



АССОЦИАЦИЯ
НЕЙРОХИРУРГОВ
РОССИИ

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

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

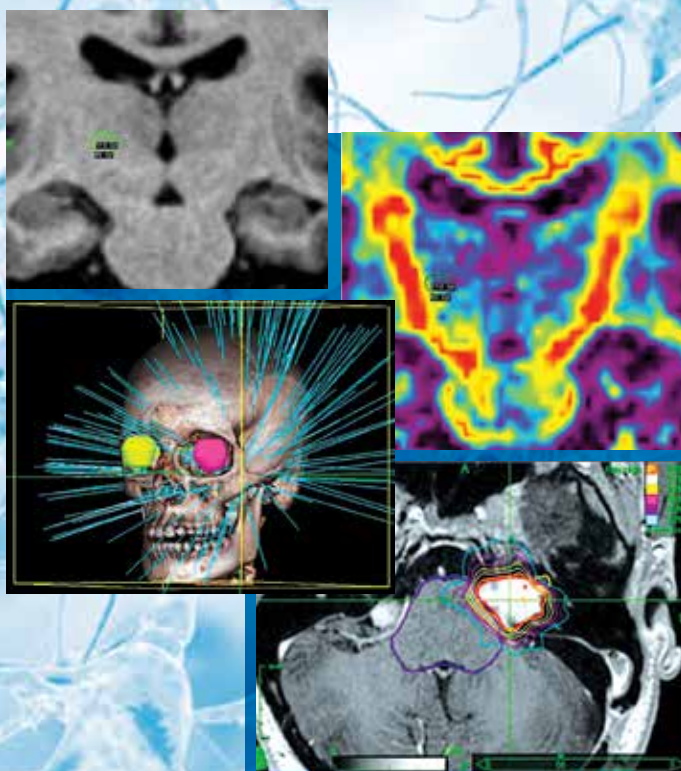
RUSSIAN JOURNAL OF NEUROSURGERY

Радиохирургическое
лечение тремора
при болезни Паркинсона

Стажированная
радиохирургия
в лечении пациентов
с метастатическим
поражением головного
мозга

Нейрофиброматоз II типа:
перспективы в лечении

Радиохирургическое
лечение пациентов
с глиомами высокой
степени злокачественности



NEURO

1

ТОМ 23

2021

ИЗДАНИЕ АССОЦИАЦИИ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ

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

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



RUSSIAN JOURNAL OF NEUROSURGERY

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

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

О С Н О В А Н В 1 9 9 8 Г .

1 **ТОМ 23**
'21

Учредитель:
В.В. Крылов

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

Статьи направлять по адресу:
129010, Москва, Большая
Сухаревская пл., 3, стр. 21,
ГБУЗ «Научно-исследовательский
институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского Департамента
здравоохранения г. Москвы»

(тел.: +7 (495) 680-95-73,
+7 (926) 187-48-75)
или через личный кабинет на сайте
<https://www.therjn.com>

Редактор Е.Г. Бабаскина
Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций,
ПИ № 77-7205 от 31 января 2001 г.*

**При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Нейрохирургия» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

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

ISSN 2587-7569 (Online)
ISSN 1683-3295 (Print)
Нейрохирургия. 2021. Том 23.
№ 1. 1–156
Сдано в печать: 27.04.2021.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 39895

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Москва, Сигнальный проезд, 19
Тираж 2000 экз. Бесплатно
<http://www.therjn.com/jour/index>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Крылов Владимир Викторович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор Университетской клиники и заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Усачев Дмитрий Юрьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и руководитель группы реконструктивной хирургии магистральных артерий головного мозга на базе 4-го нейрохирургического отделения (эндоваскулярная нейрохирургия) (Москва, Россия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Akshulakov Serik Kuandikovich, д.м.н., профессор, председатель правления АО «Национальный центр нейрохирургии» (Астана, Республика Казахстан)

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

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

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

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

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

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

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

THE JOURNAL OF THE RUSSIAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS

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

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



Russian Journal of NEUROSURGERY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

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

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

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

FOUNDED IN 1998

1 VOL. 23
'21

Founder:

V.V. Krylov

Editorial Office:

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

Articles should be sent

N.V. Sklifosovsky Research Institute for
Emergency Medicine, Moscow Healthcare
Department; Build 21, 3 Bol'shaya
Sukharevskaya Sq., Moscow 129010,

Russia (+7 (495) 680-95-73,
+7 (926) 187-48-75) or through your
personal account on the website
<https://www.therjn.com>

*Editor E.G. Babaskina
Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk*

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

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

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass
Media (FSS 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.
2021. Vol 23. No. 1. 1–156
Submitted: 27.04.2021.

© PH “ABV-Press”, 2021

Pressa Rossii catalogue index:
39895

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

2,000 copies. Free distribution.

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Usachev Dmitry Yu., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DMSc, Professor, Director of N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, and Head of Group "Reconstructive surgery of magistrate cerebral arteries", Neurosurgical Department No. 4 (Endovascular Neurosurgery) (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

Manukovskiy Vadim A., MD, DMSc, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Saint Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Medicine, Professor of the Department of Military Surgery at the S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Professor of the Department of Neurosurgery at the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

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

Parfenov Valeriy E., MD, DMSc, Honored Doctor of the Russian Federation, Scientific Leader of the Saint Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Вступительное слово В.В. Крылова	14
Вступительное слово Dan Leksell	15

ОРИГИНАЛЬНАЯ РАБОТА

<i>П.И. Иванов, И.С. Зубаткина, Д.А. Бутовская, Т.И. Кожокарь</i> Радиохирургическое лечение резистентного к медикаментозной терапии тремора при болезни Паркинсона ..	16
<i>И.К. Осинев, А.В. Голанов, С.М. Банов, А.Е. Артеменкова, В.В. Костюченко, А.В. Далечина</i> Стажированная радиохирургия в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга	26
<i>Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин, Р.И. Загиров, Л.В. Шишкина, М.В. Рыжова, Н.К. Серова, Н.А. Мазеркина, Е.А. Хухлаева, Ш.У. Кадыров, Е.Н. Игошина, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко</i> Радиохирургическое лечение пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами	38
<i>В.С. Климов, А.В. Евсюков, Р.В. Халепа, С.О. Рябых, Е.В. Амелина, С.П. Маркин, И.И. Василенко</i> Анализ структуры ревизионных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника	47
<i>А.Ю. Ермолаев, Л.Я. Кравец, Е.А. Клюев, К.С. Яшин, Е.В. Лобанова, И.А. Медяник</i> Количественная оценка степени вовлеченности пирамидного тракта при внутримозговых опухолях	62
<i>В.С. Киселев, А.О. Соснов, А.М. Перфильев, Р.Р. Гафуров</i> Применение потокоперенаправляющего стента r64 в лечении сложных аневризм сосудов головного мозга: технические особенности и результаты	74
<i>Д.С. Епифанов, В.Б. Лебедев, А.А. Зуев</i> Результаты хирургического лечения пациентов с базиллярной инвагинацией, ассоциированной с аномалией Киари I типа	83
<i>Е.В. Шелеско, Н.А. Черникова, А.Д. Кравчук, Д.Н. Зинкевич, А.И. Белов</i> Эндоскопическая пластика крупных дефектов основания черепа: ретроспективный анализ 30 наблюдений ..	91

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>А.С. Токарев, С.Е. Зуев, В.А. Рак, В.Н. Степанов, Г.В. Койнаш, О.Л. Евдокимова, А.А. Гринь, В.Е. Сеницын, А.В. Природов</i> Радиохирургическое лечение менингиомы основания черепа в режиме гипофракционирования	101
<i>Е.С. Макашова, С.В. Золотова, В.В. Костюченко, М.В. Галкин, М.А. Гинзберг, Г.В. Данилов, Н.А. Антипина, Н.А. Коновалов, А.В. Голанов</i> Нейрофиброматоз II типа: новые перспективы в лечении (клиническое наблюдение)	109
<i>Р.М. Муратов, А.Г. Храмченков, А.С. Сачков, С.И. Бабенко, Б.В. Мещанов</i> Случай успешного хирургического лечения пациента с цементной эмболией правых камер сердца после вертебропластики	119

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>К.В. Грецких, А.С. Токарев</i> Глиомы высокой степени злокачественности: обзор литературы. Часть 1. Эпидемиология, классификация и подходы к комбинированному лечению	124
<i>А.С. Токарев, С.А. Чувилин, М.В. Незнанова</i> Магнитно-резонансная томография в диагностике артериовенозных мальформаций сосудов головного мозга и оценке результатов их стереотаксического радиохирургического лечения (обзор литературы)	135
<i>В.М. Фениксов, П.В. Зеленков</i> Тандемный спинальный стеноз: клиника, диагностика и хирургическая тактика	146

CONTENTS

A message from V.V. Krylov	14
A message from Dan Leksell	15

ORIGINAL REPORT

<i>P.I. Ivanov, I.S. Zubatkina, D.A. Butovskaya, T.I. Kozhokar</i> Radiosurgical treatment of medically refractory Parkinson's tremor	17
<i>I.K. Osinov, A.V. Golanov, S.M. Banov, A.E. Artemenkova, V.V. Kostuchenko, A.V. Dalechina</i> Staged radiosurgery in the management of patients with brain metastases	26
<i>Yu. Yu. Trunin, A.V. Golanov, A.N. Konovalov, I.N. Pronin, R.I. Zagirov, L.V. Shishkina, M.V. Ryzhova, N.K. Serova, N.A. Mazerkina, E.A. Khukhlaeva, Sh. U. Kadyrov, E.N. Igoshina, N.A. Antipina, V.V. Kostyuchenko</i> Radiosurgical treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytomas	38
<i>V.S. Klimov, A.V. Evsyukov, R.V. Khalepa, S.O. Ryabykh, E.V. Amelina, S.P. Markin, I.I. Vasilenko</i> Analysis of the structure of revision interventions in elderly and senile patients with degenerative pathology of the lumbar spine	48
<i>A. Yu. Ermolaev, L. Ya. Kravets, E.A. Klyuev, K.S. Yashin, E.V. Lobanova, I.A. Medyanik</i> The quantitative evaluation of cortico-spinal tract involvement in malignant intracerebral tumors	62
<i>V.S. Kiselev, A.O. Sosnov, A.M. Perfiliev, R.R. Gafurov</i> The p64 flow-diverting stent in the treatment of difficult cerebral vascular aneurysms: technical features and results	74
<i>D.S. Epifanov, V.B. Lebedev, A.A. Zuev</i> Results of surgical treatment of patients with basilar invagination associated with type I Chiari malformation	83
<i>E.V. Shelesko, N.A. Chernikova, A.D. Kravchuk, D.N. Zinkevich, A.I. Belov</i> Endoscopic skull base reconstruction of large defects: retrospective analysis of 30 cases	91

CASE FROM PRACTICE

<i>A.S. Tokarev, S.E. Zuev, V.A. Rak, V.N. Stepanov, G.V. Koynash, O.L. Evdokimova, A.A. Grin, V.E. Sinitsyn, A.V. Prirodov</i> Hypofractionated skull base meningioma radiosurgery (case report)	101
<i>E.S. Makashova, S.V. Zolotova, V.V. Kostyuchenko, M.V. Galkin, M.A. Ginzberg, G.V. Danilov, N.A. Antipina, N.A. Konovalov, A.V. Golanov</i> Neurofibromatosis 2: new perspectives in treatment (case report)	109
<i>R.M. Muratov, A.G. Khrumchenkov, A.S. Sachkov, S.I. Babenko, B.V. Meshchanov</i> A case of successful surgical treatment of a patient with a cement embolism of the right heart chambers after vertebroplasty	119

LITERATURE REVIEW

<i>K.V. Gretsikh, A.S. Tokarev</i> High-grade gliomas: a literature review. Part 1. Epidemiology, classification and approaches to combination treatment	124
<i>A.S. Tokarev, S.A. Chuvilin, M.V. Neznanova</i> Magnetic resonance imaging in the diagnosis of brain arteriovenous malformations and in the evaluation of the results of stereotactic radiosurgery (review)	135
<i>V.M. Feniksov, P.V. Zelenkov</i> Tandem spinal stenosis: clinical pattern, diagnosis and surgical tactics	146

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО



Отделение нейрохирургии в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского было создано в 1960 г. Возглавил отделение к.м.н. В.В. Лебедев, в дальнейшем заложивший основы неотложной нейрохирургии.

Нейрохирургия всегда отличалась применением инновационных идей. По инициативе В.В. Лебедева в 1961 г. была организована ангиографическая операционная, на базе которой позже было создано отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Для лечения пациентов с ишемией головного мозга в 1966 г. была впервые оборудована палата гипербарической оксигенации, а с 1976 г. заработала служба гипербарической оксигенации. В 1973 г. открыта лаборатория электрофизиологии, а в 1995 г. – отделение нейрохирургической реанимации, которое в настоящее время является одним из немногих отделений такого профиля, функционирующих в Российской Федерации. В 2015 г. был создан центр радиохирургии, завершивший формирование отделения неотложной нейрохирургии, в котором применяются все современные методы диагностики и лечения заболеваний и повреждений центральной нервной системы. Отделение является одним из самых больших в институте, в его состав входят 2 нейрохирургических отделения на 96 коек и отделение нейрохирургической реанимации на 18 коек. В настоящее время в отделении ежегодно проводится около 3000 операций по поводу заболеваний и повреждений центральной нервной системы.

Начало работы центра радиохирургии ознаменовало завершение формирования системы оказания помощи больным с патологией центральной нервной системы. Объем помощи значительно увеличился: за 5 лет работы проведено 3500 радиохирургических операций, из которых 1800 выполнено по поводу метастазов в головном мозге, 800 и 400 – по поводу менингиом и вестибулярных шванном соответственно, 480 операций – по поводу сосудистых заболеваний, нейроэпителиальных опухолей, функциональных заболеваний и аденом гипофиза. Ежедневно в центре радиохирургии проводят до 5 операций.

Одна из приоритетных задач центра – научная, образовательная и методическая деятельность. Сотрудники центра являются авторами более 140 научных публикаций в отечественных и зарубежных изданиях. Ежегодно в центре проходят образовательные мероприятия для врачей разных специальностей.

Радиохирургия как направление зародилась и развивается на стыке специальностей, используя достижения мировой науки для непрерывного совершенствования методик, открывая новые возможности и перспективы лечения. Этим обусловлена уникальная для отечественного здравоохранения организация центра, соединяющая компетенции специалистов в различных областях медицинской науки, обеспечивающая многократный контроль на всех этапах лечения, что позволяет достигнуть максимальной эффективности и безопасности лечебного процесса.

Высокая эффективность метода радиохирургии в сочетании со столь же высоким профессионализмом сотрудников делают центр радиохирургии важным звеном в системе оказания нейрохирургической и онкологической помощи здравоохранения г. Москвы и Российской Федерации.

Главный редактор
акад. РАН, засл. деят. науки РФ,
д.м.н., проф. **В.В. Крылов**

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО



I am honored to have been asked to write a short introduction to this special issue of the Russian Journal of Neurosurgery.

I think back to when we started doing Gamma Knife surgery in 1968. This was 17 years after my father Lars published his 1951 paper in which he in theory described how stereotactic radiosurgery might be realized. When the first prototype of the Gamma Knife was installed at the private Sophiahemmet Hospital in Stockholm, we were full of enthusiasm and we of course believed we were doing something important. We did not, however, expect the rest of the world to easily embrace this new and non-invasive way of treating disorders of the brain. I vividly remember the Indian Neurological Society meeting in 1969. I was there to speak about the first 6 or 7 patients we had treated on the prototype in Stockholm. When I finished my talk there was an uproar in the audience – “*who is this charlatan, throw him out!*” and “*it’s preposterous to think that you can do something in the brain without a craniotomy!*” The chairman of the meeting gently led me out of harm’s way and dropped me off outside the convention center. Neurosurgical colleagues felt threatened by this new development. After all, how can there be a better instrument than our own hands? During the subsequent two decades the same sentiments, for different reasons, were voiced by other specialties, mostly otolaryngology and radiation oncology. We were ahead of the times – it was simply too early!

In fact, it would take many more years before the Gamma Knife made inroads in countries outside of Sweden. The second machine was installed at the Karolinska Hospital in 1975. It would then take another 10 years before two more machines were installed, one in Buenos Aires and another one in Sheffield, UK. During Christmas of 1985 I asked my father how many more Gamma Knife units he thought would be needed in the world. His answer – “*maybe one or two more*”.

The year after he had passed away in January of 1986 a third installation was completed. This was in the fall of 1987, when the first United States Gamma Knife was put in operation in Pittsburgh, Pennsylvania. This installation suddenly changed things and in short order there were other installations happening in Chicago, Rochester, Charlottesville and other places in the United States. In 1990 the first Gamma Knife in Japan was installed at Tokyo University – and the trend continued in the subsequent years...

The first Russian installation was in 2005 at the Burdenko Neurosurgery Institute in Moscow. This was soon to be followed by several other installations, in St. Petersburg, Khanty-Mansiysk, Obninsk, Moscow and Novosibirsk. It’s fair to say that Russia wasn’t among the early adopters but instead chose a more careful approach, waiting for the peer reviewed long-term clinical results to show the benefits of radiosurgery, and for which indications it excelled. The result of this approach is impressive! As I write this well over 20.000 patients have been treated in Russia.

In early 2016 Sklifosovsky Institute installed their own Gamma Knife. Already in the first year they treated a large number of patients and in terms of number of patients treated so far, the Institute ranks as one of the top performers in the Russian Federation. One particularly attractive feature of the Sklifosovsky Institute is that it is the only center in Moscow that is integrated with the city’s Department of Health. This enables them to treat patients without financial means, at no cost.

I have always been of the opinion that if you want to achieve something, no matter how difficult it may be, you need first of all to **believe**. You also need to be **tenacious** and finally you need to **persevere**. It also helps to be humble with your detractors and to have confidence in your results. The efforts of the whole neurosurgery team at Sklifosovsky is a brilliant testament to this philosophy.

I want to wish all members of the Sklifosovsky department of neurosurgery the best of luck with everything that lies ahead of them!

Stockholm in May of 2020
Dan Leksell, MD



РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОГО К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ТРЕМОРА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

П.И. Иванов^{1,2}, И.С. Зубаткина^{1,3}, Д.А. Бутовская¹, Т.И. Кожокарь¹

¹ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Березина Сергея»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; Россия, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

Контакты: Павел Игоревич Иванов ivanov@ldc.ru

Введение. Несмотря на то что медикаментозная терапия является основным методом лечения болезни Паркинсона, нейрохирургическое вмешательство остается востребованным способом уменьшения выраженности симптомов этого заболевания. На сегодняшний день в России не опубликованы данные об опыте проведения функциональных радиохирургических вмешательств с целью коррекции тремора при болезни Паркинсона.

Цель исследования – оценить влияние радиохирургической таламотомии (деструкции промежуточного вентрального ядра таламуса) на выраженность тремора у пациентов с болезнью Паркинсона, а также определить частоту осложнений данного вмешательства, частоту разных вариантов радиологического и клинико-неврологического ответа.

Материалы и методы. В центре радиохирургии Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. Березина Сергея за 10 лет по поводу резистентного к медикаментозной терапии тремора прошел лечение 101 пациент с болезнью Паркинсона (из них 10 пациентов перенесли двустороннее вмешательство). Оценка неврологических нарушений и качества жизни пациентов выполнена с использованием общепринятых шкал и с видеорегистрацией интенсивности тремора. Радиохирургические вмешательства проведены на аппаратах Leksell Gamma Knife 4C и Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta AB, Швеция), с использованием данных магнитно-резонансной трактографии. Унифицированный протокол планирования был применен у всех пациентов: доза 130 Гр доставлялась изоцентром 4 мм в промежуточное вентральное ядро таламуса на стороне, контралатеральной доминирующей стороне тремора. Результаты лечения оценивали на основании данных магнитно-резонансной томографии, неврологического осмотра, видеозаписей, а также сведений, полученных при телефонном опросе.

Результаты. В анализ результатов радиохирургического лечения включены данные 92 пациентов. Медиана длительности наблюдения после радиохирургического вмешательства составила 26 мес. Выявленность тремора уменьшилась у 76 % пациентов, у 61 % наблюдался полный регресс тремора. Данные улучшения в состоянии пациентов зарегистрированы в сроки от 1 до 6 мес после лечения, в среднем через 4 мес. У 3 пациентов тремор возобновился через 3–7 лет. Осложнения развились у 6,5 % пациентов и носили преходящий характер. У 1 пациента возникло серьезное осложнение – кровоизлияние в таламус через 22 мес после лечения. У 10 пациентов, у которых выполнены последовательные двусторонние вмешательства, наблюдалось значительное клиническое улучшение при отсутствии осложнений.

Заключение. Радиохирургическое лечение на установке «гамма-нож» (радиохирургическая таламотомия) является безопасным и эффективным функциональным нейрохирургическим вмешательством для коррекции резистентного к медикаментозной терапии тремора с целью улучшения качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: гамма-нож, болезнь Паркинсона, тремор, радиохирургия, таламотомия, функциональная нейрохирургия

Для цитирования: Иванов П.И., Зубаткина И.С., Бутовская Д.А., Кожокарь Т.И. Радиохирургическое лечение резистентного к медикаментозной терапии тремора при болезни Паркинсона. Нейрохирургия 2021;23(1):16–25. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-16-25

Radiosurgical treatment of medically refractory Parkinson's tremor

P.I. Ivanov^{1,2}, I.S. Zubatkina^{1,3}, D.A. Butovskaya¹, T.I. Kozhokar¹

¹Dr. Berezin Medical Institute; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settl., Saint Petersburg 197758, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

³Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University; 29 Polytechnicheskaya St., Saint-Petersburg 195251, Russia

Контакты: Pavel Igorevich Ivanov ivanov@ldc.ru

Introduction. In spite of medication treatment being today the basic form of treatment for Parkinson's disease, surgical methods may be preferable to improve symptoms of the disease. Radiosurgery is one of them, but in Russia, to date, there are no publications summarizing data about the experience of using this method throughout the country. **The study objective** is to evaluate the effect of radiosurgical thalamotomy (destruction of the intermediate ventral nucleus of the thalamus) on the severity of tremor in patients with Parkinson's disease, as well as to estimate the frequency of complications of this intervention, the frequency of different variants of radiological and clinical-neurological response.

Materials and methods. One hundred and one (101) patients with medically refractory Parkinson's tremor received Gamma Knife radiosurgery in our centre over a 10-year period, of whom 10 patients were treated bilaterally. Pre-treatment evaluation was done using tremor assessment scales and video recordings of tremor intensity. Gamma Knife radiosurgery was provided with Leksell Gamma Knife 4C and Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta AB, Sweden) preceded by magnetic resonance tractography the day before treatment. The same planning protocol was used for all patients, the target was ventral intermediate nucleus and the prescription dose of 130 Gy was delivered with a 4 mm isocenter. After treatment, patients were evaluated radiologically and neurologically at regular 6-month intervals, as well as through telephone interviews and video recordings.

Results. Ninety-two (92) patients were included in the analysis of the results of radiosurgical treatment. Median follow-up time after radiosurgery was 26 months, from 6 to 113 months. Tremor reduction was achieved in 76 % of the patients, 61 % of whom had almost complete tremor arrest. Decreased tremors were observed from 1 to 6 months after treatment, with a mean of 4 months. Three (3) patients experienced tremor resurgence after 3–7 years. Complications were observed in 6.5 % of patients and were transient in character. Some of the patients developed severe depression. Only 1 patient had a serious complication in the form of thalamic haemorrhage (at 22 months after treatment). Ten (10) patients who were treated bilaterally all showed considerable clinical improvement and absence of complications.

Conclusion. Gamma Knife radiosurgery is a safe and effective functional neurosurgical procedure for tremor correction to improve patients' quality of life, especially when deep brain stimulation is not accessible. Patients with severe medically refractory tremors are good candidates for Gamma Knife treatment, which showed high efficacy and a low risk of complications.

Key words: Gamma Knife, Parkinson disease, tremor, radiosurgery, thalamotomy, functional neurosurgery

For citation: Ivanov P.I., Zubatkina I.S., Butovskaya D.A., Kozhokar T.I. Radiosurgical treatment of medically refractory Parkinson's tremor. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-16-25.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день не разработано медицинских технологий, способных устранить или замедлить прогрессирование болезни Паркинсона. Существующие фармакологические средства, направленные на компенсацию последствий дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции, составляют основу лекарственной терапии [1]. Препараты дофамина облегчают симптомы заболевания, однако при длительном их приеме возникает резистентность, которая требует повышения дозы и обуславливает усиление побочных эффектов (моторных дискенезий, нейропсихиатрических, вегетативных и сенсорных нарушений) [2]. Это диктует необходимость применения нефармакологических методов лечения, которые направлены на устранение наиболее выраженных симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Осно-

ва такого подхода – стереотаксические нейрохирургические вмешательства, заключающиеся в деструкции или модуляции активности скоплений нейронов глубоких структур головного мозга.

