носа и пластика ликворной фистулы.

На сегодняшний день состояние диагностики посттравматической базальной ликвореи у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой предполагает дальнейшее изучение проблемы и уточнение алгоритма обследования больных на основании клинических исследований.

## Литература | References

1. Schlosser R.J., Bolger W.E. Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. *Laryngoscope* 2004;114(2): 255–65. DOI: 10.1097/00005537-200402000-00015
2. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Гринь А.А., Левченко О.В. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. М.: АБВ-пресс, 2022. 880 с.  
Krylov V.V., Talypov A.E., Grin A.A., Levchenko O.V. Surgery for severe traumatic brain injury. Moscow: ABV-press, 2022. 880 p. (In Russ.).
3. Крылов В.В. Лекции по черепно-мозговой травме. М.: Медицина, 2010. 320 с.  
Krylov V.V. Lectures on traumatic brain injury. M.: Medicine, 2010. 320 p. (In Russ.).
4. Teng T.S., Ishak N.L., Subha S.T., Bakar S.A. Traumatic transnasal penetrating injury with cerebral spinal fluid leak. *EXCLI J* 2019;18:223–8. DOI: 10.17179/excli2018-1971
5. Shao X., Wang Q., Shen J. et al. Treatment of traumatic depressed compound skull fractures. *J Craniofac Surg* 2019;30(7):2239–44. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005982
6. Lloyd K.M., DelGaudio J.M., Hudgins P.A. Imaging of skull base cerebrospinal fluid leaks in adults. *Radiology* 2008;248(3):725–36. DOI: 10.1148/radiol.2483070362
7. Rocchi G., Caroli E., Belli E. et al. Severe craniofacial fractures with frontobasal involvement and cerebrospinal fluid fistula: Indications for surgical repair. *Surg Neurol* 2005;63(6):559–63. DOI: 10.1016/j.surneu.2004.07.047
8. Scholsem M., Scholtes F., Collignon F. et al. Surgical management of anterior cranial base fractures with cerebrospinal fluid fistulae: A single-institution experience. *Neurosurgery* 2008;62(2):463–471. DOI: 10.1227/01.neu.0000316014.97926.82
9. Yilmazlar S., Arslan E., Kocaeli H. et al. Cerebrospinal fluid leakage complicating skull base fractures: Analysis of 81 cases. *Neurosurgical Review* 2006;29(1):64–71. DOI: 10.1007/s10143-005-0396-3
10. Daudia A., Biswas D., Jones N.S. Risk of meningitis with cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116(12):902–5. DOI: 10.1177/000348940711601206
11. Wormald P.J., McDonogh M. The bath-plug closure of anterior skull base cerebrospinal fluid leaks. *Am J Rhinol* 2003;17(5):299–305. PMID: 14599134
12. Chan D.T., Poon W.S., Ip C.P. et al. How useful is glucose detection in diagnosing cerebrospinal fluid leak? The rational use of CT and Beta-2 transferrin assay in detection of cerebrospinal fluid fistula. *Asian J Surg* 2004;27(1):39–42. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60242-6
13. Steedman D.J., Gordon M. CSF rhinorrhoeae: Significance of the glucose oxidase strip test. *Injury* 1987;18(5):327–8. DOI: 10.1016/0020-1383(87)90053-2
14. Katz R.T., Kaplan P.E. Glucose oxidase sticks and cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66(6):391–3. PMID: 4004538
15. Wood D.M., Brennan A.L., Philips B.J., Baker E.H. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(5):527–33. DOI: 10.1042/CS20030333
16. Baker E.H., Wood D.M., Brennan A.L. et al. New insights into the glucose oxidase stick test for cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Emerg Med J* 2005;22:556–7. DOI: 10.1136/emj.2004.022111
17. Görög T., Rudolph P., Meyer J.E. et al. Separation of beta2-transferrin by denaturing gel electrophoresis to detect cerebrospinal fluid in ear and nasal fluids. *Clin Chem* 2005;51(9):1704–10. DOI: 10.1373/clinchem.2005.054916
18. McCudden C.R., Senior B.A., Hainsworth S. et al. Evaluation of high resolution gel beta(2)-transferrin for detection of cerebrospinal fluid leak. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:311–5. DOI: 10.1515/cclm-2012-0408
19. Korem M., Ovidia H., Paldor I. et al. False negative beta-2 transferrin in the diagnosis of cerebrospinal fluid leak in the presence of *Streptococcus pneumoniae*. *Laryngoscope* 2015;125(3):556–60. DOI: 10.1002/lary.24940