Стимулом к развитию функциональной стереотаксической нейрохирургии в 1-й половине XX в. стало успешное проведение таламотомий и паллидотомий с целью ослабления симптомов болезни Паркинсона. В конце XX в. деструктивные стереотаксические вмешательства были в значительной степени заменены долгосрочной глубокой стимуляцией головного мозга (deep brain stimulation), которая на сегодняшний день является абсолютным лидером по количеству выполняемых процедур [3, 4]. Тем не менее принцип одномоментного разрушения источников патологической нейрональной активности продолжает быть востребованным. Одним из таких неинвазивных

методов, изначально предложенных именно для выполнения функциональных нейрохирургических процедур, является радиохирургия. Результаты радиохирургических вмешательств, проводимых уже в течение длительного времени, позволяют рассматривать радиохирургическую таламотомию как возможный способ устранения паркинсонического тремора [5]. Однако в нашей стране, где сам метод однократного высокодозного стереотаксического облучения активно применяется только последние 15 лет, роль радиохирургии в лечении симптомов болезни Паркинсона менее определена. В отечественных публикациях описаны лишь единичные случаи лечения пациентов с болезнью Паркинсона на установке «гамма-нож» [6, 7]. В данной статье мы обобщили опыт радиохирургического лечения тремора при болезни Паркинсона, накопленный сотрудниками Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. Березина Сергея за 10 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2011 по 2020 г. в радиохирургическом центре Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. Березина Сергея по поводу резистентного к медикаментозной терапии тремора прошел лечение 101 пациент с болезнью Паркинсона (табл. 1). Всего выполнено 111 радиохирургических процедур: у 91 пациента – на стороне, контралатеральной доминирующей стороне тремора, у 10 пациентов вмешательство было двусторонним. Из анализа были исключены 6 пациентов, связь с которыми была потеряна, и 3 пациента, период наблюдения которых продолжался <6 мес. Все пациенты имели установленный в других медицинских учреждениях диагноз болезни Паркинсона и постоянно принимали

Таблица 1. Характеристика пациентов с болезнью Паркинсона, прошедших радиохирургическое лечение по поводу резистентного к медикаментозной терапии тремора (n = 92)

Table 1. Characteristics of patients with Parkinson's disease who underwent radiosurgical treatment for drug-resistant tremor (n = 92)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, абс.: Sex, abs.:	
женщины female	31
мужчины male	61
Возраст на момент радиохирургии, Me (min–max), лет Age at radiosurgery, Me (min–max), years	64 (32–87)
Длительность болезни Паркинсона до радиохирургического вмешательства, Me (min–max), лет Parkinson's disease duration prior to radiosurgery, Me (min–max), years	5 (1–30)

Число пациентов с формой болезни Паркинсона, абс.: Number of patients with a type of Parkinson's disease, abs.:	
дрожательной trembling	25
ригидно-дрожательной trembling rigid	19
акинетико-ригидно-дрожательной akinetic rigid trembling	48
Стадия по шкале Хен–Яра на момент радиохирургического лечения, Me (min–max) Stage per the Hoehn and Yahr scale at the time of radiosurgical treatment, Me (min–max)	2 (1–4)
Число пациентов со стадией по шкале Хен–Яра, абс.: Number of patients at the stage per the Hoehn and Yahr scale, abs.:	
1	8
1,5	6
2	34
2,5	10
3	29
3,5	1
4	4
Оценка повседневной активности по шкале Шваба–Ингланда, Me (min–max), % Evaluation per the Schwab and England Activities of Daily Living Scale, Me (min–max) %	80 (50–100)
Число пациентов с оценкой повседневной активности по шкале Шваба–Ингланда, абс.: Number of patients at the stage per the Schwab and England Activities of Daily Living Scale, abs.:	
50 %	2
60 %	12
70 %	27
80 %	34
90 %	14
100 %	3
Число пациентов с тремором, абс.: Number of patients with tremor, abs.:	
односторонним one-sided	50
двусторонним two-sided	42
Оценка выраженности тремора в покое, Me (min–max), баллы Evaluation of tremor at rest, Me (min–max), points	2 (0–3)
Оценка выраженности тремора вытянутых рук, Me (min–max), баллы Evaluation of tremor on extended arms, Me (min–max), points	2 (0–4)
Число пациентов с доминирующей стороной тремора, абс.: Number of patients with dominating side of tremor, abs.:	
правой right	64
левой left	28

лекарства, основными из которых были препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов.

Обследование перед радиохирургическим лечением.

Основным критерием отбора пациентов с болезнью Паркинсона для радиохирургического лечения было наличие выраженного тремора конечностей, осложняющего выполнение повседневных бытовых действий. Все пациенты были осмотрены неврологом с определением стадии по шкале Хен–Яра (Hoehn and Yahr scale) [8], оценкой повседневной активности по шкале Шваба–Ингланда (Schwab and England Activities of Daily Living Scale) [9] и видеорегистрацией тремора в покое, при вытянутых руках и при выполнении простых бытовых задач (намеренных действий). Все пациенты продолжали принимать препараты в прежних дозах. Интенсивность тремора оценивали по модифицированной шкале Fahn–Tolosa–Marin (Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale) [10] (табл. 2).

Радиохирургическое вмешательство. Процедуру проводили в условиях дневного стационара. За 1 день до вмешательства выполняли магнитно-резонансную трактографию с толщиной среза 2 мм и квадратной матрицей на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Процедуру начинали с фиксации на голове пациента стереотаксической рамы Leksell G Frame с использованием 4 винтов под местной анестезией. Стереотаксическую раму старались расположить таким образом, чтобы плоскость основания рамы оказалась параллельной воображаемой линии АС-РС (anterior commissure – posterior commissure line, линия между передней и задней спайками), максимально избегали ротации и наклона (рис. 1). Выполняли стереотаксическую магнитно-резонансную томографию (МРТ) на аппарате Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с индукцией 1,5 Тл в режимах T2 (аксиальная проекция, шаг 2 мм), T1 (трехмерная реконструкция, шаг 1 мм,

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от выраженности тремора перед радиохирургическим вмешательством (n = 92)

Table 2. Distribution of patients per tremor intensity prior to radiosurgical treatment (n = 92)

Выраженность тремора Tremor intensity	Число случаев, абс. Number of cases, abs.	
	тремор в покое tremor at rest	тремор вытянутых рук extended arms tremor
Нет тремора No tremor	5	2
Едва заметный Barely evident	26	4
Мелкоамплитудный Low amplitude	48	46
Крупноамплитудный High amplitude	13	38
Размшистый Sweeping	0	2

аксиальная проекция), CISS (аксиальная проекция, шаг 1 мм и сагиттальная проекция, шаг 1 мм). Полученные нейровизуализационные данные импортировали в планирующую станцию Gamma Plan, где выполняли расчет координат мишени – промежуточного вентрального ядра (ventral intermediate nucleus, VIM) таламуса на стороне, контралатеральной доминирующей стороне тремора. Координаты мишени рассчитывали по методике J. Regis и соавт., разработанной на основе данных стереотаксических атласов [11]. Обычно VIM располагалось на расстоянии 7 мм от задней спайки, на 2 мм выше линии АС-РС, на 2 мм медиальнее границы таламуса, как указано в статье С. Охье (рис. 2) [12]. При определении координаты x учитывали индивидуальную ширину таламуса, границу

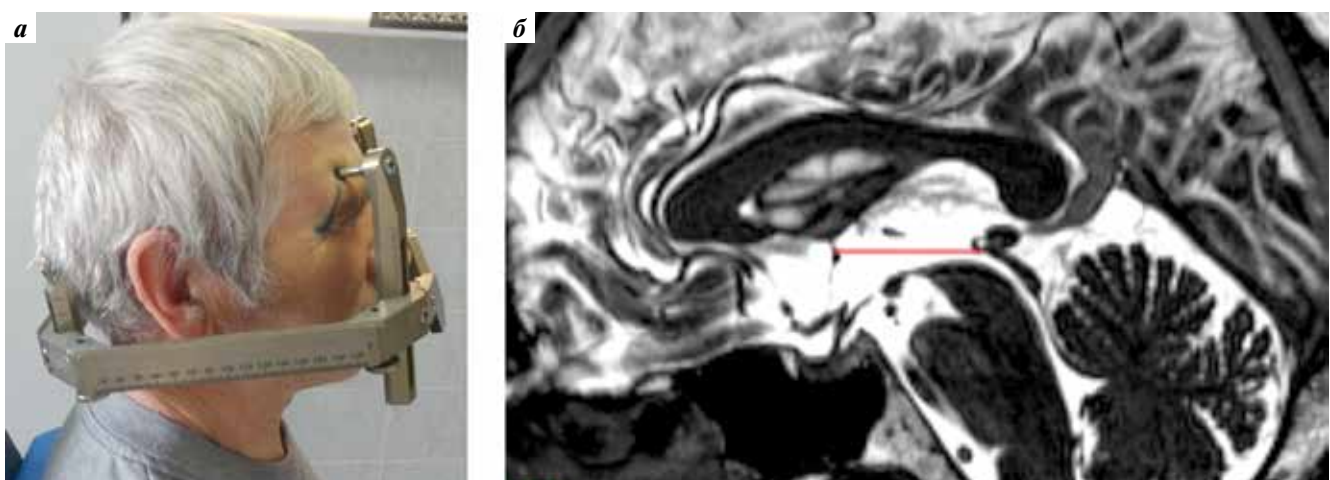


Рис. 1. Фотография пациента (а) и магнитно-резонансная томография (б) при фиксации стереотаксической рамы. Рама расположена таким образом, чтобы ее плоскость была параллельна линии между передней и задней спайками

Fig. 1. Photo of a patient (a) and magnetic resonance tomography (b) during fixation of a stereotaxic frame. The plane of the frame is parallel to the anterior commissure – posterior commissure line

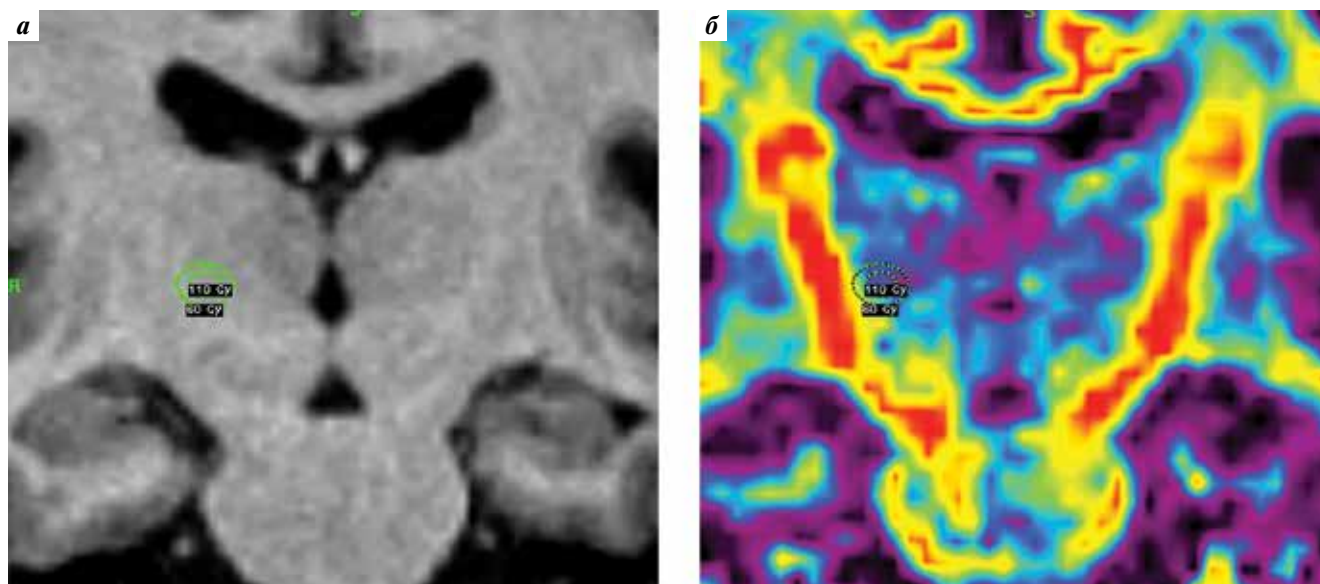


Рис. 2. Пример планирования радиохирургического лечения: а – T1-взвешенное изображение в коронарной проекции. Мишень – правое промежуточное вентральное ядро таламуса, предписанная доза 130 Гр в изоцентре. Обозначены изодозы 110 и 60 Гр; б – диффузионно-тензорная трактография. Изодоза 60 Гр не распространяется на внутреннюю капсулу

Fig. 2. An example of radiosurgical treatment planning: а – T1-weighted image in the coronary projection. The target is the right ventral intermediate nucleus of thalamus, prescribed dose is 130 Gy at the isocenter. Isodoses 110 and 60 Gy are shown; б – diffusion tensor tractography. The 60 Gy isodose does not permeate the internal capsule

которого определяли на основании совмещенных изображений T1 и трактографии. Предписанная доза составляла 130 Гр по 100 % изодозе и доставлялась коллиматором с помощью 1 изоцентра диаметром 4 мм. При этом учитывалось положение изодозы 60 Гр, которая не должна распространяться за границу внутренней капсулы. Длительность процедуры составляла в среднем 77 мин и варьировала от 46 до 105 мин в зависимости от анатомических размеров головы пациента и активности источников кобальта-60 на момент облучения. По окончании процедуры однократно проводили внутримышечную инъекцию дексаметазона в дозе 8 мг и накладывали асептическую повязку на голову.

Клинические результаты лечения оценивал врач-невролог при очной консультации с видеорегистрацией или телефонном опросе с заполнением анкет и получении видеоотчета. Радиологические данные оценивали с помощью функции Follow-up в программе Gamma Plan.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты радиохирургического лечения оценены у 92 пациентов (6 пациентов были недоступны для опроса, у 3 пациентов длительность периода наблюдения составила <6 мес). Медиана длительности наблюдения после радиохирургического вмешательства составила 26 мес (среднее значение – 39 мес, минимальное – 6 мес, максимальное – 113 мес). Уменьшение выраженности тремора наблюдалось у 76 % пациентов, при этом более чем в половине случаев (61 %)

достигнут полный регресс тремора на стороне, контралатеральной стороне мишени облучения. Уменьшение выраженности тремора произошло в сроки от 1 до 6 мес после лечения, в среднем через 4 мес. У 3 пациентов положительная динамика была временной: тремор возобновился через 3–7 лет.

По данным контрольной МРТ зарегистрированы 3 варианта ответа на радиохирургическое лечение в виде появления участка накопления контрастного вещества в проекции мишени облучения. Данные варианты ответа описаны в работах Т. Witjas и соавт. [11], С. Ohye и соавт. [13]. При нормальном ответе отчетливо определялся участок накопления контрастного вещества диаметром ≤5 мм, окруженный зоной гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях. В случае гипответа контрастное вещество в месте проведенного вмешательства практически не накапливалось, на T2-взвешенных изображениях диаметр участка гиперинтенсивного сигнала не превышал 5 мм. При гиперответе выявлялось кольцевидное накопление контрастного препарата диаметром >5 мм, сопровождающееся выраженной зоной перифокального отека (рис. 3). У большинства пациентов при контрольной МРТ наблюдался нормальный ответ (82 %), при этом в 87 % отмечено уменьшение выраженности тремора. Гипоответ был зарегистрирован в 8 % случаев и сопровождался отсутствием клинического улучшения. Гиперответ выявлен у 10 % пациентов, из которых уменьшение выраженности тремора отмечено у 80 % (табл. 3).

Осложнениями радиохирургической VIM-таламотомии были появление контралатерального гемипареза,

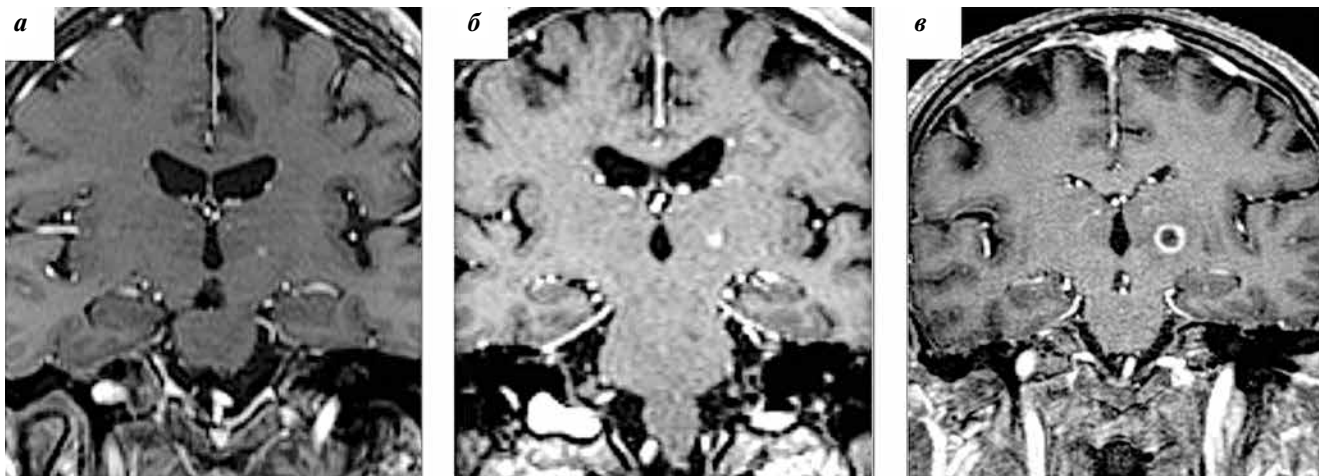


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Варианты радиологического ответа на T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением: а – гипоответ; б – нормальный ответ; в – гиперответ

Fig. 3. Magnetic resonance imaging. Variants of radiological response on T1-weighted contrast-enhanced images: a – hyporesponse; б – normal response; в – hyperresponse

Таблица 3. Результаты контрольной магнитно-резонансной томографии после радиохирургического лечения пациентов с различной динамикой тремора

Table 3. Results of control magnetic resonance imaging after radiosurgical treatment of patients with varying tremor dynamics

Ответ на радиохирургическое лечение Response to radiosurgical treatment	Число случаев, абс. Number of cases, abs.	
	Уменьшение выраженности тремора (n = 38) Decrease in tremor intensity (n = 38)	Тремор без динамики (n = 10) No tremor dynamics (n = 10)
Нормальный ответ Normal response	34	5
Гипоответ Hyporesponse	0	4
Гиперответ Hyperresponse	4	1

дизартрии, усиление атаксии. Данные осложнения были выявлены у 6,5 % пациентов и имели транзиторный характер. У всех пациентов с гиперответом на контрольных МРТ-изображения возник гемипарез в срок 6–12 мес после процедуры с постепенным регрессом симптоматики и уменьшением тремора. У 3 пациентов развилось выраженное депрессивное расстройство через 4–6 мес после лечения. Наиболее серьезное осложнение – гематома таламуса – на фоне гиперответа развилось у 1 пациентки (рис. 4), несмотря на значительную положительную динамику тремора. Образование таламуса, имеющее МРТ-характеристики внутримозговой гематомы, было выявлено через 22 мес после радиохирургической VIM-таламотомии при контрольной МРТ. На тот момент клинических проявлений не было. При последующих МРТ через 26 и 33 мес констатируется увеличение размера внутри-

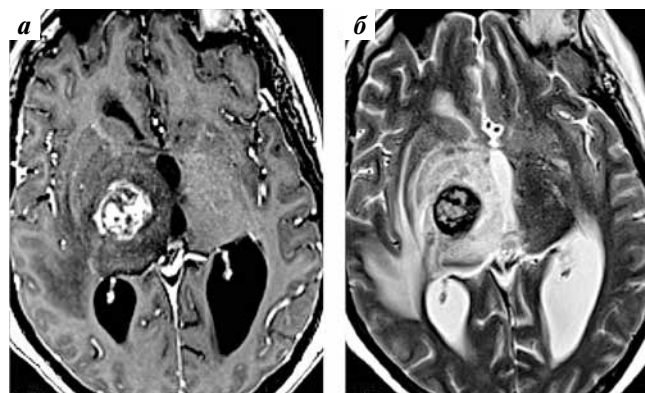


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография, T1-взвешенное изображение с контрастным усилением (а) и T2-взвешенное изображение (б). Осложнение радиохирургического лечения – гематома таламуса

Fig. 4. Magnetic resonance imaging, T1-weighted contrast-enhanced image (a) and T2-weighted image (b). Complication of radiosurgical treatment – thalamic hematoma

мозговой гематомы с нарастанием контралатерального гемипареза до уровня гемиплегии. Через 38 мес после лечения наступил летальный исход. Необходимо отметить, что данная пациентка имела онкологическое заболевание и проходила химиотерапевтическое лечение, которое с течением времени вызвало гематологические осложнения, в том числе коагулопатию.

У 10 пациентов были выполнены двусторонние радиохирургические вмешательства. Вторая процедура проводилась в среднем через 18 мес (от 8 до 53 мес) после первой при наличии у пациента выраженного клинического улучшения и нормального ответа по данным контрольной МРТ (рис. 5). После последовательных радиохирургических VIM-таламотомий в 90 % случаев отмечена положительная динамика – регресс тремора с обеих сторон. Значимых клинических осложнений в этой группе пациентов не было.

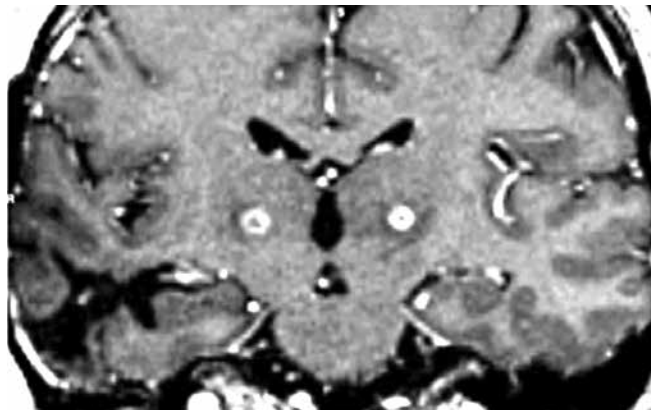


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография, T1-взвешенное изображение с контрастным усилением. Результат двустороннего радиохирургического лечения пациента с болезнью Паркинсона

Fig. 5. Magnetic resonance imaging, T1-weighted contrast-enhanced image. Results of bilateral radiosurgical treatment of a patient with Parkinson's disease

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургические стереотаксические таламотомии и паллидотомии начали применяться для лечения тремора у пациентов с болезнью Паркинсона до появления препаратов леводопы, которые на сегодняшний день являются основным методом лечения этого заболевания [2, 5]. Однако возрастание частоты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии привело к возобновлению интереса к хирургическому лечению в 90-х годах XX в. Это произошло во многом благодаря работам L. Laitinen и соавт., показавших, что, в отличие от терапии препаратами леводопы, стереотаксические вмешательства способны устранять многие симптомы этого заболевания без значительных побочных эффектов [14]. В настоящее время накоплен большой опыт радиохирургических операций, которые являются разновидностью стереотаксической деструкции [1, 5, 15–19].

Отдаленные результаты радиохирургических процедур хорошо изучены. Уменьшение выраженности тремора достигается у 70–90 % пациентов [11, 13, 15–17, 19]. Положительный эффект радиохирургии в подавляющем большинстве случаев возникает отсроченно и в среднем проявляется через 5 мес (от 3 до 12 мес), хотя имеются сообщения о прекращении тремора как через 1 нед после лечения [19], так и более чем через 1 год [11]. В нашем исследовании среднее время наступления положительного эффекта – 4 мес, что соответствует данным большинства авторов. Считается, что достигнутый положительный эффект является стойким и не исчезает с течением времени [16]. Так, A. Niranjani и соавт. сообщили о сохранении положительного эффекта через 19 лет после радиохирургической процедуры [20]. Однако имеются и данные об усилении тремора через 12 мес у 2,8 % пациентов [13]. В нашей серии наблюдений у 3 пациентов заре-

гистрировано повышение интенсивности тремора через 3–7 лет после ее уменьшения.

Известно, что при хирургическом лечении резистентного к медикаментозной терапии тремора существует 3 основные мишени деструктивных или электростимуляционных вмешательств: VIM, бледный шар и субталамическое ядро [21]. Для радиохирургической таламотомии у пациентов с болезнью Паркинсона в качестве мишени мы выбрали только VIM на стороне, контралатеральной доминирующей стороне тремора. Данный выбор мишени для коррекции тремора на сегодня является общепринятым [11, 13, 19]. Так, проведенный S.R. Schreglmann и соавт. метаанализ показал, что при воздействии на VIM достигается наибольшая эффективность деструктивных стереотаксических вмешательств в сравнении с воздействием на другие мишени [18].

В нашем исследовании осложнения радиохирургической VIM-таламотомии (контралатеральный гемипарез, парестезия, дизартрия) развились у 6,5 % пациентов и имели транзиторный характер. Это соответствует сведениям большинства авторов, сообщивших о возникновении осложнений в 2–8 % случаев [17, 21]. Как моторные, так и речевые нарушения являются временными и купируются приемом кортикостероидов [11, 19]. По мнению С. Ohye и соавт., большинство осложнений возникает в результате перифокального отека, сопровождающего гиперответ на радиохирургическое вмешательство [13]. Это согласуется с данными нашего исследования, так как все пациенты, у которых на контрольной МРТ был выявлен гиперответ, имели побочные клинические проявления.

У 3 пациентов в нашем исследовании отмечено развитие выраженного депрессивного расстройства. Возможно, данное осложнение было связано с деструкцией VIM таламуса. В научной литературе имеются описания клинических случаев развития острой депрессии при электростимуляции бледного шара и субталамического ядра [23, 24], причем авторами отмечена близость места воздействия к внутренней капсуле. Вероятно, при проведении радиохирургической деструкции раздражающее воздействие обусловлено распространением зоны отека на внутреннюю капсулу. В любом случае полученные данные подтверждают роль глубинных структур мозга в регуляции настроения.

Более серьезные осложнения, такие как кровоизлияние в таламус, встречаются в единичных сообщениях [22, 25]. Так, M.S. Okun и соавт. описали случай значительного нарастания неврологической симптоматики вследствие внутриталамического кровоизлияния после радиохирургической таламотомии, который завершился летальным исходом из-за развития аспирационной пневмонии [26]. В нашей серии наблюдений кровоизлияние в таламус произошло у 1 пациентки

и было выявлено через 22 мес после вмешательства. В динамике на МРТ-изображениях было отмечено прогрессирование внутримозговой гематомы с нарастанием неврологического дефицита до уровня гемиплегии. На тот момент у пациентки было диагностировано онкологическое заболевание, потребовавшее химиотерапевтического лечения, которое вызвало гематологические нарушения, в том числе коагулопатию. Развитие грубого неврологического дефицита в сочетании с онкологическим процессом стало причиной летального исхода.

Двусторонние радиохирургические процедуры были проведены 10 пациентам, при этом повторное вмешательство выполнялось только при наличии значительного уменьшения выраженности тремора после первой процедуры, т. е. не ранее чем через 12 мес. На возможность такого подхода, обеспечивающего прежде всего безопасность вмешательства, указывали другие авторы. Так, А. Niranjan и соавт. сообщили об улучшении у 100 % пациентов после первой процедуры и у 81,8 % после второй [27].

По степени выраженности изменений МРТ-сигнала в области радиохирургического воздействия принято различать гипо-, гиперответ и нормальный ответ. Ввиду того, что предписанная доза облучения во всех случаях была одинаковой (130 Гр по 100 % изодозе), разницу в радиологическом ответе можно объяснить индивидуальной радиочувствительностью пациентов. Данное разделение является модификацией классификации С. Ойе и соавт.: тип А — зона контрастного усиления диаметром ≤ 5 мм без гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR, тип В — зона контрастного усиления диаметром 6–8 мм, окруженная зоной гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR, тип С — зона контрастного усиления диаметром > 10 мм со значительной зоной гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 [13].

Описанные варианты радиологического ответа коррелировали с клиническими результатами лечения. Так, в нашем исследовании у всех пациентов с гипответом не отмечено клинического уменьшения выраженности тремора, что, вероятно, связано с большей резистентностью тканей таламуса к воздействию ионизирующего излучения. Это подтверждается морфологическими исследованиями [28], в которых проде-

монстрировано, что зона накопления контрастного препарата соответствует центральной зоне некроза, окруженной областью сосудистых изменений и астроглиоза. Подобная корреляция между радиологическим и клиническим результатом была отмечена и другими авторами [16, 22]. В то же время факторов, отвечающих за гипо- или гиперответ, в настоящее время не обнаружено [11].

Таким образом, результаты нашего исследования соответствуют данным научной литературы об эффективности и осложнениях радиохирургического лечения тремора при болезни Паркинсона. Выбор мишени воздействия, расчет ее координат, дозиметрическое планирование осуществлялись согласно общепринятой методике, используемой в других радиохирургических центрах во всем мире.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что на сегодняшний день основной критерий отбора пациентов для лечения тремора при болезни Паркинсона методом радиохирургической таламотомии, согласно большинству публикаций, заключается в наличии противопоказаний к глубокой стимуляции головного мозга (прием антикоагулянтов, высокий риск общей анестезии), в нашей работе продемонстрирована возможность применения этого метода в более широкой когорте пациентов. Основным показанием к лечению являлось наличие выраженного одно- или двустороннего тремора, осложняющего выполнение повседневных бытовых действий, у пациентов, принимающих лекарства в течение нескольких лет. Результаты радиохирургических процедур, оцененные на протяжении более 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности тремора у большинства пациентов при низком количестве осложнений. Основным преимуществом радиохирургической процедуры на установке «гамма-нож» мы считаем ее неизвазивность и отсутствие необходимости общей анестезии. Так как процедура глубокой стимуляции головного мозга не является широко доступной, радиохирургическая таламотомия может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного метода, позволяющего улучшить качество жизни многих пациентов с болезнью Паркинсона благодаря уменьшению выраженности тремора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Armstrong M.J., Okun M.S. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review. *JAMA* 2020;323(6):548–60. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
- Aquino C.C., Fox S.H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord* 2015;30(1):80–9. DOI: 10.1002/mds.26125.
- Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368(7):610–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158.
- Williams A., Gill S., Varma T. et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy *versus* best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9(6):581–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70093-4.
- Mitchell K.T., Ostrem J.L. Surgical treatment of parkinson disease. *Neurol Clin* 2020;38(2):293–307. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.01.001.
- Голанов А.В., Костюченко В.В., Яхина М.В. и др. Стереотаксическая радиохирургия с использованием установок «Гамма-нож» моделей C и Perfexion в центре «Гамма-нож» (Москва). *Медицинский алфавит* 2014;1–2(8):51–6. [Golanov A.V., Kostyuchenko V.V., Yakhina M.V. et al. Stereotactic radiosurgery with use of two Leksell Gamma-Knife models (C and Perfexion) at a Gamma-Knife Center in Moscow. *Meditsinsky alfavit = Medical Alphabet* 2014;1–2(8):51–6. (In Russ.)].
- Токарев А.С., Крылов В.В., Рак В.А. и др. Первый опыт радиохирургического лечения пациентов с интракраниальной патологией на аппарате «Гамма-нож» в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. *Русский медицинский журнал* 2017;(16):1204. [Tokarev A.S., Krylov V.V., Rak V.A. et al. First experience of radiosurgical treatment of patients with intracranial pathology with the Gamma Knife at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. *Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;(16):1204. (In Russ.)].
- Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427–42. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427.
- Schwab R.S., England A.C. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: *Third symposium on Parkinson's disease*. Ed. by J.F. Gillingham, I.M.L. Donaldson. Edinburgh, Livingstone, 1969. Pp. 152–157.
- Fahn S., Tolosa E., Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: *Parkinson's disease and movement disorders*. Ed. by J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. Pp. 225–234.
- Witjas T., Carron R., Krack P. et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology* 2015;85(18):1562–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002087.
- Ohye C. From selective thalamotomy with microrecording to gamma thalamotomy for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006;84(4):155–61. DOI: 10.1159/000094954.
- Ohye C., Higuchi Y., Shibasaki T. et al. Gamma Knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2012;70(3):526–35. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182350893.
- Laitinen L.V., Bergenheim A.T., Hariz M.I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76(1):53–61. DOI: 10.3171/jns.1992.76.1.0053.
- Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris)* 2018;174(9):615–20. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.07.004.
- Kooshkabadi A., Lunsford L.D., Tonetti D. et al. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg* 2013;118(4):713–8. DOI: 10.3171/2013.1.JNS121111.
- Higuchi Y., Matsuda S., Serizawa T. Gamma Knife radiosurgery in movement disorders: indications and limitations. *Mov Disord* 2017;32(1):28–35. DOI: 10.1002/mds.26625.
- Schreglmann S.R., Krauss J.K., Chang J.W. et al. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(7):717–26. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316302.
- Raju S.S., Niranjan A., Monaco E.A. et al. Stereotactic radiosurgery for intractable tremor-dominant parkinson disease: a retrospective analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95:291–7. DOI: 10.1159/000479236.
- Niranjan A., Raju S., Kooshkabadi A. et al. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: retrospective analysis of a 19-year experience. *Mov Disord* 2017;32(5):769–77. DOI: 10.1002/mds.26925.
- Томский А.А. Хирургическое лечение паркинсонизма методом хронической электростимуляции области субталамического ядра. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 28 с. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15808405>. [Tomsky A.A. Surgical treatment of Parkinson's disease by the method of chronic electrostimulation of the subthalamic nucleus. Abstract of the dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2004. 28 p. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15808405>.
- Martinez-Moreno N.E., Sahgal A., De Salles A. et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg* 2018 Feb 1:1–12. DOI: 10.3171/2017.8.JNS17749.
- Philipsson J., Sjöberg R.L., Yelnik J. et al. Acute severe depression induced by stimulation of the right globus pallidus internus. *Neurocase* 2017;23(1):84–7. DOI: 10.1080/13554794.2017.1284243.
- Liang Low H., Sayer F.T., Honey C.R. Pathological crying caused by high-frequency stimulation in the region of the caudal internal capsule. *Arch Neurol* 2008;65(2):264–6. DOI: 10.1001/archneurol.2007.53.
- Lim S.Y., Hodaie M., Fallis M. et al. Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2010;67(5):584–8. DOI: 10.1001/archneurol.2010.69.
- Okun M.S., Stover N.P., Subramanian T. et al. Complications of Gamma Knife surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58(12):1995–2002. DOI: 10.1001/archneur.58.12.1995.
- Niranjan A., Raju S.S., Monaco E.A. et al. Is Staged bilateral thalamic radiosurgery an option for otherwise surgically ineligible patients with medically refractory bilateral tremor? *J Neurosurg* 2018;128(2):617–26. DOI: 10.3171/2016.11.JNS162044.
- Ohye C., Shibasaki T., Ishihara J., Zhang J. Evaluation of gamma thalamotomy for parkinsonian and other tremors: survival of neurons adjacent to the thalamic lesion after gamma thalamotomy. *J Neurosurg* 2000;93(suppl 3):120–127. DOI: 10.3171/jns.2000.93.supplement.

Вклад авторов

П.И. Иванов: разработка концепции исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, участие в проведении лечения, общее руководство;

И.С. Зубаткина: разработка концепции исследования, анализ полученных данных, в том числе статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, участие в проведении лечения;

Д.А. Бутовская: сбор и систематизация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, участие в проведении лечения;

Т.И. Кожокар: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, участие в проведении лечения.

Authors' contributions

P.I. Ivanov: developing the research idea, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the topic of the article, writing the text, participation in the treatment, general leadership;

I.S. Zubatkina: developing the research idea, analysis of the obtained data, including statistical analysis, reviewing of publications on the topic of the article, writing the text, participation in the treatment;

D.A. Butovskaya: data obtaining and systematization of the obtained data, reviewing of publications on the topic of the article, participation in the treatment;

T.I. Kozhokar: data obtaining, review of publications on the topic of the article, participation in the treatment.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.И. Иванов / P.I. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3747-4181>

И.С. Зубаткина / I.S. Zubatkina: <https://orcid.org/0000-0003-0198-231X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование является ретроспективным и проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина» от 30.03.2020, протокол № 35.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The retrospective study conducted in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. All patients gave written informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Dr. Berezin Medical Institute.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37



СТАЖИРОВАННАЯ РАДИОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.К. Осинов¹, А.В. Голанов², С.М. Банов^{1,2}, А.Е. Артеменкова¹, В.В. Костюченко¹, А.В. Далечина¹

¹АО «Деловой центр нейрохирургии» (Центр «Гамма-нож»); Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, корп. 3;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Иван Константинович Осинов I.Osinov@nsi.ru

Цель исследования – изучить эффективность стажированной радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включен 31 пациент (13 мужчин и 18 женщин) с метастатическим поражением головного мозга, радиохирургическое лечение которых проведено за 2 сеанса. Операция была противопоказана всем пациентам из-за риска развития неврологического дефицита или из-за высоко-го анестезиологического риска.

Результаты. Локальный контроль роста метастазов через 3 мес после лечения достигнут в 31 (96,9 %) из 32 очагов, через 6 и 12 мес – в 92,5 и 83,8 % соответственно. Возраст пациентов <50 лет ассоциировался с более высокой выживаемостью без прогрессирования. Медиана времени возникновения лучевых осложнений I–II степени составила 3,0 мес, осложнения наблюдались у 11 (45,8 %) из 24 пациентов. Лучевые осложнения II степени (перифокальный отек) и наблюдались у 8 (33,3 %) пациентов, III степени (радионекроз) – у 2 (8,3 %) пациентов. Общая выживаемость в сроки 6 и 12 мес составила 55,6 и 40,8 % соответственно (медиана 6,9 мес), в подгруппе пациентов, получавших противоопухолевое лекарственное лечение, – 80,0 и 56,8 % соответственно. Все пациенты, не проходившие противоопухолевое лекарственное лечение, умерли в срок до 6 мес.

Заключение. Стажированное радиохирургическое лечение с интервалом в 2–4 нед между сеансами обеспечивает удовлетворительные показатели локального контроля с приемлемым уровнем постлучевых осложнений. Данный метод лечения может применяться у пациентов с крупными метастазами в головном мозге, не подлежащими хирургическому лечению.

Ключевые слова: стажированная радиохирургия, метастазы в головном мозге, лучевые осложнения, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Осинов И.К., Голанов А.В., Банов С.М. и др. Стажированная радиохирургия в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Нейрохирургия 2021;23(1):26–37. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37.

Staged radiosurgery in the management of patients with brain metastases

I. K. Osinov¹, A. V. Golanov², S. M. Banov^{1,2}, A. E. Artemenkova¹, V. V. Kostuchenko¹, A. V. Dalechina¹

¹Business Center of Neurosurgery (Gamma Knife Center); Bld. 3, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Ivan Konstantinovich Osinov I.Osinov@nsi.ru

The study objective is to present the results of the treatment of metastatic brain patients by the staged radiosurgery with the Gamma Knife.

Materials and methods. The retrospective analysis included 31 patients (13 men and 18 women) with brain metastases, whose radiosurgery treatment was carried out in 2 sessions. The operation was contraindicated in all patients due to the risk of neurological deficits or due to the high anesthesiological risk.

Results. Local control of metastases growth was achieved in 31 (96.9 %) of 32 foci 3 months after treatment, and in 92.5 and 83.8 %, after 6 and 12 months, respectively. The age <50 years were associated with higher progression-free survival respectively. The median time of grade I–II radiation complications was 3.0 months, complications were observed in 11 (45.8 %) of 24 patients. Radiation complications of grade II (perifocal edema) were observed in 8 (33.3 %) patients, grade III (radionecrosis) – in 2 (8.3 %) patients. Overall survival at 6 and 12 months was 55.6 and 40.8 %, respectively (median 6.9 months), in patients receiving antitumor drug treatment – 80.0 and 56.8 %, respectively. All patients who did not received antitumor drug therapy died within 6 months.

Conclusion. Two-stage radiosurgery, carried out in 2 sessions with an interval of 2–4 weeks, provides satisfactory local control with an acceptable level of post-radiation complications. This method of treatment can be used in patients with large brain metastases who are not subject to surgical treatment.

Key words: staged radiosurgery, brain metastases, radiation complications, progression-free survival

For citation: Osinov I.K., Golanov A.V., Banov S.M. et al. Staged radiosurgery in the management of patients with brain metastases. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):26–37. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы в головном мозге (МГМ) – наиболее часто встречающиеся интракраниальные злокачественные опухоли. Своевременное выявление и лечение МГМ существенно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов и требует персонализированного подхода к лечению [1–3].

До последнего времени стандартом лечения МГМ было нейрохирургическое лечение с последующим облучением всего головного мозга (ОВГМ). При невозможности хирургического лечения проводилось ОВГМ или симптоматическая терапия [2, 4–6].

Комбинированное лечение (нейрохирургическое и ОВГМ) у пациентов с одиночным МГМ обеспечивало лучший контроль роста интракраниальных метастазов в сравнении с только нейрохирургическим лечением, однако показатели общей выживаемости (ОВ) и длительности сохранения высокого функционального статуса в обеих группах были идентичны [2].

В последнее время для лечения МГМ стали чаще применять стереотаксическую радиохирургию (РХ) и стереотаксическую радиотерапию (СРТ), а также их комбинации с традиционными методиками лечения: хирургией, ОВГМ, лекарственной терапией [7–9].

Несмотря на эффективность и низкую частоту постлучевых осложнений, СРТ у пациентов с крупными МГМ без предварительного удаления не является стандартом лечения, поскольку отсутствует единое мнение о показаниях к ней, оптимальных дозах и режимах фракционирования.

Возможности РХ в лечении таких пациентов ограничены высоким риском развития постлучевых осложнений при подведении эффективных доз ионизирующего излучения (18,0 Гр и более). В связи с этим представляют интерес исследования по применению стажированной по дозе (dose-staged) РХ, которая позволяет подвести высокую дозу к очагу за несколько лечебных сеансов и минимизировать лучевую нагрузку на нормальные ткани головного мозга [10–13].

Цель исследования – изучить эффективность стажированной радиохирургии на аппарате «Гамма-нож»

у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ включен 31 пациент (13 мужчин и 18 женщин) с метастатическим поражением головного мозга, лечение которых включало стажированную РХ (2 сеанса). Средний возраст пациентов на момент проведения 1-го сеанса РХ составил $59,6 \pm 2,1$ года (диапазон 31–77 лет, 95 % доверительный интервал (ДИ) 9,3–15,6 года), средний индекс Карновского – 70 % (диапазон 60–90 %).

В исследуемой группе преобладали пациенты с МГМ колоректального рака (КРР) – 10 (32,2 %) и рака молочной железы (РМЖ) – 8 (25,8 %). Значительно реже источником МГМ были: немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) – 5 (16,1 %) пациентов, меланома – 3 (9,7 %) пациента, рак почки (РП) – 2 (6,4 %) пациента, рак яичника (РЯ) – 1 (3,2 %) пациент, рак мочевого пузыря (РМП) – 1 (3,2 %) пациент. В 1 случае первичный очаг выявлен не был. У 5 (15,1 %) пациентов МГМ были первым проявлением онкологического заболевания. Медиана времени от момента верификации первичного онкологического диагноза до выявления МГМ составила 17,6 мес (0–82 мес).

На момент проведения РХ у 21 (67,7 %) пациента были выявлены экстракраниальные метастазы, у 10 (33,3 %) пациентов данные о наличии экстракраниальных метастазов отсутствовали.

Ограниченное метастатическое поражение головного мозга (2 очага и меньше) выявлено у 13 (41,9 %) пациентов, множественное (3 очага и больше) – у 18 (58 %) пациентов.

Системное противоопухолевое лекарственное лечение проводилось 18 (58 %) пациентам в связи с подтвержденными множественными интра- и экстракраниальными метастазами.

Все пациенты имели противопоказания к проведению хирургического лечения из-за возможного развития неврологического дефицита после операции или из-за наличия высокого анестезиологического риска.

На момент проведения 1-го сеанса стажированной РХ ни у кого из больных не было выявлено противопоказаний к лучевому лечению.

Методика стажированной радиохирургии. Всем пациентам стажированная РХ проводилась на установках Leksell Gamma Knife Perfexion и Icon. Перед каждым сеансом РХ осуществлялась фиксация стереотаксической рамы. Объем мишени определялся по данным топометрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего головного мозга с внутривенным контрастированием (до уровня позвонка С₁). Планирование осуществлялось с помощью программы Leksell Gamma Plan версий 10.1 и 11.1.

Для проведения стажированной РХ выбирались в основном крупные (диаметром $\geq 2,5$ см) метастатические очаги, остальные образования облучались одномоментно в 1-й сеанс дозами в соответствии с рекомендациями исследования RTOG 90-05 [14].

Краевая доза в 1-й сеанс РХ находилась в диапазоне 12–15 Гр, во 2-й – 12,0–18,0 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) за оба сеанса варьировала от 24,0 до 33,0 Гр. Лечение считалось безопасным, если доза ионизирующего излучения за 1 сеанс, приходящаяся на 100 см³ нормальных тканей головного мозга, составляла 10 Гр и меньше. Интервал между сеансами облучения составлял от 2 нед до 1 мес.

После каждого сеанса облучения и в интервале между ними назначали стероидную терапию (дексаметазон), дозы и длительность которой определялись динамикой соматического и неврологического статуса пациентов.

Методы статистического анализа. Анализируемыми клиническими событиями были:

- достижение локального контроля, который оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1 на основании данных контрольных МРТ головного мозга с контрастированием, которые выполнялись каждые 3 мес после 1-го сеанса облучения [15];
- выживаемость без интракраниального прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась от даты проведения 1-го сеанса облучения до даты контрольной МРТ, на которой было выявлено увеличение объема очага на 20 % и более и/или появление новых метастатических очагов;
- общая выживаемость, которая рассчитывалась от 1-го сеанса облучения до даты последней МРТ на этапе наблюдения или до даты смерти пациента.

Постлучевые осложнения оценивались на основании полученных клиничко-рентгенологических данных: МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии и оценки функционального и неврологического статуса с использованием критериев лучевых осложнений СТСАЕ версии 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [16].

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью пакета Statistica

for Windows (StatSoft), версия 10.0, с применением непараметрического U-критерия Манна–Уитни и показателя соответствия χ^2 Пирсона. Показатели выживаемости больных рассчитывались с применением процедуры Каплана–Майера. Многофакторный анализ проводился с помощью регрессионной модели Кокса (Cox regression). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2014 по 2019 г. в центре «Гамма-нож» (г. Москва) 31 пациенту (всего 141 МГМ) проведена РХ на аппарате «гамма-нож». При этом 58 метастатических очагов подвергнуты стажированной по дозе РХ, остальные 83 очага облучены в ходе 1 сеанса дозами в соответствии с рекомендациями RTOG 90–05.

Средний объем метастатических очагов на момент проведения 1-го сеанса РХ составил $9,4 \pm 0,8$ см³ (диапазон 0,07–22,5 см³; 95 % ДИ 5,5–8,0 см³). Объем 20 (34,4 %) из 58 очагов – 10 см³ и более. Среднее значение краевой дозы на 1-м сеансе РХ составило 12,5 Гр (диапазон 12,0–15,0 Гр).

Второй сеанс облучения проведен для лечения 45 метастатических очагов у 24 пациентов. Средний объем очагов на 2-м сеансе РХ составил $6,3 \pm 0,8$ см³ (диапазон 0,01–20,8 см³; 95 % ДИ 4,6–7,0 см³), а среднее значение краевой дозы – 14,3 Гр (диапазон 12,0–18,0 Гр).

Функциональный статус (по шкале Карновского) на 1-м и 2-м сеансах составил 70 % (диапазон 60–90 %) и 80 % (диапазон 60–90 %) соответственно. Средний промежуток времени между лечебными сеансами составил 25,5 дня (диапазон 11–45 дней).

Локальный контроль. Медиана объема метастатических очагов на 1-м и 2-м сеансах стажированной РХ составила соответственно 9,6 см³ (95 % ДИ 5,5–6,0 см³) и 5,3 см³ (95 % ДИ 4,6–7,0 см³), уменьшение ко 2-му сеансу составило 44,7 % ($p = 0,00008$).

При дополнительном анализе установлено, что статистически значимое ($p = 0,000002$) уменьшение медианы объема очагов (на 40 %) ко 2-му сеансу наблюдалось только у пациентов с метастазами РМЖ и НМРЛ, в то время как в подгруппе МГМ остальных типов опухолей (КРР, РП, меланома, РЯ, РМП) уменьшение медианы объема очагов не таким выраженным (на 33,3 %) и без статистически значимых различий ($p = 0,263$).

Кроме того, у пациентов с МГМ КРР наблюдалось максимальное уменьшение медианы объема облученных очагов (на 28 %, $p = 0,44$), в то время как у пациентов с МГМ РП и меланомы отмечалось увеличение медианы объема очагов ко 2-му сеансу РХ (на 14 и 7 % соответственно, $p \geq 0,05$). Локальный контроль МГМ на момент проведения 2-го сеанса РХ достигнут в отношении 97,6 % очагов.

После 2-го сеанса РХ контрольная МРТ головного мозга проведена 20 пациентам, волометрическому

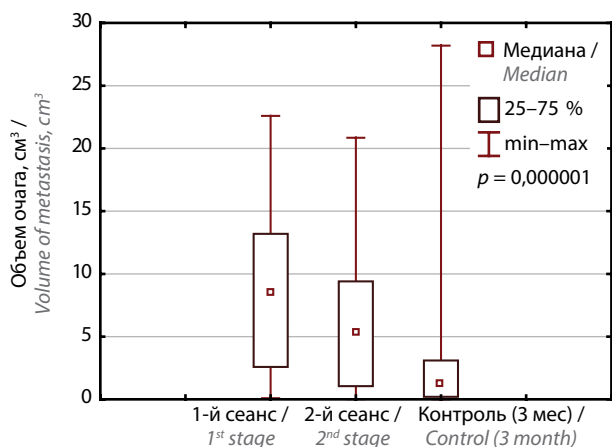


Рис. 1. Изменение объема облученных метастазов в головном мозге по данным контрольной магнитно-резонансной томографии (через 3 мес после 1-го сеанса стазированной радиохирургии)

Fig. 1. Changes in volume of irradiated brain metastases from the 1st stage and between stages of the staged radiosurgery to the follow-up magnetic resonance imaging (after 3 months)

анализу было доступно 32 очага. По данным проведенного волюметрического анализа отмечалось дальнейшее статистически значимое уменьшение медианы объема метастазов – с 5,3 до 1,3 см³ (95 % ДИ 4,3–7,2 см³) (рис. 1).

Статистически значимое уменьшение объемов облученных очагов наблюдалось как в подгруппе пациентов с метастазами РМЖ, НМРЛ ($p = 0,0001$), так и в подгруппе пациентов с МГМ других типов опухолей ($p = 0,00354$). Однако статистически значимых различий между подгруппами установлено не было (U-тест Манна–Уитни, $p > 0,05$) (рис. 2).

Уменьшение медианы объема метастатических очагов в подгруппе пациентов с РМЖ и НМРЛ составило 85,3 %, в подгруппе опухолей других типов (меланома, КРР, РП, РЯ, РМП) – 41 %.