20. Bachmann-Harildstad G. Diagnostic values of beta-2 transferrin and beta-trace protein as markers for cerebrospinal fluid fistula. *Rhinology* 2008;46(2):82–5. PMID: 18575006
21. Schnabel C., Di Martino E., Gilsbach J.M. Comparison of beta-2-transferrin and beta-trace protein for detection of cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids. *Clin Chem* 2004;50(3):661–3. DOI: 10.1373/clinchem.2003.024158
22. Bleier B.S., Debnath I., O'Connell B.P. et al. Preliminary study on the stability of beta-2 transferrin in extracorporeal cerebrospinal fluid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:101–3. DOI: 10.1177/0194599810390887
23. Meco C., Oberascher G., Arrer E. et al. Beta-trace protein test: new guidelines for the reliable diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(5):508–17. DOI: 10.1016/s0194-5998(03)01448-7
24. Jeppsson Z.H. Tau in biofluids—relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2017;43:194–9. DOI: 10.1111/nan.12378
25. Hiremath S.B., Gautam A.A., Sasindran V. et al. Cerebrospinal fluid rhinorrhea and otorrhea: A multimodality imaging approach. *Diagn Interv Imaging* 2019;100(1):3–15. DOI: 10.1016/j.diii.2018.05.003
26. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2001;310(2):173–86. DOI: 10.1016/s0009-8981(01)00573-3
27. Stone J.A., Castillo M., Neelon B., Mukherji S.K. Evaluation of CSF leaks: High-resolution CT compared with contrast-enhanced CT and radionuclide cisternography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(4):706–12. PMID: 10319986
28. Mostafa B.E., Khafagi A. Combined HRCT and MRI in the detection of CSF rhinorrhea. *Skull Base* 2004;14:157–162.
29. Zuckerman J.D., DelGaudio J.M. Utility of preoperative high-resolution CT and intraoperative image guidance in identification of cerebrospinal fluid leaks for endoscopic repair. *Am J Rhinol* 2008;22:151–4.
30. La Fata V., McLean N., Wise S.K. et al. CSF leaks: Correlation of high-resolution CT and multiplanar reformations with intraoperative endoscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(3):536–41. DOI: 10.3174/ajnr.A0885
31. Shetty P.G., Shroff M.M., Sahani D.V., Kirtane M.V. Evaluation of high-resolution CT and MR cisternography in the diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:633–9.
32. Goel G., Ravishankar S., Jayakumar P.N. et al. Intrathecal gadolinium-enhanced magnetic resonance cisternography in cerebrospinal fluid rhinorrhea: Road ahead? *J Neurotrauma* 2007;24:1570–5.
33. Ozgen T., Tekkok I.H., Cila A., Erzen C. CT cisternography in evaluation of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Neuroradiology* 1990;32:481–4.
34. Mamo L., Cophignon J., Rey A. et al. A new radionuclide method for the diagnosis of posttraumatic cerebrospinal fistulas. A study of 308 cases. *J Neurosurg* 1982;57:92–8.
35. Flynn B.M., Butler S.P., Quinn R.J. et al. Radionuclide cisternography in the diagnosis and management of cerebrospinal fluid leaks: The test of choice. *Med J Aust* 1987;146:82–4. PMID: 3540552
36. DelGaudio J.M., Baugnon K.L., Wise S.K. et al. Magnetic resonance cisternogram with intrathecal gadolinium with delayed imaging for difficult to diagnose cerebrospinal fluid leaks of anterior skull base. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(4):333–8. DOI: 10.1002/alr.21475
37. Keerl R., Weber R.K., Draf W. et al. Use of sodium fluorescein solution for detection of cerebrospinal fluid fistulas: an analysis of 420 administrations and reported complications in Europe and the United States. *Laryngoscope* 2004;114(2):266–72. DOI: 10.1097/00005537-200402000-00016
38. Xie T., Sun W., Zhang X. et al. The value of 3D-FIESTA MRI in detecting non-iatrogenic cerebrospinal fluid rhinorrhoea: Correlations with endoscopic endonasal surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:2333–9. DOI: 10.1007/s00701-016-2988-9
39. Sillers M.J., Morgan C.E., El Gammal T. Magnetic resonance cisternography and thin coronal computerized tomography in the evaluation of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Am J Rhinol* 1997;11:387–92. DOI: 10.2500/105065897781286052
40. Shu Z., Cheng L., Yang J. [Etiology and treatment strategy of spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology head and neck surgery* 2020;34(6):573–6. (In Chin.). DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.022
41. Algin O., Hakyemez B., Gokalp G. et al. The contribution of 3D-CISS and contrast-enhanced MR cisternography in detecting cerebrospinal fluid leak in patients with rhinorrhoea. *Br J Radiol* 2010;83:225–32. DOI: 10.1259/bjr/56838652
42. Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Потапов А.А. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи. М.: Практическая медицина, 2015. Сс. 89–92. Kapitanov D.N., Lopatin A.S., Potapov A.A. Endoscopic diagnosis and treatment of nasal liquororrhea. М.: Prakticheskaya meditsina, 2015. Pp. 89–92. (In Russ.).
43. Constanzo F., Pinto J., Sedaghat S., Schmidt T. Pseudo-cerebrospinal fluid leaks of the anterior skull base: Algorithm for diagnosis and management. *J Neurol Surg B Skull Base* 2021;82(3):351–6. DOI: 10.1055/s-0039-3399519
44. Lloyd M.N., Kimber P.M., Burrows E.H. Posttraumatic cerebrospinal fluid rhinorrhoea: Modern high-definition computed tomography is all that is required for the effective demonstration of the site of leakage. *Clin Radiol* 1994;49:100–3. DOI: 10.1016/s0009-9260(05)83449-x
45. Zapalac J.S., Marple B.F., Schwade N.D. Skull base cerebrospinal fluid fistulas: A comprehensive diagnostic algorithm. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:669–76. DOI: 10.1067/mhn.2002.125755/
46. Oakley G.M., Alt J.A., Schlosser R.J. et al. Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: An evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:8–16. DOI: 10.1002/alr.21637