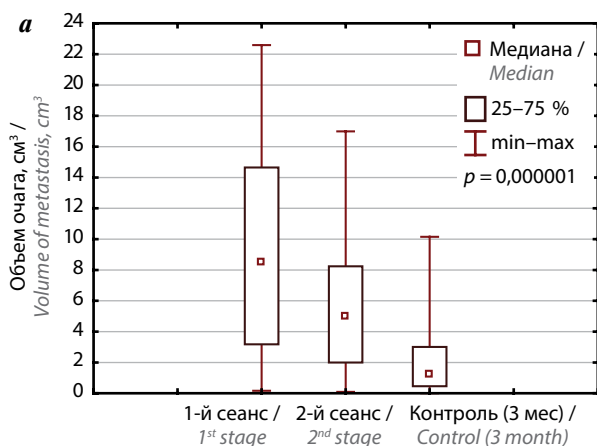


Рис. 2. Изменение объема облученных метастазов в головном мозге по данным контрольной магнитно-резонансной томографии (через 3 мес после 1-го сеанса стазированной радиохирургии): а – очагов рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого; б – очагов колоректального рака, меланомы, рака почки, рака яичника

Fig. 2. Changes in volume of irradiated brain metastases from the 1st stage of staged radiosurgery to the follow-up magnetic resonance imaging (after 3 months): а – metastases of breast cancer and non-small cell lung cancer; б – metastases of other types of tumors (colorectal cancer, melanoma, kidney cancer, ovarian cancer)

Продолженный рост выявлен в 1 очаге у пациента с МГМ КРР. Увеличение объема очага составило 31 % от его первоначального объема на момент 2-го сеанса РХ.

Таким образом, локальный контроль роста МГМ через 3 мес достигнут в 31 (96,9 %) из 32 очагов. Локальный контроль роста опухоли в сроки 6 и 12 мес после проведенного лечения составил 92,5 и 83,8 % соответственно.

По данным проведенного однофакторного анализа не выявлено статистически значимых различий частоты достижения локального контроля между подгруппами пациентов с различными типами первичной опухоли, а также между подгруппами пациентов с разным объемом очагов ($< 10 \text{ см}^3$ и $\geq 10 \text{ см}^3$, $p \geq 0,05$).

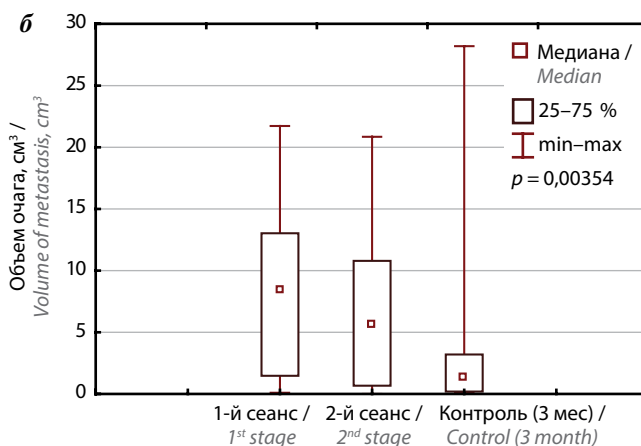
В подгруппе пациентов с метастазами РМЖ и НМРЛ локальный контроль в сроки 6 и 12 мес после 1-го сеанса РХ составил 100 %, а в подгруппе пациентов с МГМ других типов опухолей: меланомы, КРР, РП, РЯ, РМП – $84,0 \pm 10,8$ % и $67,5 \pm 17,4$ % соответственно ($p = 0,077$).

Динамика изменения объема МГМ после ступенчатой РХ представлена на рис. 3.

Выживаемость без интракраниального прогрессирования. Выживаемость без интракраниального прогрессирования через 6 мес после лечения составила $72,8 \pm 10,7$ %, через 12 мес – $39,9 \pm 13,2$ % (медиана 8,6 мес). Новые дистантные МГМ выявлены у 17 (54,8 %) из 31 пациента. Продолженный рост МГМ после ступенчатой РХ зарегистрирован у 4 (12,9 %) больных.

По поводу развития дистантных метастазов 3 (9,6 %) пациентам проводилась классическая РХ, 1 (3,2 %) пациенту проведено ОВГМ. Хирургическое лечение по поводу продолженного роста метастаза после ступенчатой РХ было проведено 1 (3,2 %) пациенту.

Результаты однофакторного анализа показали, что проведение противоопухолевой лекарственной терапии



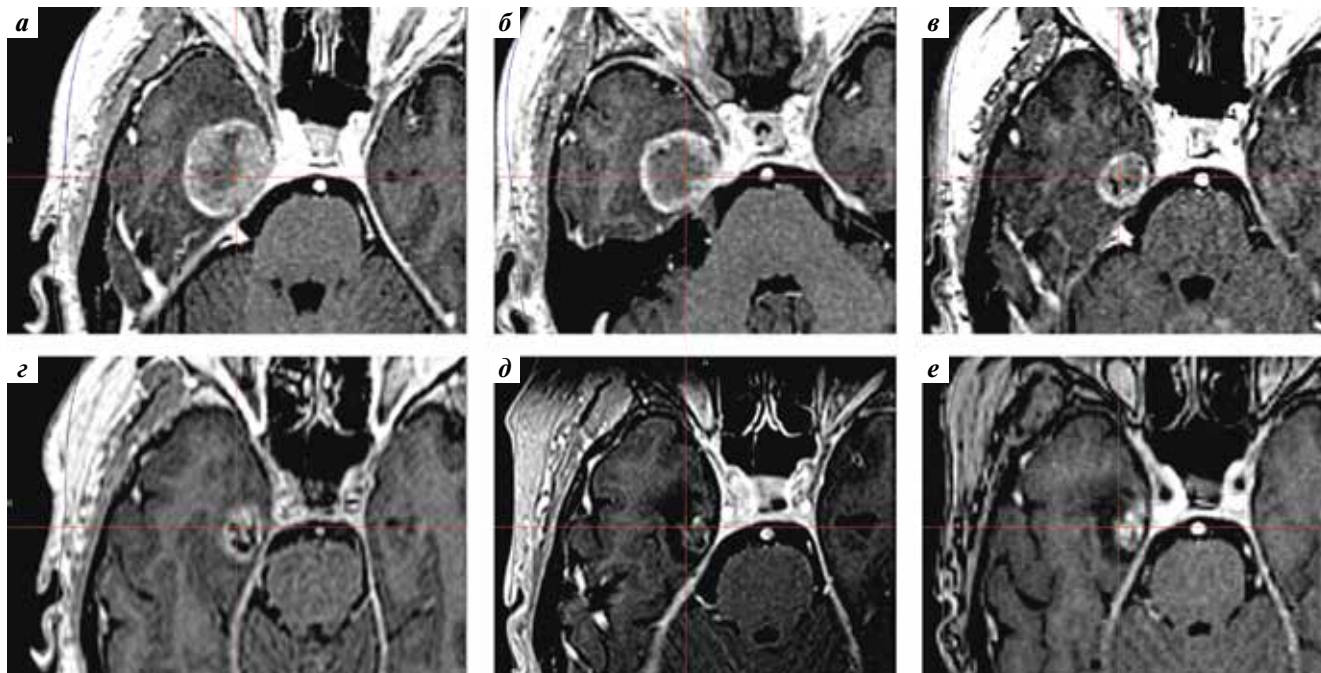


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Ж., 61 года (T1-взвешенные изображения с контрастным усилением). Метастаз рака молочной железы в правой височной доле: а, б – 1-й и 2-й сеансы радиохирургии; в, з – через 6 и 10 мес после радиохирургического лечения; д, е – через 3 и 4 года. Объем опухоли уменьшился в 8,5 раза (с 15,3 до 1,8 см³)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain of patient Ж., 61 years old (T1-weighted with contrast enhancement). Breast cancer metastasis in the right temporal lobe: а, б – 1st and 2nd radiosurgery stages; в, з – 6, 10 months after radiosurgery; д, е – 3 and 4 years after radiosurgery. Reduction of the tumor volume by 8.5 times (from 15.3 to 1.8 cm³).

является статически значимым прогностическим фактором лучшей ВВП ($p = 0,002$). ВВП пациентов, продолжавших противоопухолевую лекарственную терапию, в сроки 6 и 12 мес составила 90,1 и 58,9 % соответственно. У пациентов без проведения лекарственной терапии аналогичный показатель в срок 6 мес составил $50,0 \pm 20,0$ %, а в срок 12 мес – 0 % (рис. 4).

Возраст пациентов, функциональный статус по шкале Карновского, объем и число МГМ, тип первичной опухоли, по данным однофакторного анализа, не имели статистически значимого влияния на ВВП ($p \geq 0,05$).

По данным многофакторного анализа, возраст пациентов моложе 50 лет ($p = 0,046$), наличие метастазов НМРЛ и РМЖ ($p = 0,063$), проведение противоопухолевой лекарственной терапии ($p = 0,01$) ассоциировались с лучшими показателями ВВП.

Постлучевые осложнения. На момент проведения 1-го сеанса стажированной РХ перифокальный отек визуализировался у 100 % очагов, а проявления масс-эффекта – у 61 % очагов. На 2-м сеансе стажированной РХ перифокальный отек и проявления масс-эффекта визуализировались соответственно у 91 и 28 % очагов, с меньшей степенью выраженности. Признаки кровоизлияния в МГМ наблюдались с одинаковой частотой как на момент 1-го, так и на момент 2-го сеанса облучения – в 41,3 и 44,4 % случаев соответственно.

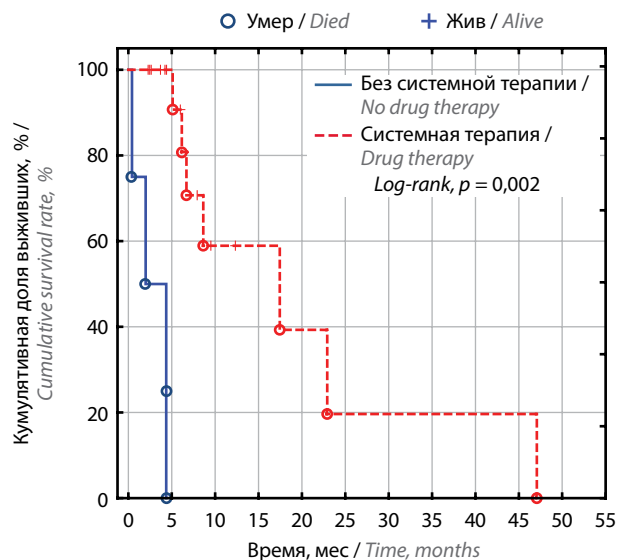


Рис. 4. Однофакторный анализ выживаемости без прогрессирования пациентов с метастазами в головном мозге после стажированной радиохирургии в зависимости от проведения системного лечения

Fig. 4. Univariate analysis of progression-free survival to in patients with brain metastases after staged radiosurgery, depending on the drug treatment

Перифокальный отек через 3 мес после 1-го сеанса РХ сохранился у 71,5 % облученных очагов, масс-эффект – у 10 % очагов, новое кровоизлияние выявлено в 1 очаге у пациента с МГМ меланомы, в связи с чем было проведено хирургическое лечение.

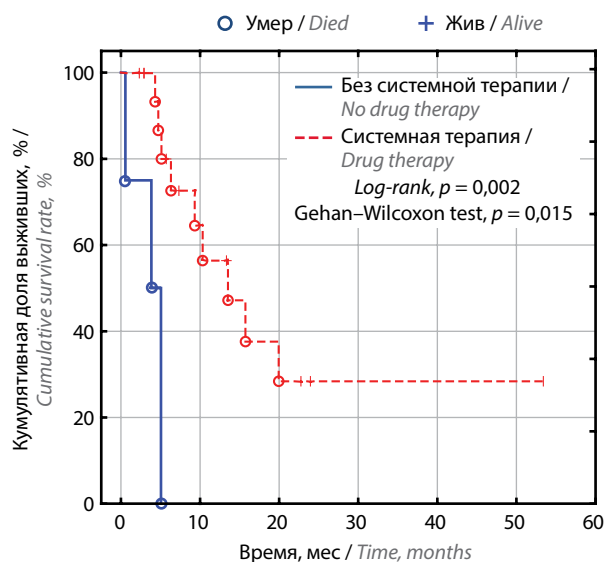


Рис. 5. Однофакторный анализ общей выживаемости пациентов с метастазами в головном мозге после стажированной радиохирургии в зависимости от проведения системного лечения

Fig. 5. Univariate analysis of overall survival in patients with brain metastases after staged radiosurgery, depending on the drug treatment

Медиана времени возникновения лучевых осложнений I–II степени по критериям СТСАЕ версии 4.03 составила 3,0 мес (диапазон 1,5–12,0 мес), осложнения наблюдались у 11 (45,8 %) из 24 пациентов с МГМ. Лучевые осложнения II степени были представлены симптоматическими перифокальными отеками и наблюдались у 8 (33,3 %) пациентов.

Лучевые осложнения III степени (радионекроз, подтвержденный данными позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии) были выявлены у 2 (8,3 %) пациентов в сроки от 6 до 12 мес после 1-го сеанса стажированной РХ.

Всем пациентам с наличием постлучевых осложнений II и III степени проводилась противоотечная терапия, длительность которой определялась динамикой клинической и рентгенологической картины.

Общая выживаемость. Четыре пациента умерли в интервале между сеансами РХ в связи с прогрессированием основного заболевания. Двум пациентам не проводился 2-й сеанс РХ в связи с ухудшением общего соматического статуса. У 1 пациента отмечалось выраженное увеличение объема облученного очага с нарастанием перифокального отека и масс-эффекта, по поводу чего было проведено хирургическое лечение.

По состоянию на май 2020 г. из 31 пациента с МГМ, которым была назначена стажированная РХ, 5 (16,1 %) пациентов продолжали наблюдаться, 19 (61,2 %) пациентов умерло и 7 (22,5 %) пациентов выбыли из-под наблюдения. Медиана времени наблюдения составила 4,7 мес.

Медиана ОВ больных с МГМ после стажированной РХ составила 6,9 мес. ОВ в сроки 6 и 12 мес составила 55,6 и 40,8 % соответственно.

Результаты однофакторного анализа показали статистически значимое улучшение ОВ у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение после проведения стажированной РХ ($p = 0,015$). ОВ в сроки 6 и 12 мес у пациентов, получавших противоопухолевое лекарственное лечение, составила 80,0 и 56,8 % соответственно. Пациенты, не проходившие противоопухолевое лекарственное лечение, умерли в срок до 6 мес (рис. 5).

Возраст пациентов ($p = 0,71$), функциональный статус ($p = 0,4$), объем и число МГМ ($p = 0,4$ и $p = 0,6$ соответственно) не были ассоциированы с увеличением ОВ. По данным многофакторного анализа установлено, что проведение противоопухолевое лекарственного лечения является единственным фактором благоприятного прогноза ОВ (отношение рисков (ОР) 0,16; $p = 0,016$).

Таким образом, по данным статистического анализа, проведение лекарственного лечения после ступенчатой РХ является благоприятным фактором прогноза как ОВ, так и ВБП у пациентов с МГМ ($p < 0,05$).

Объем МГМ ≥ 10 см³ (ОР 1,9; $p = 0,4$), тип первичной опухоли (ОР 1,8; $p = 0,29$) не оказывают статистически значимого влияния на ОВ, но ассоциируются с низкими показателями локального контроля в сроки 6 и 12 мес – $84,7 \pm 10,3$ % и $70,5 \pm 15,4$ % и $84,0 \pm 10,8$ % и $67,5 \pm 17,4$ %, соответственно ($p = 0,063$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейрохирургическое лечение остается важным компонентом мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с крупными МГМ. Показания к его проведению могут быть ограничены состоянием пациента и высоким риском развития послеоперационного неврологического дефицита. Проведение ОВГМ длительное время оставалось стандартом лечения этой группы пациентов [6, 17].

Результаты применения РХ в отношении МГМ с максимальным диаметром 2,5 см неудовлетворительны из-за низкой частоты локального контроля опухоли и высоких рисков постлучевых осложнений [18, 19].

При проведении РХ очагов диаметром 3 см и более локальный контроль хуже вследствие необходимости снижения краевой дозы ионизирующего излучения (менее 18,0 Гр в соответствии с исследованием RTOG 90–05) для снижения риска развития постлучевых осложнений [12, 14].

В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что при применении доз в соответствии с рекомендациями RTOG 90–05 показатели локального контроля для МГМ диаметром 3 см и более составляли 32–62 % [14, 17, 20].

Увеличение краевой дозы с 15,0 до 18,0 Гр для очагов МГМ диаметром 2,5–3,0 см не ведет к ожидаемому повышению частоты локального контроля, которая

на сроке 12 мес составила 49 и 45 % соответственно [21].

Проведение РХ при МГМ диаметром от 2,1 до 3,0 см с краевой дозой 24,0 Гр ассоциировалось с увеличением числа пациентов с постлучевыми осложнениями III–V степени до 58 % [14].

За последнее время с целью улучшения результатов локального контроля МГМ диаметром $\geq 2,5$ см и снижения рисков лучевых осложнений было представлено несколько новых стратегий лучевого лечения. В литературе опубликовано большое число исследований эффективности СРТ крупных МГМ в режиме гипофракционирования [22–28].

В ряде исследований отмечены более низкие показатели постлучевых осложнений после проведения СРТ в режиме гипофракционирования. Так, в исследовании G. Minniti и соавт. риск развития радионекроза после СРТ составил 9 %, тогда как при классической РХ аналогичный показатель составляет 18 % ($p = 0,01$) (табл. 1) [29].

Несмотря на относительно более высокую безопасность СРТ по сравнению с классической РХ, оптимальный режим фракционирования и доза для достижения высокого локального контроля при лечении пациентов с крупными МГМ не определены.

Y. Higuchi и соавт. предложили методику стажированной РХ, которая имеет определенные перспективы у отдельной категории пациентов с крупными МГМ и может быть альтернативой как хирургическому лечению, так и радиотерапии в режиме гипофракционирования [12].

В исследовании Y. Higuchi и соавт. 43 пациентам с крупными МГМ без предшествующего хирургического и лучевого лечения проводилась РХ с краевой дозой 10,0 Гр с интервалом между лечебными сеансами 2 нед до СОД 30,0 Гр за 3 сеанса (при $\alpha/\beta = 10$, что эквивалентно 20 Гр за 1 фракцию). Диапазон объема облучаемой мишени составлял 10–35 см³. В среднем объем очагов на момент проведения 2-го и 3-го сеансов РХ уменьшился на 18,8 и 39,8 % соответственно. Локальный контроль роста метастатических очагов в сроки 6 и 12 мес был достигнут у 89,8 и 75,9 % пациентов соответственно. Выживаемость без локального рецидива на сроке 12 мес составила 80,7 % [12].

В 2012 г. S. Yomo и соавт. была предложена методика двухступенчатой (two-stage) РХ для облучения крупных МГМ. В проспективном исследовании стажированная РХ за 2 сеанса проведена на аппарате Leksell Gamma Knife 4C в отношении 28 крупных МГМ у 27 пациентов. Интервал между лечебными сеансами составил 3–4 нед. Краевая СОД была определена с использованием формулы линейно-квадратичной модели из расчета $\alpha/\beta = 10$ для МГМ и составляла в среднем 20,0–30,0 Гр, что эквивалентно 16,0–23,0 Гр, подведенным за 1 сеанс. Среднее значение объема очагов на 1-м сеансе РХ составило 17,8 см³ (10,0–53,5 см³),

а средние значения краевой дозы – 13,3 Гр (10,0–16,0 Гр). На момент проведения 2-го сеанса РХ средние значения объема облученных очагов и краевой дозы радиации составили 9,7 см³ и 13,3 Гр соответственно [10].

Среднее значение уменьшения объема очагов на момент 2-го сеанса РХ составило 46 % при медиане времени наблюдения 8,9 мес (1–21 мес).

Локальный контроль очагов в сроки 6 и 12 мес составил 85 и 61 %, а ОВ 63 и 45 % соответственно. Авторы отметили улучшение функционального статуса (с 61 до 80 баллов по шкале Карновского к моменту проведения 2-го сеанса РХ), а также снижение риска смерти от неврологических осложнений в течение периода наблюдения. Поздние лучевые осложнения III степени наблюдались только у 1 пациента.

Анализ результатов применения стажированной РХ у пациентов с крупными МГМ представлен в ограниченном числе работ (см. таблицу) [1, 11, 12, 24, 30].

Первое многоцентровое ретроспективное исследование с включением 335 пациентов с крупными МГМ средним максимальным объемом 17,9 см³ было проведено T. Serizawa и соавт. в 2019 г. В данном исследовании значимых преимуществ по показателям локального контроля и ОВ между группами пациентов, которым выполнялась двух- и трехступенчатая РХ (221 и 114 пациентов соответственно), выявлено не было. Медиана выживаемости после трехступенчатой РХ составила 15,9 мес, двухступенчатой – 11,7 мес ($p = 0,65$). Между группами не было получено различий в частоте снижения риска неврологической смерти и лучевых осложнений. Однако авторы отметили статистически значимое и более выраженное уменьшение среднего объема мишени ко 2-му сеансу в группе пациентов с интервалом между сеансами 21–42 дня по сравнению с группой с интервалом между сеансами 12–20 дней [31].

Применение стажированной РХ целесообразно у больных с высоким функциональным статусом (индекс Карновского 70 % и выше), нерезектабельными, крупными МГМ (3,0–4,0 см в диаметре), без множественного (10 очагов и больше) и лептоменингеального поражения головного мозга.

Стажированная РХ позволяет достигнуть сопоставимой с традиционным подходом (хирургическое удаление с последующим ОВГМ) частоты локального контроля при облучении крупных метастатических очагов, улучшить неврологический статус пациента и сопровождается низкими показателями постлучевых осложнений. Трехступенчатая РХ не имеет значимых преимуществ перед двухступенчатой.

В настоящем исследовании проведение стажированной РХ у пациентов с неоперабельными, множественными МГМ, средним функциональным статусом по шкале Карновского 70 % и средним объемом очага 9,6 см³ позволило улучшить функциональный статус пациента ко 2-му сеансу облучения до 80 % по Карновскому, уменьшить объем метастаза на 84,6 %

Сравнительная характеристика методов стереотаксического облучения крупных метастазов в головной мозг
Comparative characteristics of methods of stereotactic irradiation of large brain metastases

Автор и год публикации Author and year of publication	Число пациентов Number of patients	Объем метастазов в головном мозге, см ³ Volume of brain metastases, cm ³		Средняя доза облучения, Гр / доза за фракцию, Гр Mean radiation dose per fraction, Gy	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %		Локальный контроль, % Local control, %		Частота лучевых токсических явлений, % Frequency of radiation toxic events, %	
		Средний Mean	Максимальный Maximum			6 мес 6 months	12 мес 12 months	6 мес 6 months	12 мес 12 months	Общая General	III степени III degree*
Классическая радиохирургия Traditional radiosurgery											
M. Vogelbaum и соавт., 2006 [21] M. Vogelbaum et al., 2006 [21]	85	н. д. n. d.	н. д. n. d.	н. д. / 18,0 n. d. / 18,0	н. д. n. d.	н. д. n. d.	н. д. n. d.	87,0	49,0	н. д. n. d.	н. д. n. d.
H.-C. Yang и соавт., 2011 [32] H.-C. Yang et al., 2011 [32]	70	13,7	31,7	16,0 / 12,0–19,0	8,2	41,1	н. д. n. d.	67,0	н. д. n. d.	48,0	н. д. n. d.
J. Han и соавт., 2012 [33] J. Han et al., 2012 [33]	80	22,4	49,6	13,8 / 10,0–16,0	7,9	63,8	39,2	92,0	85,0	38,0	18,8
R. Wiggengaard и соавт., 2012 [20] R. Wiggengaard et al., 2012 [20]	41	н. д. n. d.	н. д. n. d.	15,0 / 15,0	5,3	41,0	23,0	89,0	54,0	15,0	3,4
G. Minniti и соавт., 2016 [29] G. Minniti et al., 2016 [29]	151	8,8	24,1	н. д. / 15,0–18,0 n. d. / 15,0–18,0	13,4	н. д. n. d.	53,0	94,0	77,0	20,5	8,6
Гипофракционированная лучевая терапия Hypofractionated radiation therapy											
E. Fokas и соавт., 2012 [23] E. Fokas et al., 2012 [23]	61	2,04	27,5	н. д. / 5,0 (СОД 35,0 за 7 фракций) n. d. / 5,0 (TFD 35.0 for 7 fractions)	7,0	36,0	19,0	н. д. n. d.	75,0	6,0	2,0
L. Feuvret и соавт., 2014 [22] L. Feuvret et al., 2014 [22]	12	29,4	52,5	23,4 / 12,0–25,7 (СОД 23,1 за 3 фракции) 23,4 / 12,0–25,7 (TFD 23.1 for 3 fractions)	16,6	84,0	58,0	100,0	100,0	25,0	н. д. n. d.
H. Inoue и соавт., 2014 [25] H. Inoue et al., 2014 [25]	88	16,2	н. д. n. d.	н. д. / (СОД 27,0–30,0 за 3 фракции и 31,0–35,0 за 5 фракций) n. d. / (TFD 27.0–30.0 for 3 fractions and 31.0–35.0 for 5 fractions)	9,0	н. д. n. d.	н. д. n. d.	н. д. n. d.	н. д. n. d.	11,4	8,0

Продолжение таблицы
The continuation of the table

Автор и год публикации Author and year of publication	Число пациентов Number of patients	Объем метастазов в головном мозге, см ³ Volume of brain metastases, cm ³		Средняя доза облучения, Гр / доза за фракцию, Гр Mean radiation dose per fraction, Gy	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %		Локальный контроль, % Local control, %		Частота лучевых токсических явлений, % Frequency of radiation toxic events, %	
		Средний Mean	Максимальный Maximum			6 мес 6 months	12 мес 12 months	6 мес 6 months	12 мес 12 months	Общая General	III степени III degree*
W. Jeong и соавт., 2015 [26] W. Jeong и соавт., 2015 [26]	37	17,6	49,6	35,0 / 5,0–10,0 (СОД 30,0–40,0 за 3–5 фракций) 35,0 / 5,0–10,0 (TFD 30,0–40,0 for 3–5 fractions)	16,0	81,1	65,5	Н. д. n. d.	87,0	15,8	2,6
G. Minniti и соавт., 2016 [29] G. Minniti и соавт., 2016 [29]	138	12,5	47,9	Н. д. / 9,0 (СОД 27,0 за 3 фракции) n. d. / 9,0 (TFD 27,0 for 3 fractions)	13,4	Н. д. n. d.	56,0	97,0	90,0	8,0	2,9
Стажированная радиохирургия Radiosurgery by stage											
Y. Higuchi и соавт., 2009 [12] Y. Higuchi et al., 2009 [12]	43**	17,6	35,5	10,0 / 10,0 (СОД 30,0) 10,0 / 10,0 (TFD 30,0)	8,8	Н. д. n. d.	Н. д. n. d.	89,8	75,9	11,6	2,3
S. Yomo и соавт., 2012 [10] S. Yomo et al., 2012 [10]	27***	17,8	53,3	13,3 / 10,0–16,0 (СОД 20,0–30,0) 13,3 / 10,0–16,0 (TFD 20,0–30,0)	11,9	63,0	45,0	85,0	61,0	11,1	7,4
S. Yomo & M. Hayashi, 2014 [11] S. Yomo & M. Hayashi, 2014 [11]	58***	16,4	56,1	14,0 / 10,0–16,0 (СОД 20,0–30,0) 14,0 / 10,0–16,0 (TFD 20,0–30,0)	11,8	Н. д. n. d.	47,0	85,0	64,0	Н. д. n. d.	8,6
J. Frischet и соавт., 2016 [30] J. Frischet et al., 2016 [30]	63*** (РМЖ – 9; РЛ – 25; меланома – 8; КРР – 17) (BC – 9; LC – 25; melanoma – 8; CRC – 17)	7,0	24,7	12,0 / 5,0–16,0 (СОД 10,0–30,0) 12,0 / 5,0–16,0 (TFD 10,0–30,0)	6,1 (РМЖ – 10,9; РЛ – 4,5; меланома – 5,8; КРР – 8,8) (BC – 10,9; LC – 4,5; melanoma – 5,8; CRC – 8,8)	Н. д. n. d.	Н. д. n. d.	25,0	Н. д. n. d.	Н. д. n. d.	Н. д. n. d.

Окончание таблицы
End of the table

Автор и год публикации Author and year of publication	Число пациентов Number of patients	Объем метастазов в головном мозге, см ³ Volume of brain metastases, cm ³		Средняя доза облучения, Гр / доза за фракцию, Гр Mean radiation dose per fraction, Gy	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %		Локальный контроль, % Local control, %		Частота лучевых токсических явлений, % Frequency of radiation toxic events, %	
		Средний Mean	Максимальный Maximum			6 мес 6 months	12 мес 12 months	6 мес 6 months	12 мес 12 months	Общая General	III степени III degree*
A. Dohm и соавт., 2017 [24] A. Dohm et al., 2017 [24]	33***	11,6	60,9	14,0 / 10,0–21,0 (СОД 20,0–32,0) 14,0 / 10,0–21,0 (TFD 20,0–32,0)	7,7	65,0	45,0	96,8	42,5	6,1	
L. Angelov и соавт., 2018 [1] L. Angelov et al., 2018 [1]	54***	10,5	31,2	15,0 / 12,0–18,0 (СОД 24,0–33,0) 15,0 / 12,0–18,0 (TFD 24,0–33,0)	10,8	65,0	49,0	88,0	12,9	5,5	
И.К. Осинов и соавт. (представленное исследование) I.K. Osinov et al. (this study)	31	9,4	22,5	12,5 / 14,3 (СОД 24,0–33,0) 12,5 / 14,3 (TFD 24,0–33,0)	6,9	55,6	40,8	92,5	45,8	8,3	

*СТСАЕ v.4.03; **3 сеанса радиохимирургии; ***2 сеанса радиохимирургии

*STSAE v.4.03, **3 sessions of radiosurgery, ***2 sessions of radiosurgery

Примечание. СОД – суммарная очаговая доза; н.д. – нет данных; РМЖ – рак молочной железы; РЛ – рак легкого; КРР – колоректальный рак.

Note. TFD – total focal dose; n. d. – no data; BC – breast cancer; LC – lung cancer; CRC – colorectal cancer.

к 3-му мес наблюдения и достигнуть показателей локального контроля на сроках 6 и 12 мес, которые сопоставимы с мировыми (92,5 и 83,8 % соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стажированная РХ с интервалом в 2–4 нед между двумя сеансами обеспечивает удовлетворительные показатели локального контроля с приемлемым уровнем постлучевых осложнений.

Данный метод лечения может рассматриваться у пациентов с наличием крупных МГМ, не подлежащих

хирургическому лечению, и имеет перспективы в отношении достижения локального контроля очагов и увеличения продолжительности жизни пациентов, особенно на фоне продолжения лекарственного лечения.

Преимущества и недостатки стажированной РХ по сравнению с другими подходами (СРТ, ОВГМ, хирургическое удаление и их комбинация), ее место в комплексном лечении крупных МГМ должны быть уточнены в дальнейшем при проведении сравнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Angelov L., Mohammadi A., Bennett E. et al. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm. *J Neurosurg* 2018;129(2):366–82. DOI: 10.3171/2017.3.JNS162532.
- Patchell R., Tibbs P., Walsh J. et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494–500. DOI: 10.1056/NEJM19900223220802.
- Suh J. Stereotactic Radiosurgery for the Management of Brain Metastases. *N Engl J Med* 2010;362(12):1119–27. DOI: 10.1056/NEJMct0806951.
- Arvold N., Lee E., Mehta M. et al. Updates in the management of brain metastases. *Neuro Oncol* 2016;18(8):1043–65. DOI: 10.1093/neuonc/nov127.
- Pessina F., Navarra P., Cozzi L. et al. Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation. *World Neurosurg* 2016;94:6–12. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.06.098.
- Andrews D., Scott C., Sperduto P. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
- Lippitz B., Lindquist C., Paddick I. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):48–59. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002.
- Sneed P., Suh J., Goetsch S. et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):519–26. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02770-0.
- Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др. Современные стратегии лечения пациентов с метастазами в головной мозг. *Вопросы онкологии* 2017;63(4):523–35. [Banov S.M., Golanov A.V., Ilyalov S.R. et al. Modern strategies for treatment of patients with brain metastases. *Voprosy Oncologii = Questions of Oncology* 2017;63(4):523–35. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-4-523-535.
- Yomo S., Hayashi M., Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 2012;109(1):159–65. DOI: 10.1007/s11060-012-0882-8.
- Yomo S., Hayashi M. A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat Oncol* 2014;9(1):291. DOI: 10.1186/1748-717X-9-132.
- Higuchi Y., Serizawa T., Nagano O. et al. Three-Stage Stereotactic Radiotherapy Without Whole Brain Irradiation for Large Metastatic Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1543–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.035.
- Sneed P., Mendez J., Vemer-van den Hoek J.G.M. et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg* 2015;123(2):373–86. DOI: 10.3171/2014.10.JNS141610.
- Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):291–8. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00507-6.
- Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Basch E., Reeve B., Mitchell S. et al. Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):dju244. DOI: 10.1093/jnci/dju244.
- Chao S., Barnett G., Vogelbaum M. et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer* 2008;113(8):2198–204. DOI: 10.1002/cncr.23821.
- Han J., Kim D., Chung H.-T. et al. Radiosurgery for Large Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):113–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1965.
- Lee C.-C., Yen C.-P., Xu Z. et al. Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg* 2014;120(1):52–9. DOI: 10.3171/2013.9.JNS131163.
- Wiggenraad R., Verbeek-de Kanter A., Mast M. et al. Local progression and pseudo progression after single fraction or fractionated stereotactic radiotherapy for large brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2012;188(8):696–701. DOI: 10.1007/s00066-012-0122-3.
- Vogelbaum M., Angelov L., Lee S.-Y. et al. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg* 2006;104(6):907–12. DOI: 10.3171/jns.2006.104.6.907.
- Feuvret L., Vinchon S., Martin V. et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer/Radiothérapie* 2014;18(2):97–106. DOI: 10.1016/j.canrad.2013.12.003.
- Fokas E., Henzel M., Surber G. et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2012;109(1):91–8. DOI: 10.1007/s11060-012-0868-6.
- Dohm A., McTyre E., Okoukoni C. et al. Staged Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: Local Control and Clinical Outcomes of a One-Two Punch Technique. *Neurosurgery* 2018;83(1):114–21. DOI: 10.1093/neuros/nyx355.

25. Inoue H., Sato H., Suzuki Y. et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study. *Radiat Oncol* 2014;9(1):1037. DOI: 10.1186/s13014-014-0231-5.
26. Jeong W., Park J., Lee E. et al. Efficacy and Safety of Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58(3):217. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.3.217.
27. Jiang X.-S., Xiao J.-P., Zhang Y. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters. *Radiat Oncol* 2012;7(1):36. DOI: 10.1186/1748-717X-7-36.
28. Minniti G., D'Angelillo R., Scaringi C. et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2014;117(2):295–301. DOI: 10.1007/s11060-014-1388-3.
29. Minniti G., Scaringi C., Paolini S. et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1142–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.013.
30. Frischer J., Fraller A., Mallouhi A. et al. Evaluation of Dose-Staged Gamma Knife Radiosurgical Treatment Method for High-Risk Brain Metastases. *World Neurosurg* 2016;94:352–9. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.07.038.
31. Serizawa T., Higuchi Y., Yamamoto M. et al. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *J Neurosurg* 2019;131(1):227–37. DOI: 10.3171/2018.4.JNS172596.
32. Yang H.-C., Kano H., Lunsford L. et al. What Factors Predict the Response of Larger Brain Metastases to Radiosurgery? *Neurosurgery* 2011;68(3):682–90. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318207a58b.
33. Han J., Kim D., Kim C.-Y. et al. Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases. In: *Current and Future Management of Brain Metastasis*. Ed. by D. Kim, L. Lunsford. Basel: Karger, 2012. P. 248–260.

Вклад авторов

И.К. Осин: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;
 А.В. Голанов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
 С.М. Банов: анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;
 А.Е. Артеменкова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 В.В. Костюченко: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический);
 А.В. Далечина: получение данных для анализа.

Authors' contributions

I.K. Osinov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical analysis), article writing;
 A.V. Golanov: developing the research design, article writing;
 S.M. Banov: analysis of the obtained data (including statistical analysis), article writing;
 A.E. Artemenkova: obtaining data for analysis, reviewing of publications on the article's theme;
 V.V. Kostuchenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical analysis);
 A.V. Dalechina: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Голанов / A.V. Golanov: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
 С.М. Банов / S.M. Banov: <https://orcid.org/0000-0002-7167-7989>
 А.В. Далечина / A.V. Dalechina: <https://orcid.org/0000-0003-0782-0821>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declared about the absence of conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The work was conducted without any sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. Patients gave written informed consent to participate in the study.



РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ ПИЛОИДНЫМИ АСТРОЦИТОМАМИ

Ю.Ю. Трунин¹, А.В. Голанов¹, А.Н. Коновалов¹, И.Н. Пронин¹, Р.И. Загиров¹, Л.В. Шишкина¹, М.В. Рыжова¹, Н.К. Серова¹, Н.А. Мазеркина¹, Е.А. Хухлаева¹, Ш.У. Кадыров¹, Е.Н. Игошина¹, Н.А. Антипина¹, В.В. Костюченко²

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

²Центр «Гамма-нож» АО «Деловой центр нейрохирургии»; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Юрий Юрьевич Трунин ytrunin@nsi.ru

Цель исследования – оценить результаты радиохирургического лечения пациентов с пилоидными астроцитомами после нерадикальной операции и при продолженном росте.

Материалы и методы. Проанализированы данные 56 пациентов (37 мужчин и 19 женщин), прошедших радиохирургическое лечение в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в период с марта 2005 г. по январь 2018 г.

Результаты. Большинство (75 %) пациентов составили дети. Почти у 43 % пациентов радиохирургическое вмешательство проведено как часть первичного лечения опухоли после биопсии или неполного удаления, у остальных пациентов – по поводу продолженного роста опухоли после нерадикальной операции. Опухоль располагалась в мозжечке в 41 % случаев, в стволе головного мозга – в 23 %, в таламусе – в 19,6 %, в больших полушариях – в 16,1 %. Медиана объема опухоли составила 1,9 см³ (0,14–19,00 см³), у 23 % пациентов в опухоли имелись кисты. Предписанная доза варьировала от 12 до 22 Гр (медиана 18 Гр) по 50–80 % изодозной линии. Катамнез собран у 54 (96,4 %) пациентов. Медиана длительности наблюдения составила 67 мес (3–151 мес). Все пациенты на момент завершения сбора катамнеза живы, рецидивов нет. У 14 (25 %) пациентов наблюдалось псевдопрогрессирование. Медиана срока выявления псевдопрогрессирования – 11 мес (3–65 мес). У 7 (50 %) пациентов псевдопрогрессирование сопровождалось клиническим ухудшением: у 5 – нарастанием обще-мозговой симптоматики, у 1 – эписиндромом, у 1 – усугублением мозжечковой симптоматики. Из 14 пациентов с псевдопрогрессированием 8 (57 %) были повторно прооперированы; у 4 выполнено удаление опухоли, у 4 – опорожнение кисты и установка резервуара Оммайя, что привело к регрессу симптомов. Других токсических явлений у пациентов не наблюдалось. Клинического ухудшения после радиохирургического лечения не зарегистрировано.

Заключение. Радиохирургическое лечение – эффективный и безопасный метод лучевого лечения пациентов с первичными пилоидными астроцитомами и их рецидивами, который обеспечивает контроль за ростом опухоли у всех пациентов при невысоком риске развития осложнений.

Ключевые слова: пилоидная астроцитома, глиома низкой степени злокачественности, стереотаксическая радиохирургия, псевдопрогрессирование

Для цитирования: Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Коновалов А.Н. и др. Радиохирургическое лечение пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами. Нейрохирургия 2021;23(1):38–46. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-38-46.

Radiosurgical treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytomas

Yu. Yu. Trunin¹, A. V. Golanov¹, A. N. Kononov¹, I. N. Pronin¹, R. I. Zagirov¹, L. V. Shishkina¹, M. V. Ryzhova¹, N. K. Serova¹, N. A. Mazerkina¹, E. A. Khukhlaeva¹, Sh. U. Kadyrov¹, E. N. Igoshina¹, N. A. Antipina¹, V. V. Kostyuchenko²

¹N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 164th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

²Center “Gamma Knife”, Business Center of Neurosurgery; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Контакты: Yuriy Yuryevich Trunin ytrunin@nsi.ru

The study objective is to assess the outcomes after stereotactic radiosurgical treatment (SRS) in patients with pilocytic astrocytomas after non-radical surgery and after continued tumor growth.

Materials and methods. The report includes 56 patients (37 males and 19 females) who have undergone SRS in N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery from March 2005 to January 2018.

Results. The majority of patients (75 %) were children. Almost 43 % of patients underwent SRS as part of the primary treatment after biopsy or incomplete removal, other patients – in the event of continued tumor growth after non-total surgery. Tumors involved the cerebellum (41 %), brainstem (23 %), thalamus (19.6 %) and cerebral hemispheres (16.1 %). The median tumor volume was 1.9 cm³ (0.14–19.00 cm³), 23 % of patients had cysts in the tumor. The prescribed dose was 12 to 22 Gy (median 18 Gy) over 50–80 % isodose line. The follow-up was available for 54 (96.4 %) patients. The median follow-up was 67 months (3–151 months). All patients were alive at the end of the follow-up examination. In 14 (25 %) patients, the development of pseudo-progression (PSP) was noted. The median detection of PSP is 11 months (3–65 months). Of these, in 7 (50 %) patients PSP was accompanied by clinical deterioration: in 5 – an increase in general cerebral symptoms and in 1 patient – an episode and an increase in cerebellar symptoms. Eight (57 %) patients with PSP were reoperated: 4 underwent removal of the tumor, 4 – emptying of the cyst and placement of the Ommaya reservoir, which led to regression of the existing symptoms. No other toxicity was observed in patients. At the time of the completion of the follow-up examination (with a given median follow-up), no relapses were detected. There was no clinical deterioration after SRS.

Conclusion. Radiosurgical treatment is an effective and safe method of radiation treatment for patients with primary pilocytic astrocytomas and recurrent pilocytic astrocytomas, providing control over tumor growth in all patients with a low risk of complications.

Key words: pilocytic astrocytoma, low-grade glioma, stereotactic radiosurgery, pseudo-progression

For citation: Trunin Yu.Yu., Golanov A.V., Konovalov A.N. et al. Radiosurgical treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytomas. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):38–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-38-46.

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия в течение многих лет считается стандартом лечения пациентов с пилоидными астроцитомами (ПА) после нерадикальной операции или при прогрессировании заболевания. Локальное облучение в дозе 45–54 Гр обеспечивает длительный эффективный контроль за ростом опухоли [1–9]. При этом применение краевых захватов в области здоровых тканей при стандартных режимах фракционирования обуславливает относительно высокий риск развития поздних токсических реакций, особенно у пациентов молодого возраста.

При планировании стереотаксического радиохирургического лечения (СРХ) краевой захват не превышает 1 мм, что существенно снижает риск развития поздних осложнений, связанных с лучевой нагрузкой на окружающие здоровые ткани. Эффективность СРХ, по мнению большинства авторов, не вызывает сомнений. Однако на данный момент публикации о проведении СРХ по поводу ПА немногочисленны, а количество наблюдений в этих работах невелико [10–17].

Цель настоящего исследования – оценить результаты радиохирургического лечения пациентов с ПА после нерадикальной операции и при продолженном росте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор пациентов. В работу включены 56 пациентов (37 мужчин и 19 женщин) с ПА, у которых выполнено СРХ в условиях Национального медицинского иссле-

довательского центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в период с марта 2005 г. по январь 2018 г. Проведение СРХ было возможно у пациентов с относительно небольшим размером опухоли (≤ 3 см), при наличии четких границ опухоли (т.е. при отсутствии диффузного компонента по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) во всех режимах). Большинство (89,3 %) пациентов до лучевого лечения были прооперированы; диагноз ПА был гистологически верифицирован. Пациенты, прошедшие ранее курс лучевой терапии, были исключены из исследования. Проанализированы следующие клинические характеристики: возраст, пол, локализация и характер роста опухоли, наличие кист в опухоли, радикальность операции, наличие рецидива заболевания.

Из 56 пациентов 41 (74,6 %) был детского возраста. На момент проведения СРХ медиана возраста равнялась 9,9 года (2,5–52,5 года). Подавляющее большинство (69 %) пациентов составили мужчины. ПА локализовалась в области ствола головного мозга в 15 (27,3 %) случаях, мозжечка – в 21 (38,2 %), подкорковых узлов – в 10 (18,8 %), больших полушарий – в 8 (16,4 %). У всех пациентов опухоль имела четкие границы. В 13 (23,6 %) случаях в опухоли выявлены кисты. Частичное удаление опухоли проведено в большинстве случаев – у 43 (78,2 %) пациентов. Субтотальное удаление и биопсия выполнены в 7 и 3,5 % случаев соответственно. В 47 % случаев СРХ назначена по поводу остаточной опухоли после удаления, в 53 % – по поводу продолженного роста опухоли после нерадикальной операции (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с пиллоидными астроцитомами, прошедших радиохирургическое лечение

Table 1. Characteristics of patients with pilocytic astrocytomas who underwent radiosurgical treatment

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Возраст: Age:		
0–18 лет 0–18 years	42	75,0
>18 лет >18 years	14	25,0
Пол: Sex:		
мужчины males	37	66,1
женщины females	19	33,9
Локализация: Localization:		
ствол головного мозга brain stem	13	23,2
мозжечок cerebellum	23	41,1
подкорковые узлы/таламус basal ganglia/thalamus	11	19,6
большие полушария brain hemispheres	9	16,1
Характер роста: Growth type:		
ограниченный circumscribed	56	100,0
диффузный diffuse	0	0
Киста в опухоли Cyst in the tumor	13	23,2
Операция до лучевой терапии: Surgery prior to radiotherapy:		
субтотальное удаление subtotal resection	4	7,1
частичное удаление partial resection	44	78,6
биопсия biopsy	2	3,6
не проводилась no surgery	6	10,7
Радиохирургическое лечение выполнено по поводу: Radiosurgical treatment performed due to:		
остаточной опухоли residual tumor	24	42,9
продолженного роста опухоли continued tumor growth	32	57,1

Стереотаксическое облучение. СРХ проводилось на аппаратах Novalis (BrainLab, Германия) у 14 (25,5 %) пациентов, CyberKnife (Accuray, США) – у 7 (12,7 %), Gamma Knife (Electa, Швеция) – у 34 (61,8 %). Фиксацию головы пациента при лечении на ускорителях Novalis и Gamma Knife осуществляли с помощью стереотаксической рамы, при лечении на аппарате

CyberKnife применяли масочную фиксацию (рис. 1). У пациентов младшего детского возраста все этапы лечения проходили в условиях седации.

Объем опухоли (gross tumor volume) определяли на основании данных топометрической МРТ; использовались режимы T1-взвешенных изображений с контрастным усилением и T2/FLAIR. Клинический объем мишени (clinical target volume) включал объем опухоли с краевым захватом 1 мм. Перед СРХ планировали объем облучаемых тканей, суммарную очаговую дозу (СОД), предписанную изодозу.

Медиана объема опухоли составила 1,9 см³ (0,14–19,00 см³), у 23 % пациентов в опухоли имелись кисты. Предписанная доза варьировала от 12 до 22 Гр (медиана 18 Гр) по 50–80 % изодозной линии.


Рис. 1. Фиксирующие устройства для радиохирουργии: стереотаксическая рама (а) и масочная фиксация (б)

Fig. 1. Stereotactic frame (a) and mask (b)

Клинико-рентгенологическая оценка. После лечения пациентов с ПА проводили динамическое наблюдение с периодичностью обследований 1 раз в 3 мес в течение 1-го года, далее 1 раз в 6 мес. Контроль за ростом опухоли осуществляли на основании данных МРТ: регресс опухоли констатировали при уменьшении ее объема на 10 % и более, стабилизацию – при изменении объема опухоли менее чем на 10 %, прогрессирование опухоли – при увеличении объема опухоли на 10 % и более (как правило, за счет солидного компонента) через 1 год и более после СРХ. Состояние пациентов оценивали по динамике клинических симптомов и общего состояния (шкала Karnofsky), тяжесть токсических реакций – по общим терминологическим критериям нежелательных событий (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [9].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ SPSS. Методом Каплана–Майера вычисляли общую, безрецидивную (БРВ), бессобытийную выживаемость и выживаемость без псевдопрогрессии (БПВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для сбора **катамнеза** были доступны 54 (96,4 %) пациента. Медиана длительности наблюдения после СРХ составила 67 мес (3–151 мес). Все пациенты на момент завершения сбора катамнеза живы, признаки прогрессирования заболевания отсутствуют.

Псевдопрогрессия (ПсП), выживаемость и локальный контроль. ПсП – временное увеличение объема опухоли в результате лучевой терапии с последующей стабилизацией или регрессом изменений без дополнительного противоопухолевого лечения.

После СРХ у 14 (25,9 %) пациентов наблюдалась ПсП. Медиана срока выявления ПсП – 11 мес (3–65 мес); 5-летняя БПВ составила 73 % (рис. 2).

У пациентов, перенесших СРХ на аппарате Gamma Knife, частота ПсП была ниже (4- и 5-летняя БПВ 83 %), чем у пациентов, перенесших СРХ на ускорителях Novalis и CyberKnife (4- и 5-летняя БПВ 61 %), хотя различия не были статистически значимыми ($p = 0,064$) (рис. 3).

Результаты лечения проанализированы в зависимости от СОД. Для разбивки пациентов на группы использовали медиану СОД – 18 Гр. После СРХ у пациентов, получивших СОД ≥ 18 Гр ($n = 36$) и СОД < 18 Гр ($n = 18$), статистически значимых различий в частоте ПсП не выявлено ($p = 0,81$) (рис. 4).

Из клинических факторов статистически значимое влияние на риск развития ПсП оказывают возраст ($p = 0,021$), инфратенториальная локализация ($p = 0,026$) и наличие кисты в опухоли ($p < 0,001$).