**Вклад авторов**

Д.В. Рошина: сбор, анализ и обработка материала, написание и редактирование статьи;  
И.М. Годков: идея исследования, подготовка плана статьи, редактирование статьи, окончательное утверждение текста;  
А.А. Гринь: редактирование статьи, окончательное утверждение текста;  
А.И. Крюков, Е.В. Гаров: редактирование статьи, научное руководство.

**Authors' contributions**

D.V. Roshchina: data collection, analysis and processing, writing the article, preparation of the text for publication;  
I.M. Godkov: study concept, article outline preparation, article editing, final approval of the text;  
A.A. Grin: article editing, final approval of the text;  
A.I. Kryukov, E.V. Garov: article editing, scientific supervision.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д. В. Рошина / D.V. Roschina: <https://orcid.org/0000-0001-9161-6035>  
И.М. Годков / I.M. Godkov: <https://orcid.org/0000-0001-8651-9986>  
А.А. Гринь / A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>  
А.И. Крюков / A.I. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>  
Е.В. Гаров / E.V. Garov: <https://orcid.org/0000-0003-2473-3113>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работы выполнялись без внешнего финансирования.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Авторы соблюдали права пациентов и правила биоэтики.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The authors complied with patient rights and principles of bioethics.

**Статья поступила:** 25.09.2023. **Принята к публикации:** 19.11.2024. **Опубликована онлайн:** 11.06.2025.

**Article submitted:** 25.09.2023. **Accepted for publication:** 19.11.2024. **Published online:** 11.06.2025.



# ПЛАН НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ АССОЦИАЦИИ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ на второе полугодие 2025 года

---

- 1. VII Съезд Национального общества нейрорадиологов**  
Даты проведения: 4–6 сентября 2025 года  
Место проведения: Москва
- 2. Конференция нейрохирургов и неврологов Дальневосточного Федерального округа**  
Даты проведения: 22 сентября 2025  
Место проведения: Дворец Молодежи (г. Петропавловск-Камчатский, ул. Атласова, 24)
- 3. XII ежегодная конференция нейрохирургов Северо-Западного Федерального округа**  
Даты проведения: 26–27 сентября 2025 года  
Место проведения: Отель «Kostas» (Санкт-Петербург, ул. Профессора Ивашенцова, 2А)
- 4. Конференция нейрохирургов Южного Федерального округа**  
Даты проведения: 13–14 октября 2025 года  
Место проведения: гостиница «Астраханская» (Астрахань, ул. Ульяновых, 6/ Свердлова, 10)
- 5. 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)
- 6. НейроФест (Конкурс клинических наблюдений)**  
Даты проведения: 06–07 ноября 2025 года  
Место проведения: Конгресс-центр Центр Международной Торговли Екатеринбурга (Екатеринбург, ул. Куйбышева, д. 44Д)
- 7. V съезд Ассоциации интервенционного лечения боли (АИЛБ),  
IV съезд Национального общества нейромодуляции в России (НОНР)**  
Даты проведения: 06–07 декабря 2025 года  
Место проведения: ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10)
- 8. Конференция «Реконструктивная нейрохирургия»**  
Даты проведения: 08 декабря 2025 года  
Место проведения: Институт функциональной нейрохирургии. ФГБНУ Научный центр неврологии (Москва, Волоколамское шоссе, д. 80)
- 9. VI Всероссийский съезд по детской нейрохирургии**  
Даты проведения: 10–12 декабря 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)