У 7 (50 %) пациентов ПсП сопровождалась клиническим ухудшением: у 5 – нарастанием общемозговой симптоматики, у 1 – эписиндромом, у 1 – усугублением мозжечковой симптоматики. Из 14 пациентов с ПсП

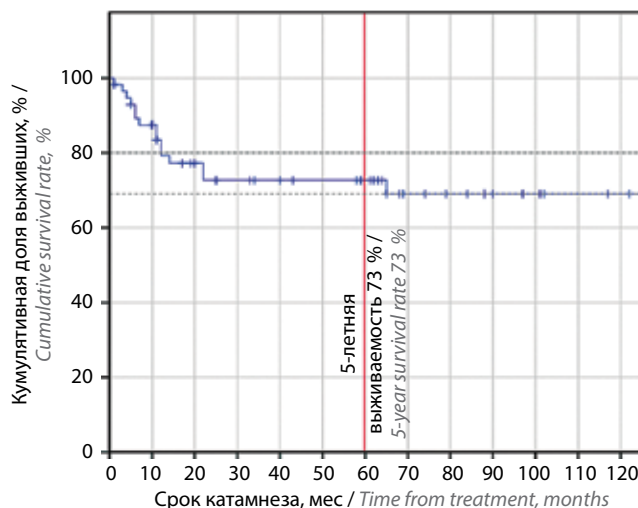


Рис. 2. Выживаемость без псевдопрогрессии у пациентов с пилоидными астроцитомами после радиохирургического лечения

Fig. 2. Pseudoprogression-free survival in patients with pilocytic astrocytomas after radiosurgical treatment

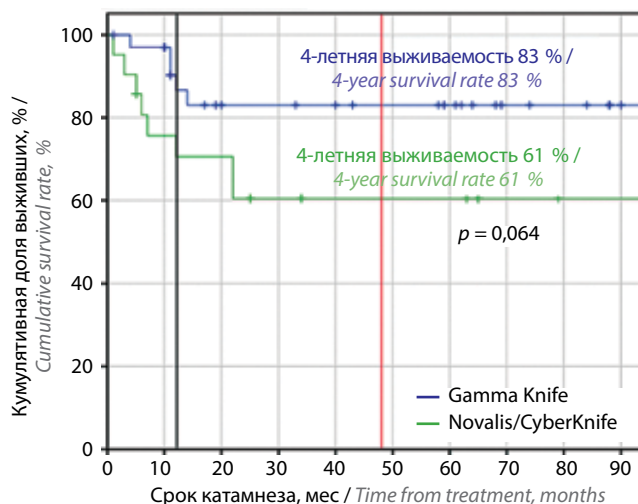


Рис. 3. Выживаемость без псевдопрогрессии у пациентов с пилоидными астроцитомами после радиохирургического лечения в зависимости от использованного аппарата

Fig. 3. Pseudoprogression-free survival in patients with pilocytic astrocytomas after radiosurgical treatment depending on the device used

8 (57 %) были повторно прооперированы: у 4 – проведено удаление опухоли, у 4 – опорожнение кисты и установка резервуара Оммая, что привело к регрессу симптомов.

При гистологическом исследовании удаленных опухолей и сопоставлении с результатами предшествующих исследований отмечено отсутствие признаков малигнизации и нарастание дегенеративных изменений в опухоли: появление безъядерных зон (некроза), микрокист, гиалиноза сосудов и ядерного полиморфизма (рис. 5).

После завершения ПсП остаточные фрагменты опухоли регрессировали у 9 (60 %) пациентов и оставались стабильными у 5 (40 %) вплоть до завершения

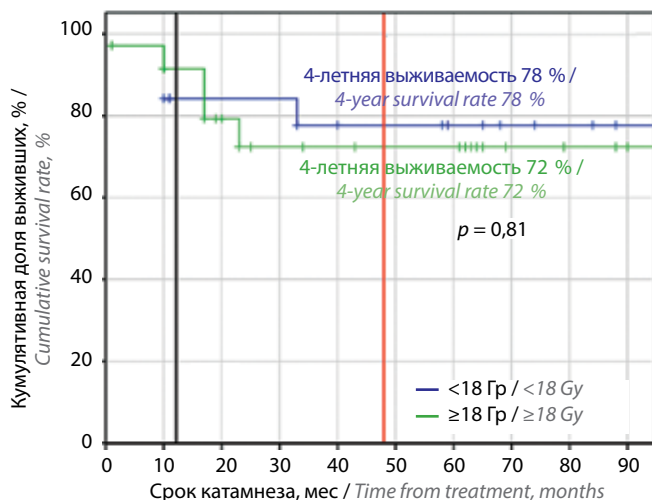


Рис. 4. Выживаемость без псевдопрогрессии у пациентов с пилоидными астроцитомами после радиохирургического лечения в зависимости от суммарной очаговой дозы ($\ge 18\text{ Гр}$ и $< 18\text{ Гр}$)

Fig. 4. Pseudoprogression-free survival in patients with pilocytic astrocytomas after radiosurgical treatment depending on cumulative dose ($\ge 18\text{ Gy}$ and $< 18\text{ Gy}$)

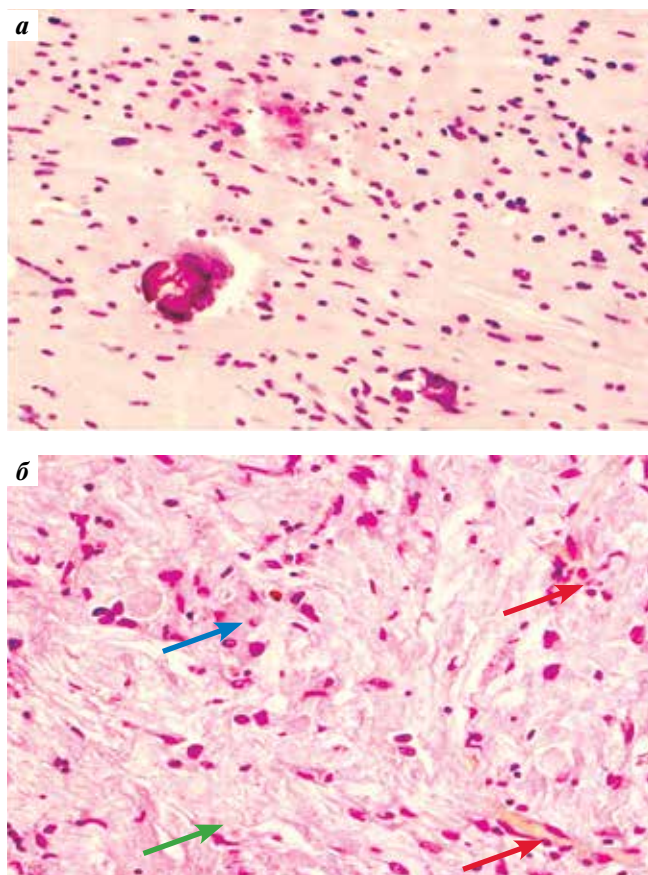


Рис. 5. Гистологические признаки псевдопрогрессии пилоидной астроцитомы: а – до облучения; б – после облучения. Нарастание дегенеративно-дистрофических изменений: гиалиноз сосудов (красные стрелки), ядерный полиморфизм (синяя стрелка), очаг некроза (зеленая стрелка)

Fig. 5. Histological signs of pseudoprogression of pilocytic astrocytoma: a – prior to radiation; б – after radiation. Accumulation of degenerative and dystrophic changes: vascular hyalinosis (red arrows), nuclear polymorphism (blue arrow), necrotic lesion (green arrow)

катамнестического наблюдения. Медиана длительности ПсП составила 22 мес с момента появления, или 28 мес с момента проведения СРХ.

Из 40 пациентов без ПсП у 7 (17,5 %) зарегистрирован полный ответ опухоли на лечение, у 18 (45 %) – частичный ответ (уменьшение опухоли на 10 % и более), у 10 (25 %) – стабилизация, у 5 (12,5 %) – неклассифицируемый исход, больше напоминающий незавершенная ПсП (составить окончательное суждение на момент завершения катамнестического наблюдения не представлялось возможным) (рис. 6).

Таким образом, на момент завершения сбора катмнеза у 54 пациентов (медиана длительности наблюдения 67 мес) рецидивов не выявлено. Локальный контроль достигнут у всех пациентов, все пациенты живы. Показатели 5-летней БРВ и общей выживаемости составили 100 %.

Состояние пациентов. После СРХ уменьшилось число пациентов с выраженными симптомами и ограничением трудовой деятельности (с индексом Karnofsky 70–80 %) с 74,1 до 38,9 % и увеличилось число пациентов с легкими симптомами или без них (с индексом Karnofsky 90–100 %) с 32,5 до 57,4 %. У 1 (2,5 %) пациента наблюдалось стойкое ухудшение состояния после повторного хирургического лечения по поводу ПсП. Изменение состояния пациентов было статистически значимым ($p < 0,001$, тест Мак-Немара) (рис. 7).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 3 лет, поступил с ПА ствола головного мозга после нерадикальной операции, которая была проведена за 4 мес до радиохирургического лечения.

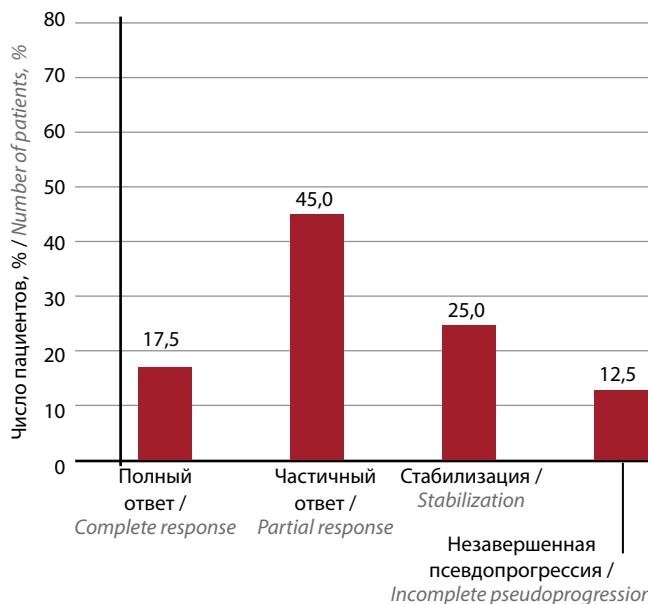


Рис. 6. Частота ответа пилоидных астроцитом на радиохирургическое лечение

Fig. 6. Response rate of pilocytic astrocytomas to radiosurgical treatment

К моменту проведения СРХ выявлены остатки опухоли в правой ножке мозга (рис. 5а).

Выполнено СРХ с СОД 15 Гр по 50 % изодозной линии (рис. 5б). По данным МРТ через 5 лет после проведенного лечения констатирован полный ответ опухоли (рис. 5в). В клинической картине — резидуальный синдром (недостаточность функции VI черепного нерва справа). Ухудшения после радиохирургического лечения не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование подтвердило высокую эффективность и безопасность радиохирургического лечения у пациентов с ПА различной локализации, в том числе расположенными в области функционально значимых структур. Наше исследование — одно из наиболее крупных среди опубликованных в последние годы. Полученные результаты сопоставимы с представленными в литературе: по мнению большинства

авторов, СРХ позволяет добиться высоких показателей контроля за ростом опухоли (более 80 %) при минимальных рисках развития осложнений [10–17] (табл. 2).

Общее количество наблюдений в представленных работах составило 179. Медиана длительности наблюдения для всех исследований — 72 мес. Средневзвешенная доза облучения — 14,9 Гр (9,6–22,5 Гр). Средневзвешенная частота достижения контроля за ростом опухоли и 5-летней БРВ после радиохирургического лечения составляет 80 %. Более низкая частота достижения контроля за ростом опухоли может быть связана с использованием более низких доз ионизирующего излучения и с неточной постановкой диагноза рецидива. В представленных работах 5-летняя БРВ и частота достижения контроля за ростом опухоли — около 80 %, что близко к полученному нами значению 5-летней БСВ. Все события, зарегистрированные в нашей серии случаев, обусловлены ПсП, что мы смогли обнаружить благодаря проспективному исследованию (с 2011 г.). Большинство опубликованных работ носит ретроспективный характер.

В наиболее крупном из опубликованных исследований (с участием 50 пациентов), проведенном Н. Капо и соавт., изолированное увеличение кист после СРХ у 10 (20 %) пациентов было расценено как прогрессирование заболевания. Но только у 2 пациентов наблюдалось прогрессирование солидного компонента опухоли после СРХ [14]. Это подтверждает наше предположение о том, что авторы в большинстве случаев расценивают ПсП как рецидив или продолженный рост опухоли.

С другой стороны, в одной из недавних работ D.M. Trifiletti и соавт. ретроспективно оценили результаты радиохирургического лечения 28 пациентов с ПА: при средней дозе 16 Гр и медиане длительности наблюдения 5,2 года (сопоставимой с показателем в нашем

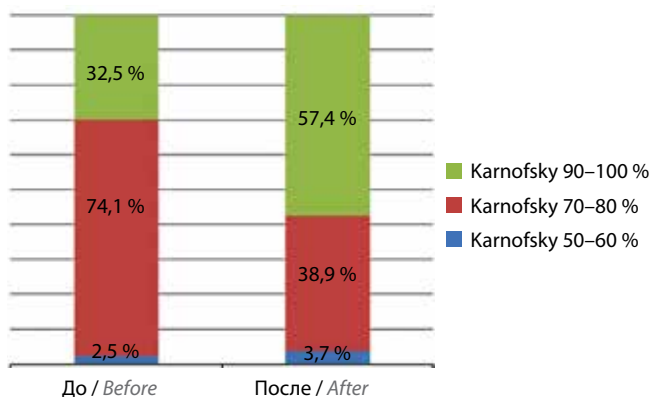


Рис. 7. Распределение пациентов в зависимости от индекса Karnofsky до и после радиохирургического лечения

Fig. 7. Patient distribution depending on the Karnofsky index before and after radiosurgical treatment

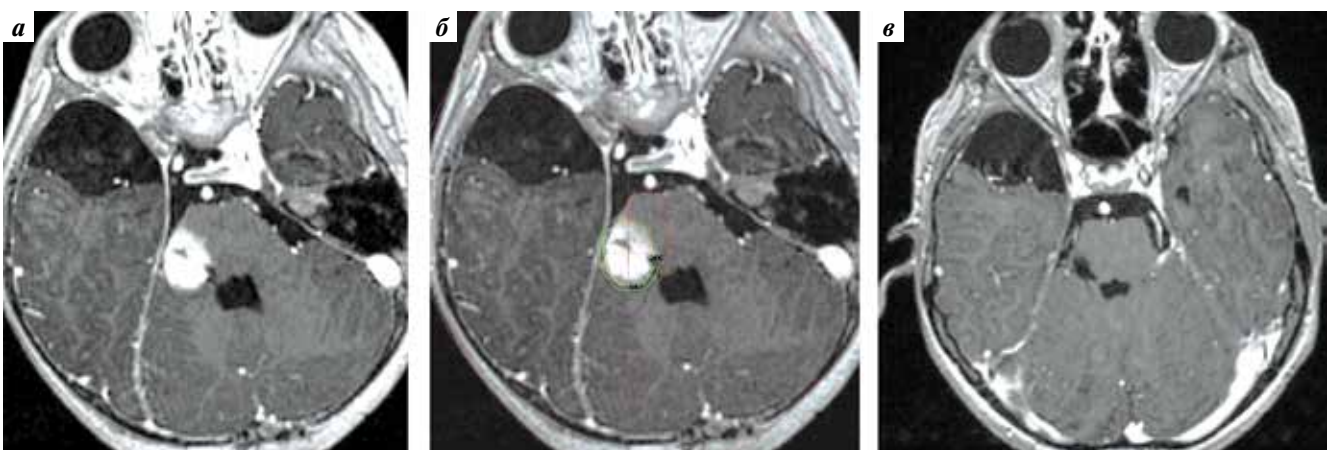


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография пациента А., 6 лет, с пилоидной астроцитомой ствола головного мозга: а — T1-взвешенное изображение с контрастным усилением до радиохирургического лечения; б — планирование радиохирургического вмешательства; в — T1-взвешенное изображение с контрастным усилением через 5 лет после лечения

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of patient A., 6 years old, with pilocytic astrocytoma of the brain stem: a — T1-weighted contrast-enhanced image prior to radiosurgical treatment; б — planning of radiosurgical intervention; в — T1-weighted image with contrast enhancement 5 years after treatment

Таблица 3. Сравнение собственных результатов радиохирургического лечения пациентов с пилоидными астроцитомами и данных научной литературы

Table 3. Comparison of our experience of radiosurgical treatment of patients with pilocytic astrocytomas with literature data

Автор, год Author, year	Число случаев Number of cases	Медиана длительности наблюдения, мес Median follow up duration, months	Суммарная очаговая доза, Гр Cumulative basic dose, Gy	Частота достижения контроля над опухолью, % Rate of tumor control, %	Безрецидивная выживаемость, % Recurrence-free survival, %	Общая выживаемость, % Overall survival, %
Y. Kida и соавт. [12] Y. Kida et al. [12]	12	24	12,0	92	—	—
J. Voëthius и соавт. [11] J. Voëthius et al. [11]	17	72	10,0–20,0	100	—	100*
C.G. Hadjipanayis и соавт. [15] C.G. Hadjipanayis et al. [15]	37	—	15,0 (9,6–22,5)	68	—	76**
H. Kano и соавт. [14] H. Kano et al. [14]	50	54	11,0–22,0	54	—	97
K.J. Lizarraga и соавт. [17] K.J. Lizarraga et al. [17]	3	144	18,8 (16,7–20,0)	33	—	92
C.L. Hallemeier и соавт. [16] C.L. Hallemeier et al. [16]	18	96	15,0 (12–20)	61,2	41*	71***
G. Simonova и соавт. [8] G. Simonova et al. [8]	5	181	16,0	96	80***	96***
D.M. Trifiletti и соавт. [10] D.M. Trifiletti et al. [10]	28	62	17,0 (4,0–20,0)	93	80†	100
Итого/средневзвешенные значения из 8 источников Total/weighted means from 8 sources	179	72	14,9 (9,6–22,5)	81 (33–100)	—	94*** (76–100)
Настоящее исследование This study	56	45	18,0 (12,0–30,0)	100	100*	100*

*5-летняя. **7-летняя. ***10-летняя. †12-летняя.

*5-year. **7-year. ***10-year. †12-year.

исследовании – 5,5 года) 6-летняя БРВ составила 96 %, а 12-летняя БРВ – 80 % [10]. Этот факт говорит о риске развития рецидивов в более поздние сроки. В работе также нет упоминания о ПсП.

Некоторые авторы отмечают более низкую частоту достижения контроля за ростом опухоли у пациентов, проходивших лечение по поводу рецидива заболевания, в сравнении с таковой у первичных пациентов. Так, C.G. Hadjipanayis и соавт. оценили результаты радиохирургического лечения ПА различной локализации у 37 детей (из них 54 % с рецидивами). Средняя доза облучения, подводимая на край опухоли, составила 15 Гр (9,6–22,5 Гр). У 10 пациентов зарегистрирован полный ответ опухоли, у 8 – частичный ответ, у 7 – стабилизация. ПсП опухоли наблюдалась у 12 детей. Авторы отметили, что контроль над ростом опухоли несколько лучше (71 %) у пациентов, прошедших лучевую терапию первично, чем у пациентов, прошедших лечение по поводу рецидива опухоли (64 %) [15]. В нашей работе контроль за ростом опухоли был до-

стигнут у всех пациентов, как с впервые выявленными опухолями, так и с рецидивами. Не выявлено различий в частоте ПсП в этих группах. Наиболее значимым фактором риска ПсП в нашей работе оказалось наличие кистозного компонента в опухоли, что косвенно подтверждается и данными литературы: «кистозные рецидивы», как называют их авторы, отмечены у 10 из 19 пациентов с кистами, а у пациентов с опухолями, не содержащими кист на момент радиохирургического лечения, не было ни одного случая «кистозного прогрессирования» [14]. Авторы сделали вывод, что СРХ солидных опухолей более эффективна, чем кистозных.

В целом представленные в научной литературе данные носят ретроспективный характер и не учитывают явление ПсП, что затрудняет анализ и сопоставление с нашими результатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность радиохирургического

лечения пациентов с ПА различной локализации. Данный вид лучевого воздействия может быть рекомендован пациентам с относительно небольшими опухолями при наличии четких границ по данным МРТ. Кистозный компонент в опухоли является ос-

новной причиной ПсП после радиохирургического вмешательства. Необходимы дальнейшие исследования с более длительным катamnестическим наблюдением для выявления отдаленных рецидивов и последствий лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brown P.D., Anderson S.K., Carrero X.W. et al. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytoma: long-term follow-up of prospective multicenter clinical trial NCCTG-867251 (Alliance). *Neurooncol Pract* 2015;2(4):199–204. DOI: 10.1093/nop/npv031.
- Ajithkumar T., Taylor R., Kortmann R.D. Radiotherapy in the management of paediatric low-grade gliomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019;31(3):151–61. DOI: 10.1016/j.clon.2018.11.032.
- Bornhorst M., Frappaz D., Packer R.J. Pilocytic astrocytomas. *Handb Clin Neurol* 2016;134:329–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00020-7.
- Terashima K., Chow K., Jones J. et al. Long-term outcome of centrally located low-grade glioma in children. *Cancer* 2013;119(14):2630–8. DOI: 10.1002/cncr.28110.
- Garzón M., García-Fructuoso G., Suñol M. et al. Low-grade gliomas in children: single institutional experience in 198 cases. *Childs Nerv Syst* 2015;31(9):1447–59. DOI: 10.1007/s00381-015-2800-9.
- Trunin Y., Golanov A.V., Kostjuchenko V.V. et al. Pilocytic astrocytoma enlargement following irradiation: relapse or pseudoprogression? *Cureus* 2017;9(2):e1045. DOI: 10.7759/cureus.1045.
- Müller K., Gnekow A., Falkenstein F. et al. Radiotherapy in pediatric pilocytic astrocytomas. A subgroup analysis within the prospective multicenter study HIT–LGG 1996 by the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Strahlenther Onkol* 2013;189(8):647–55. DOI: 10.1007/s00066-013-0357-7.
- Simonova G., Novotny J. Jr, Liscak R. Low-grade gliomas treated by fractionated gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2005;102 Suppl:19–24. DOI: 10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0019.
- National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Available at: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- Trifiletti D.M., Peach M.S., Xu Z. et al. Evaluation of outcomes after stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma. *J Neurooncol* 2017;134(2):297–302. DOI: 10.1007/s11060-017-2521-x.
- Boëthius J., Ulfarsson E., Råhn T., Lippitz B. Gamma knife radiosurgery for pilocytic astrocytomas. *J Neurosurg* 2002;97(5 Suppl):677–80. DOI: 10.3171/jns.2002.97.supplement.
- Kida Y., Kobayashi T., Mori Y. Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas. *J Neurosurg* 2000;93:42–6. DOI: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
- Simonova G., Kozubikova P., Liscak R., Novotny J. Jr. Leksell Gamma Knife treatment for pilocytic astrocytomas: long-term results. *J Neurosurg Pediatr* 2016;18(1):58–64. DOI: 10.3171/2015.10.PEDS14443.
- Kano H., Niranjana A., Kondziolka D. et al. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 2. *J Neurooncol* 2009;95(2):219–29. DOI: 10.1007/s11060-009-9912-6.
- Hadjipanayis C.G., Kondziolka D., Gardner P. et al. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas when multimodal therapy is necessary. *J Neurosurg* 2002;97(1):56–64. DOI: 10.3171/jns.2002.97.1.0056.
- Hallemeier C.L., Pollock B.E., Schomberg P.J. et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent or unresectable pilocytic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):107–12. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.038.
- Lizarraga K.J., Gorgulho A., Lee S.P. et al. Stereotactic radiation therapy for progressive residual pilocytic astrocytomas. *J Neurooncol* 2012;109(1):129–35.

Вклад авторов

Ю.Ю. Трунин: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор литературы, написание текста статьи; А.В. Голанов, А.Н. Коновалов: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи; И.Н. Пронин, Л.В. Шишкина, М.В. Рыжова, Н.К. Серова, Н.А. Мазеркина, Е.А. Хухлаева, Ш.У. Кадиров: научное редактирование статьи; Р.И. Загиров, Е.Н. Игошина, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

Yu.Yu. Trunin: research idea and design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme, article writing;

A.V. Golanov, A.N. Kononov: research idea and design, article writing;

I.N. Pronin, L.V. Shishkina, M.V. Ryzhova, N.K. Serova, N.A. Mazerkina, E.A. Khukhlaeva, Sh.U. Kadyrov: scientific editing of the article;

R.I. Zagirov, E.N. Igoshina, N.A. Antipina, V.V. Kostyuchenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

А.Н. Коновалов / A.N. Kononov: <https://orcid.org/0000-0002-5048-0298>

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

Р.И. Загиров / R.I. Zagirov: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4426>

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

Н.К. Серова / N.K. Serova: <https://orcid.org/0000-0003-0148-7298>

Н.А. Мазеркина / N.A. Mazerkina: <https://orcid.org/0000-0002-0428-0498>

Е.А. Хухлаева / E.A. Khukhlaeva: <https://orcid.org/0000-0002-7961-4245>

Ш.У. Кадыров / Sh.U. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>
Е.Н. Игошина / E.N. Igoshina: <https://orcid.org/0000-0002-0450-0171>
Н.А. Антипина / N.A. Antipina: <https://orcid.org/0000-0003-3470-5802>
В.В. Костюченко / V.V. Kostyuchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7806-5774>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-47-61



АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ РЕВИЗИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

В.С. Климов^{1,2}, А.В. Евсюков¹, Р.В. Халепа¹, С.О. Рябых³, Е.В. Амелина², С.П. Маркин⁴, И.И. Василенко^{1,5}

¹ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России; Россия, 630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1;

²Новосибирский государственный медицинский университет; Россия, 630091 Новосибирск, Красный просп., 52;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Г.А. Илизарова» Минздрава России; Россия, 640014 Курган, ул. М. Ульяновой, 6;

⁴ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, ул. Фрунзе, 17;

⁵Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Контакты: Алексей Владимирович Евсюков alexevsukov@mail.ru

Цель исследования – изучить причины повторного хирургического лечения у пациентов старшей возрастной группы с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 962 пациентов с дегенеративной патологией (360 мужчин и 602 женщин, средний возраст 66 лет) на базе ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России с 2013 по 2017 г. Декомпрессия произведена 624 (64,9 %) пациентам, стабилизирующее вмешательство в сочетании с декомпрессией – 338 (35,1 %). Группа исследования – 98 (10,2 %) больных, которым выполнялись повторные операции с учетом критериев включения и исключения. Период после предыдущего оперативного вмешательства составил в среднем 17 месяцев (от 1 дня до 6 лет). 68 (69,4 %) пациентам ранее были выполнены декомпрессивные вмешательства, 30 (30,6 %) – ригидная стабилизация. Показанием для ревизионного лечения было наличие болевого синдрома и (или) неврологического дефицита, резистентных к лечению не менее 6 нед. Описаны критерии оценки, а также структура осложнений. Минимальный период наблюдения после повторной операции составил 1 год, максимальный – 6 лет.

Результаты. Ятрогенные факторы выявлены у 39 (39,8 %) пациентов. Прогрессирование дегенеративной патологии – у 59 (60,2 %). Чаще повторное вмешательство выполнено на уровне L₄–L₅ (у 36,1 %), краниальный сегмент – в 76,5 %, каудальный – в 23,5 % случаев. Минимальный срок манифестации продолженной дегенерации – 3 мес. Болезнь смежного сегмента после фиксации чаще развивается в срок 3–4 года ($p = 0,015$). Пациенты, прошедшие повторное оперативное лечение после декомпрессии по поводу продолженной дегенерации, имели более высокий индекс массы тела (ИМТ), в среднем – 32,3 кг/м² ($p = 0,12$), как и больные с поражением смежного сегмента – 32,5 кг/м² ($p = 0,10$), в сравнении с группой первичных пациентов (ИМТ – в среднем 30,6 кг/м²). Аналогичная зависимость зафиксирована для лиц после стабилизации: ИМТ пациентов с ревизионными вмешательствами составил в среднем 34,5 кг/м², что выше ИМТ группы первичных вмешательств – в среднем 33,2 кг/м² ($p = 0,13$).

Заключение. Основной причиной повторных вмешательств у пациентов старшей возрастной группы является прогрессирование дегенеративной патологии как на уже оперированном, так и на смежных сегментах (60,2 % ревизионных вмешательств, из них 46,9 % – на смежном уровне).

Необходимость повторного оперативного лечения пациентов старшей возрастной группы в раннем периоде (до года) чаще возникает вследствие недостаточно эффективного первичного хирургического вмешательства с преобладанием раннего рецидива грыжи диска (1,6 % пациентов от всего количества первично оперированных). В отдаленном периоде (более 3 лет) к повторному оперативному лечению чаще приходится прибегать вследствие развития болезни смежного сегмента, причем у пациентов с первично выполненной ригидной фиксацией количество операций прогрессивно увеличивается с течением времени.

Высокий ИМТ является предиктором развития нестабильности позвоночного двигательного сегмента и продолженной дегенерации как уже оперированного, так и смежного уровней в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, позвоночник, дегенеративная патология, поясничный отдел позвоночника, ревизионная хирургия

Для цитирования: Климов В.С., Евсюков А.В., Халепа Р.В. и др. Анализ структуры ревизионных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника. Нейрохирургия 2021;23(1):47–61. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-47-61.

Analysis of the structure of revision interventions in elderly and senile patients with degenerative pathology of the lumbar spine

V.S. Klimov^{1,2}, A.V. Evsyukov¹, R.V. Khalepa¹, S.O. Ryabikh³, E.V. Amelina², S.P. Markin⁴, I.I. Vasilenko^{1,5}

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

²Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyi Ave, Novosibirsk 630091, Russia;

³National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Ministry of Health of Russia; 6 M. Ulyanova St., Kurgan 640014, Russia;

⁴Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsivyan, Ministry of Health of Russia; 17 Frunze St., Novosibirsk 630091, Russia;

⁵Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 2 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia

Contacts: Aleksey Vladimirovich Evsyukov alexevsukov@mail.ru

The study objective is to study the causes of repeated surgical treatment in patients of an older age group with degenerative pathology of the lumbar spine.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment of 962 patients who underwent surgical treatment of degenerative pathology on the basis of the FCN of Novosibirsk from 2013 to 2017. A total of 360 men, 602 women; average age 66 years. 624 (64.9 %) patients underwent decompression, 338 patients (35.1 %) underwent stabilizing intervention in combination with decompression. The study group consisted of 98 (10.2 %) patients who underwent repeated operations taking into account the inclusion and exclusion criteria. On average, the period after the previous intervention is 17 months (from 1 day to 6 year). 68 patients (69.4 %) previously underwent decompression interventions, 30 (30.6 %) rigid stabilization. The indication for revision treatment was the presence of pain and (or) neurological deficiency, resistant to treatment for at least 6 weeks. Evaluation criteria are described, and the structure of complications is analyzed. The minimum follow-up period after repeated surgery was 1 year, the maximum 6 years.

Results. Iatrogenic factors were detected in 39 patients (39.8 %). Progression of degenerative pathology in 59 (60.2 %) patients. More often, repeated intervention was performed at the level of L₄–L₅ (36.1 %), the cranial adjacent segment was 76.5 %, and the caudal segment was 23.5 %. The minimum period of manifestation of continued degeneration is 3 months. The development of the disease of the adjacent segment after fixation is higher in the period of 3–4 years ($p = 0.015$). Patients with repeated surgical treatment after decompression for continued degeneration had a higher BMI of 32.3 ($p = 0.12$), as well as patients with damage to the adjacent segment 32.5 ($p = 0.10$), compared with the group of primary patients (BMI 30.6 on average). The similar dependance is registered for patients after stabilization: BMI of patients with repeated interventions is 34.5 that is higher than BMI of primary interventions group (on average 33.2, $p = 0.13$).

Conclusions. The main reason for repeated interventions in patients of an older age group is the progression of degenerative pathology on the segments on the segment operated as well as the adjacent segments (60.2 % repeated interventions, 46.9 % at the adjacent level including).

Repeated surgical treatment of patients of an older age group in the early period (for up to 1 year) is most often due to insufficiently effective primary surgical intervention with prevailing early recurrence of disk herniation (1.6 % patients of total number of primarily operated).

In the long term (more than 3 years), the reason for repeated surgical treatment is due to the development of an adjacent segment disease where the number of operations of patients with primarily made rigid fixation is increasing progressively in the course of time.

High BMI is a predictor of the development of instability of the vertebral motor segment and continued degeneration of the operated one as well as the adjacent level in the long follow-up time.

Key words: elderly and senile age, spine, degenerative pathology, lumbar spine, revision surgery

For citation: Klimov V.S., Evsyukov A.V., Khalepa R.V. Analysis of the structure of revision interventions in elderly and senile patients with degenerative pathology of the lumbar spine. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2021;23(1):47–61. (In Russ.) DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-47-61.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дегенеративная патология позвоночника является одной из самых распространенных проблем в мировой медицинской практике. По результатам V.M. Ravindra [1], ежегодная заболеваемость оценивается в 266 млн человек. Увеличивается продолжительность жизни и, соответственно, численность пожилого населения с дегенеративным заболеванием поясничного отдела позвоночника [2]. Существуют различные лечебно-тактические технологии и опции, определяющие ведение и лечение пациентов [3–5]. Однако у пациентов старшей возрастной группы наблюдается высокий уровень осложнений и частота повторных госпитализаций [6]. Имеются исследования высокой степени доказательности, свидетельствующие о росте распространенности осложнений при оперативном лечении у лиц пожилого и старческого возраста при увеличении сложности хирургического вмешательства [6, 7]. Это диктует необходимость четко определять показания, ограничения к оперативному лечению, а также его объем, исходя из принципа минимального воздействия на организм пациента и цели достижения максимального клинического эффекта [7]. В связи с этим одни авторы считают, что следует ограничить хирургические вмешательства на позвоночнике пациентов старшей возрастной группы минимальными, например только декомпрессивными, операциями. При этом в некоторых исследованиях имеются указания на высокую эффективность фиксирующих конструкций у пациентов этой группы [8, 9]. Результаты других мета-анализов [10] свидетельствуют лишь о незначительном увеличении частоты осложнений при отягощенном коморбидном статусе больных старшей возрастной группы. Наряду с этим не изучена проблема всего комплекса причин, которые приводят к необходимости повторных хирургических вмешательств в различные сроки у пациентов старшей возрастной группы. Поэтому анализ результатов хирургического лечения этих больных является предметом постоянных дискуссий в медицинской литературе и сохраняет свою актуальность.

Цель исследования – изучить причины проведения повторного хирургического лечения у пациентов старшей возрастной группы с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника.

Гипотеза исследования: основная причина ревизионных операций у пациентов пожилого и старческого возраста связана с прогрессированием дегенеративного процесса на уже оперированном и смежных уровнях; минимально агрессивное хирургическое лечение, направленное на купирование доминирующего клинического проявления (стеноз, нестабильность), достаточно для сохранения качества жизни данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ когорты из 962 пациентов пожилого и старческого возраста (пе-

риодизация по ВОЗ 1963 г.), которым проведены различные варианты первичного хирургического лечения дегенеративной патологии поясничного отдела позвоночника (ДП ПОП) на базе ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России. Период набора данных – с 1 декабря 2013 г. по 31 декабря 2017 г. Гендерное соотношение: 360 (37,4 %) мужчин и 602 (62,6 %) женщины; средний возраст – 66 лет: 60–75 лет – 879 пациентов, старше 75 лет – 83. Методы лечения: 624 (64,9 %) больным выполнена декомпрессия, 338 (35,1 %) – стабилизирующее вмешательство в сочетании с декомпрессией нервных структур (рис. 1).

Тактика первичного хирургического лечения подбиралась индивидуально для каждой патогенетической ситуации у конкретного пациента. В некоторых случаях, при невозможности точной интерпретации клинической и морфологической картины заболевания, для выявления уровня и характера поражения мы использовали диагностические блокады фасеточных суставов и трансфораминальные блокады корешков в области выхода из межпозвоночного отверстия [11].

При наличии признаков компрессии нервных структур без признаков нестабильности клинически значимого позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) выполнялась декомпрессия компримированного корешка. Она была выполнена у 479 (49,8 %) пациентов, удаление грыжи диска произведено у 416 (43,2 %) больных (у 28 из них была удалена экстрафораминальная грыжа) и резекция элементов задних структур при латеральном стенозе – у 63 (6,5 %). Циркулярная декомпрессия дурального мешка была проведена у 145 (15,1 %) пациентов. Только декомпрессия нервно-сосудистых структур выполнялась при клинически значимом стенозе позвоночного канала без нестабильности

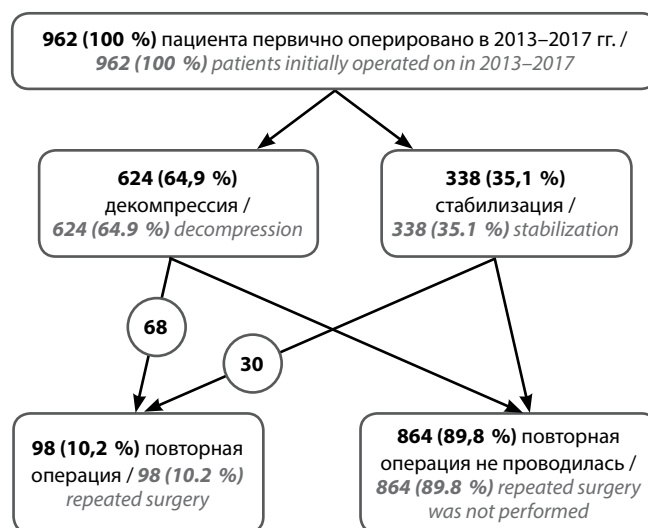


Рис. 1. Распределение пациентов, первоначально оперированных в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России с 2013 по 2017 г.
Fig. 1. Distribution of patients who were initially operated at the Federal Center of Neurosurgery from 2013 to 2017

позвоночного двигательного сегмента [12]. Такое вмешательство проводилось даже при наличии фиксированного спондилолистеза, который был выявлен у 63 (6,5 %) пациентов.

В случае нестабильности по критериям White и Panjabi [13] выполнялось стабилизирующее вмешательство [14] (табл. 1). При сумме баллов 5 и более оцениваемый сегмент считается нестабильным.

Таблица 1. Критерии White и Panjabi, предложенные для клинико-морфологической балльной оценки нестабильности поясничного отдела позвоночника [14]

Table 1. White and Panjabi criteria proposed for clinical and morphological score assessment of lumbar spine instability [14]

Критерий Criteria	Оценка, баллы Score
Передние элементы разрушены или не способны функционировать Anterior elements are destroyed or unable to function	2
Задние элементы разрушены или неспособны функционировать Posterior elements are destroyed or unable to function	2
Радиографические критерии: Radiographic criteria:	4
При сгибании-разгибании: Flexion-extension radiographs:	2
Трансляция в сагиттальной плоскости >4,5 мм или 15 % Sagittal plane translation >4.5 mm or 15 %	
Ротация в сагиттальной плоскости: Sagittal plane rotation:	
15° на уровне L ₁ -L ₂ , L ₂ -L ₃ и L ₃ -L ₄ 15° at L ₁ -L ₂ , L ₂ -L ₃ and L ₃ -L ₄	2
20° на уровне L ₄ -L ₅ 20° at L ₄ -L ₅	2
25° на уровне L ₅ -S ₁ 25° at L ₅ -S ₁	2
В покое: Resting radiographs:	
Смещение в сагиттальной плоскости >4,5 мм или 15 % Sagittal plane displacement >4.5 mm or 15 %	2
Относительная ангуляция в сагиттальной плоскости >22° Relative sagittal plane angulation >22°	2
Признаки повреждения конского хвоста Cauda equine damage	3
Предполагается опасная нагрузка Dangerous loading anticipated	1

Тип стабилизирующего вмешательства выбирали дифференцированно. При наличии стеноза позвоночного канала, имеющего клинические проявления в виде радикулопатии или синдрома нейрогенной перемежающейся хромоты, обусловленных задними структурами позвоночного канала (разрастания дугоотростчатых суставов, гипертрофия желтой связки и т.д.), оперативное вмешательство в обязательном порядке включало прямую микрохирургическую декомпрессию нервных структур в латеральном кармане (при лате-

ральном стенозе) или по методике over the top (при центральном стенозе) в сочетании с TLIF (transforaminal lumbar interbody fusion) [15–17] и транскутанной транспедикулярной фиксацией. Данную методику применили у 294 (30,6 %) пациентов.

При отсутствии компрессии нервных образований задними структурами, когда формирование сдавления невральных структур происходило только за счет смещения смежных позвонков, межтеловой спондилодез выполнялся из переднего (anterior lumbar interbody fusion, ALIF) или бокового (lateral lumbar interbody fusion, LLIF) доступов. В случае необходимости выполнения вентральной декомпрессии при наличии вентрального субстрата (грыжа диска, костные разрастания) производился ALIF. Данная клиническая ситуация была выявлена у 44 (4,6 %) больных. Межтеловой спондилодез при ALIF и LLIF в обязательном порядке сочетали с транскутанной транспедикулярной фиксацией.

Учитывая возраст пациентов, перед оперативным вмешательством всем выполнялась денситометрия и при значениях T-критерия меньше –2,5 установка винтов дополнялась введением костного цемента.

Группа исследования – больные, которым выполнялись повторные операции после ранее произведенных хирургических вмешательств на поясничном отделе позвоночника.

Критерии включения:

- 1) пациенты пожилого и старческого возраста (по критериям ВОЗ 1963 г.);
- 2) лица, которым выполнялась повторная операция после ранее произведенных хирургических вмешательств при ДП ПОП;
- 3) все повторные вмешательства выполнялись под наркозом, что соответствует IIIВ типу по Dindo и Clavien [18];
- 4) все вмешательства осуществлялись в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск);
- 5) наличие полного лучевого архива и выполненных обследований.

У всех пациентов присутствовали различные сопутствующие заболевания, в том числе и патология опорно-двигательного аппарата.

Из этой группы были исключены пациенты в соответствии со следующими критериями:

- 1) наличие деформации позвоночника с углом деформации во фронтальной плоскости более 10° по Cobb или нарушения глобального сагиттального баланса;
- 2) коксартроз, гонартроз II–III степени с соответствующими клиническими проявлениями;
- 3) суб- или декомпенсированная патология других органов и систем.

Таким образом, в анализируемую группу исследования включено 98 (10,2 %) пациентов.

Ввиду возраста больных, всем проведено стандартное амбулаторное комплексное обследование для выявления сопутствующих соматических заболеваний. При необходимости пациенты проходили соответствующее лечение. Всем до операции проводилось клинико-неврологическое обследование, рентгенография всех отделов позвоночника в стандартных проекциях, компьютерная томография поясничного отдела позвоночника с интратекальным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием.

Рентгенографию поясничного отдела позвоночника с функциональными пробами (в крайних положениях сгибания и разгибания) выполняли для определения биомеханики позвоночных сегментов по следующим критериям: смещение позвонков в нейтральном положении, сагиттальная трансляция и ангуляция. Степень смещения позвонков определялась по методике White и Panjabi [13]. Контрольные обзорные рентгенограммы выполнялись для уточнения положения элементов металлоконструкции в раннем послеоперационном периоде. В сроки 3, 6, 12 мес рекомендовали выполнение обзорных и функциональных рентгенограмм с целью контроля положения элементов металлоконструкции, нестабильности оперированного или смежных сегментов. В дальнейшем рентгенография выполнялась при необходимости.

МРТ проведена всем пациентам в обязательном порядке для оценки выраженности дегенеративных изменений межпозвонкового диска и формируемых протрузий. Степень спондилоартроза фасеточных суставов оценивали по усовершенствованной классификации D. Weishaupt [19]. Тяжесть дегенерации межпозвонкового диска классифицировали по С. Pfirrmann [20], реактивных изменений в субхондральных отделах тел позвонков – по классификации М. Modic [21]. В послеоперационном периоде МРТ выполнялась для оценки выраженности дегенеративного поражения по указанным методикам в случае необходимости уточнения диагноза или прогрессирования заболевания с соответствующими клиническими изменениями.

Учитывая, что использование МРТ для оценки компримирующего воздействия на нервные структуры позвоночного канала не информативно при наличии «артефактов» от металлических элементов установленной конструкции, всем пациентам выполнялась спиральная компьютерная томография (СКТ) с интратекальным введением контрастного вещества (10 мл омнипака 300) с последующей 3D-реконструкцией (3D MPR-режим). Оценивали также мальпозицию винтов по Rao и соавт. [22]. Контрольное исследование МСКТ выполняли в послеоперационном периоде и в дальнейшем рекомендовали контрольное исследование в сроки 3, 6, 12 мес. Формирование костного блока оценивали по Tan (формирование констатировали при

Grade 1, 2, отсутствие – при Grade 3, 4) [23] – в срок 12 мес.

Клиническую эффективность проведенного оперативного лечения оценивали в формате очного или заочного (по телефону) анкетирования. При необходимости пациенты приглашались на очный ортопедический и неврологический осмотр или госпитализацию с целью обследования.

Интенсивность болевого синдрома (в спине и ноге) оценивали по шкале ВАШ до и после операции, через 12 и 24 мес после каждой операции. Функциональную активность и оценку качества жизни определяли по индексам Освестри (Oswestry Disability Index) и SF-36 (PH – физическое здоровье, MH – психическое здоровье) до операции, через 12 и 24 мес после операции и в дальнейшем при обращении пациентов.

Учитывали индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с различными типами первичных и ревизионных вмешательств.

В обязательном порядке проводили сравнение всех имеющихся первичных лучевых данных с повторными, выполненными в момент госпитализации для оценки необходимости и объема ревизионного лечения.

Критериями оценки избраны ранее описанные клинические и лучевые параметры, а также структура осложнений.

Показанием для ревизионного оперативного лечения было наличие стойкого болевого синдрома и (или) неврологического дефицита, резистентных к консервативному лечению в течение не менее 6 нед. Они были обусловлены наличием патологического субстрата у пациентов, ранее оперированных на поясничном отделе позвоночника по поводу ДП ПОП с использованием конструкций или без них.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения R версии 3.6.1 [24]. Числовые данные представлены в виде среднего/медианы [нижнего; верхнего квартилей]. Для сравнения двух независимых выборок использовались двусторонний критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера, для зависимых – двусторонний критерий Уилкоксона. За уровень статистической значимости принимали $p = 0,05$. Для иллюстрации результатов использовали диаграммы типа «ящик с усами», где представлены медиана, интерквартильный размах, наибольшее/наименьшее выборочное значение, находящееся в пределах расстояния 1,5 значения интерквартильного размаха, и выбросы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст 98 пациентов (10,2 % от первичной когорты) с ДП ПОП, которым выполнялись повторные вмешательства, составил 67 лет. Гендерное соотношение: 57 женщин и 41 мужчина. Срок после предыдущего оперативного вмешательства составил 17/11 [5; 23] мес. Декомпрессивные вмешательства без

использования имплантатов ранее были выполнены 68 (69,4 %) пациентам, ригидные стабилизирующие системы установлены 30 (30,6 %) (рис. 3).

В результате анализа установлено, что у 39 (39,8 %) больных необходимость выполнения повторных операций была обусловлена ятрогенными факторами, которые в целом мы описываем как «недостаточно эффективное первичное хирургическое вмешательство». Все эти пациенты отмечали улучшение после первичного хирургического вмешательства, однако у всех при выписке на амбулаторное лечение сохранялся болевой синдром. Данные осложнения относятся к ПТВ типу по Dindo и Clavien [18]. Недостаточная декомпрессия наблюдалась у 4 оперированных. После вмешательства у них сохранялись признаки компрессии корешков, что и потребовало проведения повторной операции. Кроме этого, у 8 (8,2 %) пациентов после хирургического вмешательства в раннем периоде про-

изошло развитие сегментарной нестабильности, которая морфологически выражалась чрезмерной трансляцией и ангуляцией при функциональных пробах по White и Panjabi 5 и более баллов и клинически проявлялась интенсивным болевым синдромом в ПОП. Ранее 6 этих больных были оперированы по поводу грыж дисков, и 2 пациентам было выполнено декомпрессивное вмешательство по методу «over the top» в условиях стабильного (фиксированного) спондилолистеза, что в последующем привело к развитию нестабильности в ПДС и формированию нефиксированного спондилолистеза.

Также в эту группу вошли 15 (15,3 %) больных с ранним рецидивом грыж (до 6 мес после первичного хирургического лечения) [25, 26] и соответствующими клиническими проявлениями. У 13 из них это произошло после удаления грыжевого секвестра, у двоих развился ранний рецидив после оперативного лечения

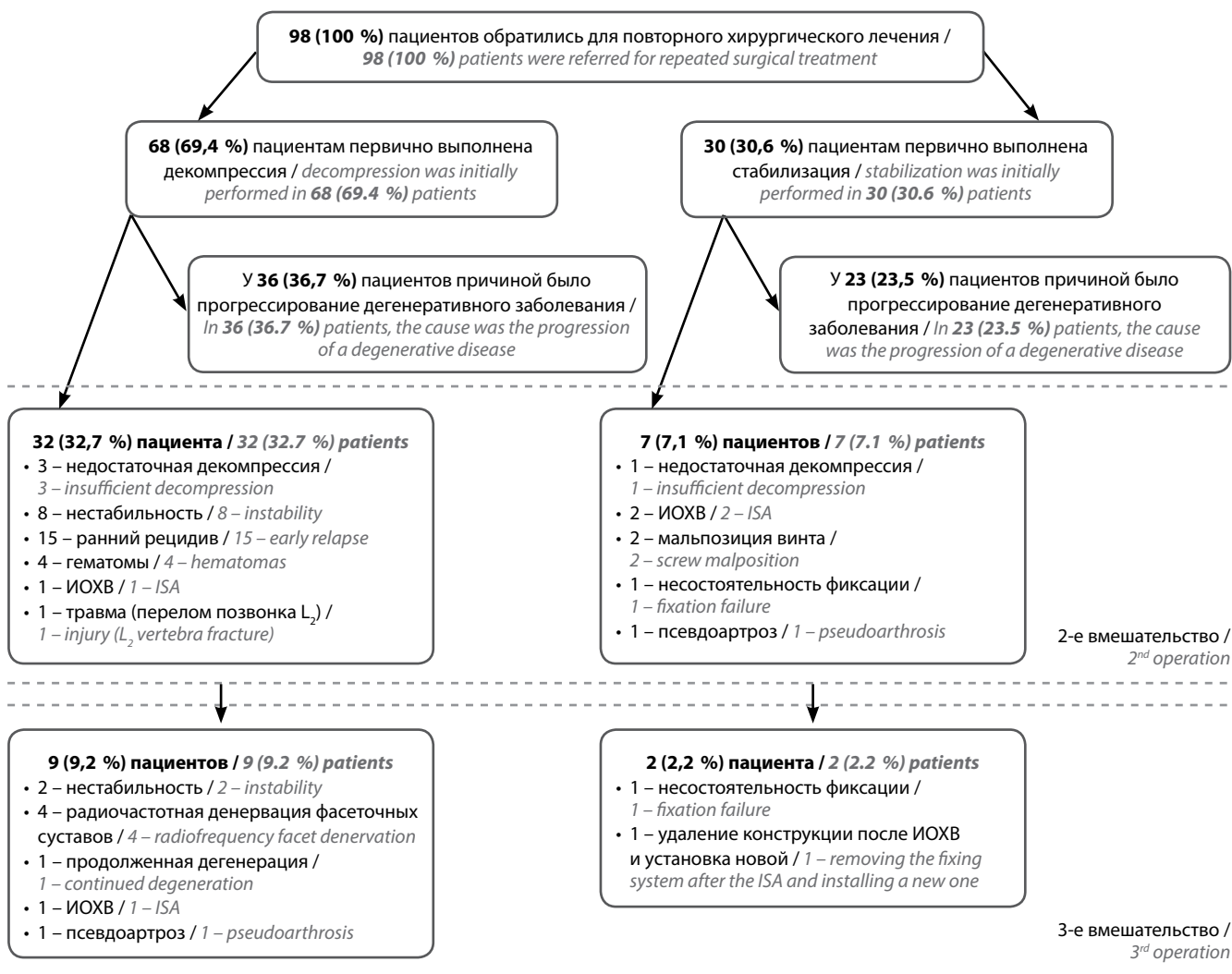


Рис. 3. Распределение ревизионных операций. ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства

Fig. 3. Distribution of audit operations. ISA – infection of the surgical area

по поводу стеноза. Оперативное лечение у них включало, кроме стандартной циркулярной декомпрессии, удаление вентрального компримирующего субстрата и вскрытие диска с парциальной дискэтомией. Число этих пациентов составило 1,6 % от всей группы лиц (962) с проведенной ранее первичной декомпрессией. Быстрое появление секвестра в этой ситуации может быть обусловлено различными причинами, в том числе недостаточным удалением фрагментов диска и т. д.

К этой группе мы отнесли 3 (3,1 %) больных с ранней глубокой инфекцией области хирургического вмешательства.

У 1 (1 %) пациентки в течение 3 мес после оперативного лечения вследствие низкоэнергетической травмы на фоне остеопороза произошел патологический перелом краниального, относительно установленной металлоконструкции, позвонка. В дальнейшем диагностировано развитие прогрессирующего кифоза и нарушение локального сагиттального баланса, что

потребовало корригирующего вмешательства в объеме расширения зоны фиксации с коррекцией деформации. Псевдоартроз и нестабильность металлофиксации стали причиной ревизионного вмешательства и перемонтажа системы у 1 пациента. Несостоятельность фиксации, сформированная в результате прогрессирующего остеопороза, привела к прогрессирующей резорбции вокруг элементов транспедикулярной фиксации и нестабильности, что стало причиной еще одного повторного вмешательства.

У 4 пациентов после оперативного вмешательства произошло формирование гематом в эпидуральном пространстве. Курс консервативного лечения не привел к регрессу клинических проявлений, что потребовало повторного открытия раны и удаления гематомы.

В общей группе пожилых пациентов у 24 было выявлена мальпозиция винтов транспедикулярной системы, в 22 случаях мальпозиции были в пределах I–II степени по Rao без признаков компрессии нервных

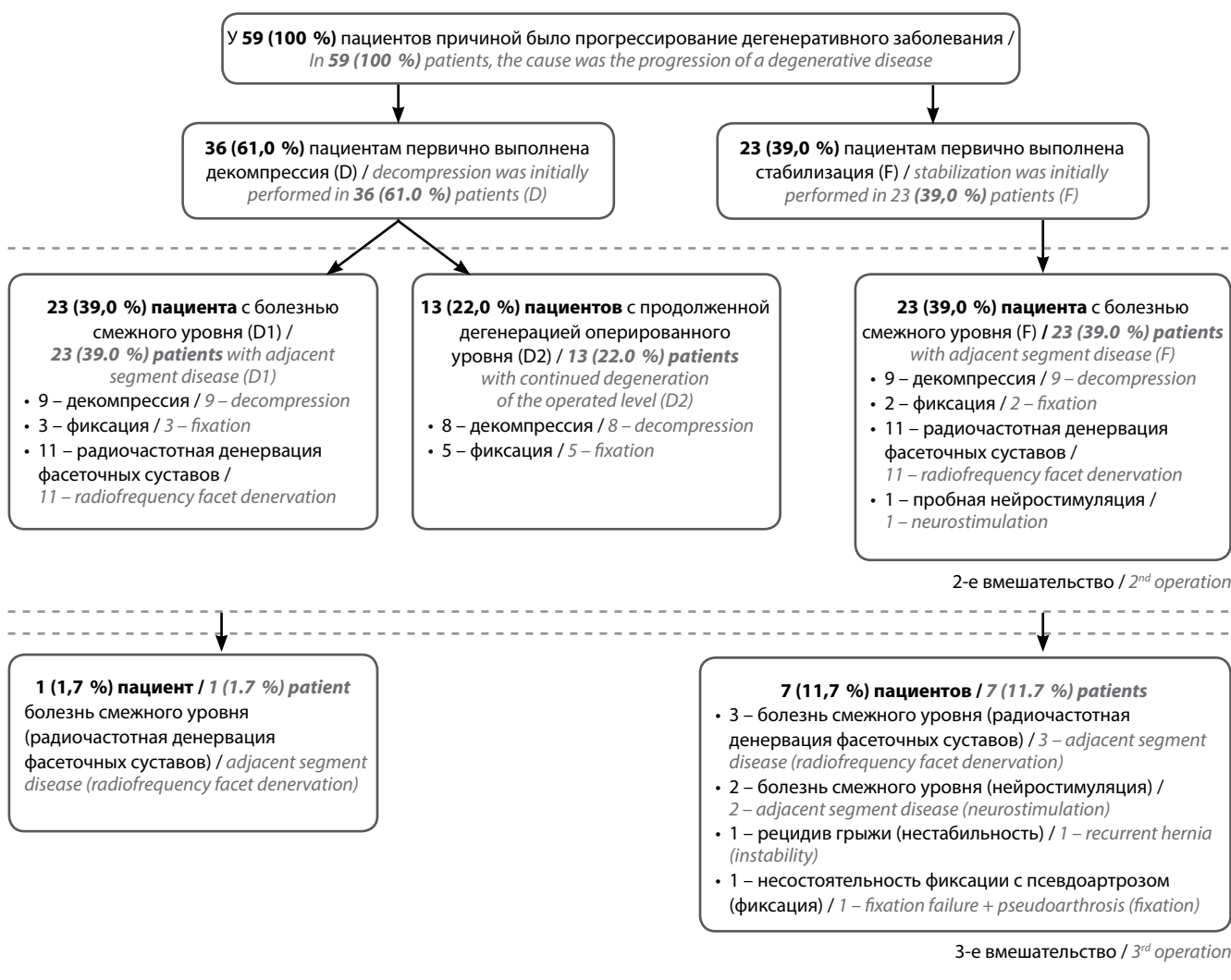


Рис. 4. Распределение ревизионных операций у пациентов в зависимости от причин прогрессирования дегенеративного поражения

Fig. 4. Distribution of revision operations in patients depending on the causes of progression of degeneration

Таблица 2. Распределение пациентов по уровню первичного и повторного хирургического вмешательства

Table 2. Distribution of patients by level of primary and repeated surgical intervention

Уровень Level	Декомпрессия (первичная) Decompression (primary)	Стабилизация (первичная) Stabilization (primary)	Группа D1 Group D1	Группа D2 Group D2	Группа F Group F
L ₁ –L ₂	5	1	–	–	1
L ₂ –L ₃	25	2	1	–	2
L ₂ –L ₃ , L ₃ –L ₄	2	4	–	–	–
L ₃ –L ₄	81	40	3	–	5
L ₃ –L ₄ , L ₄ –L ₅	26	13	3	–	–
L ₄ –L ₅	369	243	4	9	–
L ₄ –L ₅ , L ₅ –S ₁	15	13	–	–	1
L ₅ –S ₁	96	21	1	4	2
3 уровня 3 levels	5	1	–	–	–
<i>Итого</i> <i>Total</i>	624	338	12	13	11

структур. Двум пациентам потребовалось оперативное лечение с перемонтажом металлоконструкции в связи мальпозицией винтов транспедикулярной системы (в обоих случаях III степени по Rao) с признаками радикулопатии по соответствующим корешкам.

Повторное хирургическое лечение привело к результату не во всех случаях. Третье вмешательство или второе ревизионное (мы их не учитывали при анализе результатов) было выполнено у 11 пациентов. Так, у 2 (2,1 %) больных повторная декомпрессия привела к развитию нестабильности с необходимостью фиксации на данном сегменте. У 4 (4,2 %) больных после повторного вмешательства на оперированном сегменте произведена радиочастотная денервация в связи с развитием спондилоартроза с соответствующими клиническими проявлениями. У 2 (2,1 %) сформировался псевдоартроз и несостоятельность фиксации. После вторичной фиксации в 1 (1 %) случае произошло развитие инфекции в области хирургического вмешательства, что потребовало ревизионного вмешательства с заменой металлоконструкции, и в 1 – глубокой ранней инфекции области хирургического вмешательства после повторной декомпрессии, что также потребовало вмешательства.

Однако для большинства пациентов – 59 (60,2 %) – причины ревизионных вмешательств были связаны «с прогрессированием дегенеративной патологии» (рис. 4).

В данную группу вошли пациенты с ранее выполненными декомпрессивными (группа D, decompression) и стабилизирующими вмешательствами (группа F, fixation). Группа D в свою очередь включала подгруппы: D1 – лица после повторного оперативного лечения на другом уровне на фоне дегенерации или патологии смежного сегмента; D2 – больные после повторного вмешательства на уже оперированном уровне.

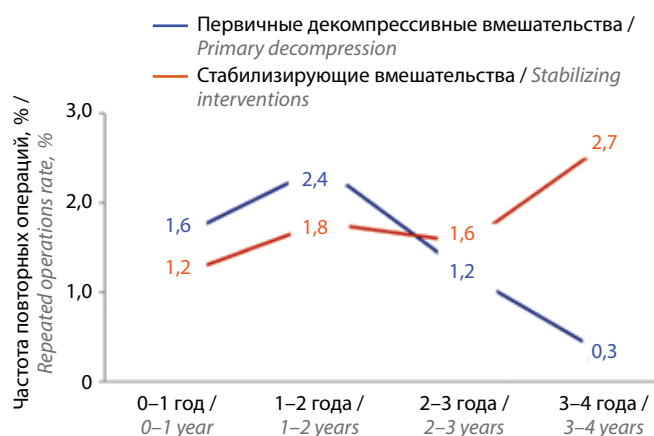

Рис. 5. Частота повторных хирургических вмешательств, связанных с болезнью смежного сегмента, в период наблюдения

Fig. 5. Frequency of repeated operations, associated with adjacent segment disease during the follow-up period

Особый интерес при таком варианте формирования групп вызывают пациенты с дегенерацией смежного уровня как в первой (D), так и во второй (F) группе. Выбор метода и опций хирургического вмешательства осуществлялся по ключевым позициям, которые описаны ранее.

При повторном обращении в группе D патоморфологическими субстратами, которые послужили показанием к оперативному лечению, определены: дегенеративный центральный стеноз – в 4 (11,1 %) случаях, латеральный стеноз или их сочетание – в 3 (8,3 %), грыжа диска – в 10 (27,8 %). Развитие нестабильности сегмента произошло на ранее оперированном уровне у 5 (13,9 %) пациентов, а на смежном – у 3 (8,3 %). У 11 (30,5 %) больных патология смежного сегмента проявилась клинической симптоматикой воспаления

фасеточных суставов, что потребовало проведения радиочастотной абляции медиальной ветви нерва Люшка.

В группе F прогрессирование дегенеративной патологии смежного сегмента с развитием стеноза произошло в 9 (39,1 %) случаях, фиксация при развитии нестабильности потребовалась 2 (8,7 %) пациентам, развитие клинически значимого спондилоартроза у 11 (54,5 %) больных было купировано с помощью радиочастотной денервации.

У части оперированных по поводу прогрессирования дегенеративного заболевания повторное вмешательство также не привело к стойкому результату. У 8 пациентов потребовалось выполнение еще одного вмешательства. У 6 (75 % от всех больных с третьим вмешательством) следующая операция проведена по поводу развития дегенеративного поражения уровня, смежного с фиксированным. Причинами третьих вмешательств стали: ранний рецидив грыжи диска (1 пациент) и псевдоартроз (1 больной). Мы не учитывали результаты третьего вмешательства ввиду малого объема наблюдений.

Наиболее часто первичное хирургическое лечение выполнялось на уровне L_4-L_5 — у 612 (63,6 %) пациентов, как и повторное вмешательство — у 13 (36,1 %). Чаще отмечалось поражение краниального смежного сегмента (76,5 %), реже — каудального (23,5 %). Распределение случаев поражения смежных сегментов представлено в таблице 2.

Период манифестации продолженной дегенерации уже оперированного сегмента или патологии смежного сегмента были различными с минимальным появлением на 3-й месяц. Частота развития болезни смежного сегмента в группе после фиксации была статистически значимо выше в отдаленном периоде (3–4 года) ($p = 0,015$). Распределение по временному критерию представлено на рис. 5.

Отметим прогрессивное возрастание количества пациентов с болезнью смежного сегмента с течением

времени в группе, где при первичном оперативном вмешательстве проводилась установка ригидной фиксации. Это можно объяснить развитием дегенеративных изменений на смежных уровнях вследствие перегрузки прилегающих сегментов на фоне инструментальной фиксации.

Для оценки частоты реопераций по уровню повторного вмешательства всех пациентов распределили в зависимости от сроков после первичного оперативного вмешательства (рис. 6).

В результате мы выявили любопытную закономерность. Если в течение первого года после перенесенного оперативного вмешательства чаще осуществлялись повторные вмешательства на уже оперированном уровне (по нашему мнению, за счет недостаточно эффективного первичного оперативного лечения), то в сроки более 3 лет отмечается увеличение количества повторных операций на смежном уровне. Учитывая распределение оперативных вмешательств в зависимости от характера первичного вмешательства (стабилизация, декомпрессия) (рис. 5), можно с уверенностью говорить, что в отдаленном периоде нарастает частота дегенеративной патологии смежных уровней после первичного вмешательства с использованием ригидного фиксирующего спондилодеза.

Результат лечения в различные сроки наблюдения приведен в табл. 3–5. Минимальный период наблюдения у пациентов после повторного оперативного лечения составил 1 год, максимальный — 6 лет. В раннем послеоперационном периоде оценивалась только интенсивность болевого синдрома. Функциональную активность и оценку качества жизни проводили через 12, 24 мес и более. В таблицах приведены результаты оценки состояния пациента до первого и второго вмешательства (д/о), после вмешательства, на выписке (п/о), анализа динамики состояния больного в различные периоды: до 1 года, 1–2 года, более 2 лет для повторного вмешательства.

У всех пациентов после первичного оперативного вмешательства отмечается уменьшение болевого синдрома как в спине, так и в ногах ($p < 0,05$). Каждое повторное вмешательство клинически снижало интенсивность болевого синдрома, но не показало статистически значимую разницу при сравнении групп пациентов. Отметим, что в группах с болезнью смежного сегмента после декомпрессии и первичной стабилизации сохранялся достаточно интенсивный болевой синдром в спине, при этом индекс Освестри и SF-36 у этих же пациентов свидетельствовали о значительном улучшении качества жизни с расширением возможностей к передвижению и самообслуживанию по сравнению с дооперационным периодом. Данные изменения можно будет трактовать только при дальнейшем наблюдении и накоплении материала. Статистически значимое уменьшение боли после повторного вмешательства отмечалось во всех группах ($p < 0,05$),

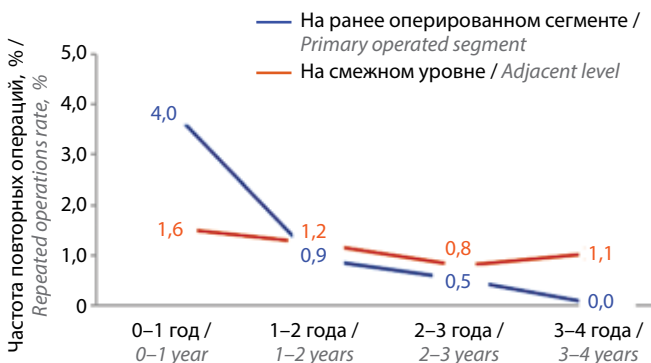


Рис. 6. Частота повторных хирургических вмешательств на оперированном/смежном уровне в зависимости от срока после первичного оперативного вмешательства

Fig. 6. Frequency of repeated surgical interventions at the operated/adjacent level, depending on the period after the initial surgical intervention

Таблица 3. Результаты оперативного лечения пациентов с продолженной дегенерацией сегмента после декомпрессии
Table 3. Results of surgical treatment of patients with continued degeneration of the operated level after decompression

Показатель Parameter	Первое вмешательство Primary surgery		Второе вмешательство Repeated surgery				
	до before	после after	до before	после after	в срок до 1 года up to 1 year	1–2 года after 1–2 years	более чем через 2 года more than 2 years later
Боль в спине, баллы по ВАШ Back pain, VAS	5,1/5,5 [4,2; 6]	3,9/4 [4; 4]	3,9/4 [2,5; 4,5]	1,7/2 [1; 2]	–	1,5/1,5 [0; 2,2]	2,2/2 [2; 2,8]
Боль в ноге, баллы по ВАШ Leg pain, VAS	7,2/8 [6; 8]	3/3 [2; 4]	6,5/7 [6; 7,5]	2,1/2 [2; 2]	–	1,2/0,5 [0; 2,2]	1,4/1 [1; 2]
Индекс Освестри Oswestry Disability Index	52,6/48,4 [44; 57,4]	–	48,2/43 [41; 55,5]	–	–	11,9/11,7 [2; 20,5]	23,3/21,5 [18; 25,5]
SF-36, физическое здоровье SF-36, physical health	31,7/32,8 [23,9; 38]	–	28,5/29,5 [25; 33,5]	–	–	53,2/55 [52,1; 56,1]	50,5/53 [45; 54,8]
SF-36, психическое здоровье SF-36, mental health	35/35,4 [30,7; 40]	–	26,9/28 [20,5; 32,5]	–	–	53,7/55 [53,1; 56,5]	50,9/52 [47,2; 54]

Таблица 4. Результаты оперативного лечения пациентов с болезнью смежного уровня после декомпрессии
Table 4. Results of surgical treatment of patients with adjacent level disease after decompression

Показатель Parameter	Первое вмешательство Primary surgery		Второе вмешательство Repeated surgery				
	до before	после after	до before	после after	в срок до 1 года up to 1 year	1–2 года after 1–2 years	более чем через 2 года more than 2 years later
Боль в спине, баллы по ВАШ Back pain, VAS	3,7/4 [1,5; 5,5]	1,8/2 [2; 2]	5/5 [4; 6]	3,4/3,5 [3; 4]	3,9/4 [4; 5]	3,5/3,5 [2,2; 4,8]	3,2/3 [1; 4]
Боль в ноге, баллы по ВАШ Leg pain, VAS	6,6/7 [6; 8]	2/2 [1; 2]	4/4 [3; 4,8]	2,4/2,5 [1,8; 3]	3,2/4 [2; 4]	2,5/2,5 [2,2; 2,8]	3/4 [0; 5]
Индекс Освестри Oswestry Disability Index	54,3/53 [43,5; 62]	–	45,2/43,5 [42; 47,4]	–	37,6/42 [34; 46]	32/32 [23; 41]	26,8/34 [12; 38]
SF-36, физическое здоровье SF-36, physical health	26,2/26,1 [22,5; 29,4]	–	37,2/37,5 [32,5; 40,8]	–	40/42 [38; 44,5]	42,7/42,7 [41,4; 44,1]	42,1/44,6 [30; 52]
SF-36, психическое здоровье SF-36, mental health	25,8/26,4 [22; 30,8]	–	36,4/36,5 [33,5; 38]	–	43,2/46 [36; 48,3]	44,2/44,2 [40,1; 48,3]	44,8/40,6 [36,2; 54,6]

кроме группы с продолженной дегенерацией смежного сегмента после стабилизирующего вмешательства ($p = 0,174$ и $p = 0,10$).

После первичного хирургического вмешательства 22 пациента (22,4 % от всех повторно оперированных, по 11 пациентов в группе F и группе D) обратились с клиническими проявлениями спондилоартроза поясничного отдела позвоночника. Данную ситуацию мы

отнесли к прогрессированию дегенеративного поражения. Если ранее выполнялась фиксация, вполне логично предположить развитие спондилоартроза на смежном с оперированным уровнем, что, вероятнее всего, обусловлено перегрузкой сегментов. У пациентов, которым фиксация не выполнялась, обязательно выполняли радиочастотную денервацию на оперированном уровне. Данный подход позволил получить

Таблица 5. Результат оперативного лечения у пациентов с болезнью смежного уровня после стабилизации

Table 5. Results of surgical treatment of patients with adjacent level disease after fixation

Показатель Parameter	Первое вмешательство Primary surgery		Второе вмешательство Repeated surgery				
	до before	после after	до before	после after	в срок до 1 года up to 1 year	1–2 года after 1–2 years	более чем через 2 года more than 2 years later
Боль в спине, баллы по ВАШ Back pain, VAS	6,5/6 [6; 8]	2,8/3 [2; 3]	4,6/4 [4; 6]	3,2/3,5 [2,8; 4]	4,5/4,5 [3,8; 5,2]	4,7/4 [3,5; 6]	4,8/6 [4,5; 6,2]
Боль в ноге, баллы по ВАШ Leg pain, VAS	6,2/6 [5; 8]	1,9/2 [1; 2,2]	5,2/5,5 [4; 7]	2/1,5 [1; 2,5]	3/3 [1,8; 4,2]	4/4 [3; 5]	3/3 [0; 6]
Индекс Освестри Oswestry Disability Index	54,4/53 [45; 64]	–	43,9/40 [35,8; 44,2]	–	34,5/37 [27,5; 44]	38,3/44 [32; 47]	34,5/38 [32; 40,5]
SF-36, физическое здоровье SF-36, physical health	28/26,6 [21,5; 35]	–	35,4/36,5 [30; 42,2]	–	31,5/31,5 [31,2; 31,8]	32,2/31 [27,5; 34,4]	34,7/33,8 [28,7; 39,8]
SF-36, психическое здоровье SF-36, mental health	27,7/29 [22; 33,5]	–	35,5/40,5 [26,8; 43]	–	42/37 [35,7; 45,7]	37,7/35 [32,2; 47,3]	45,4/45 [41,7; 48,8]

хороший эффект лечения. Изучая изменения фасеточных суставов в динамике, мы не нашли разницы в прогрессировании степени спондилоартроза до операции и в момент лечения в нашей клинике. Мы сравнили процент развития клинических проявлений спондилоартроза у пациентов после фиксации и без нее (значение $p = 0,17$). Результаты свидетельствуют об отсутствии значимой разницы и требуют необходимости проведения дополнительных исследований с большим объемом групп пациентов.

При сравнении показателей ИМТ в группах с первичными вмешательствами мы выяснили ряд интересных особенностей (рис. 7).

У пациентов с первичной фиксацией ИМТ составил 33,2/32,9 [28,8; 36,6] кг/м², что выше, чем у лиц с первично выполненной декомпрессией – 30,6/30,1 [26,8; 33,6] кг/м² ($p < 0,001$). Больные, обратившиеся на повторное оперативное лечение по поводу продолженной дегенерации прооперированного сегмента (D2), имели более высокий ИМТ – 32,3/32,9 [29,4; 35,9] кг/м² ($p = 0,12$) в сравнении с таковым у первичных пациентов. Аналогичная разница получается и для группы больных с поражением смежного сегмента (D1) 32,5/32,1 [28,2; 35,8] кг/м² ($p = 0,10$). Такая же картина изменения ИМТ наблюдается при первичной фиксации с развившейся после операции болезнью смежного сегмента 34,5/35,8 [31,1; 38,8] кг/м² ($p = 0,13$). Соответственно можно говорить, что более высокий ИМТ является предиктором развития продолженной дегенерации как ранее оперированного, так и смежного сегмента. Учитывая, что первичную фиксацию выполняли только у пациентов с нестабильностью по White и Panjabi бо-

лее 5 баллов [12], то можно предположить, что чаще клинические проявления нестабильности ПДС более активно развиваются у пациентов с высокой массой тела.

Варианты интраоперационных осложнений. При повторном вмешательстве нами отмечено 9 (9,1 %) случаев повреждения дурального мешка, что потребовало

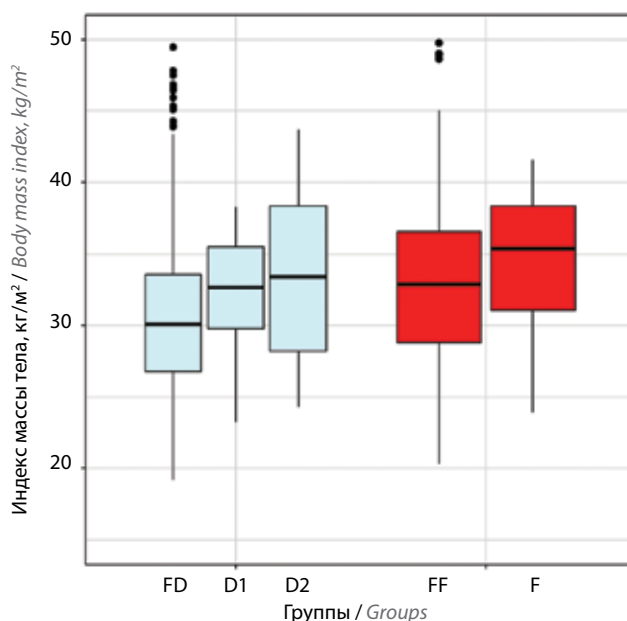


Рис. 7. Индекс массы тела у пациентов с первичными вмешательствами. FD – пациенты с первично выполненной декомпрессией; FF (first fixation) – с первично выполненной фиксацией; F, D1, D2 – соответствующие группы

Fig. 7. Body mass index in patients with primary interventions. FD – with primary decompression; FF – with primary fixation; F, D1, D2 – groups

интраоперационного ушивания и пластики собственной подкожной жировой клетчаткой и тахокомбом и в двух из этих случаев — наложения наружного люмбального дренажа. Этот объем был достаточен для предотвращения наружной ликвореи. Повторных вмешательств по поводу мальпозиций винтов после ревизионных вмешательств не было. Кроме этого, 2 пациента после повторного вмешательства обращались по поводу нейропатического болевого синдрома. Одному больному была установлена система хронической нейростимуляции. У второго, в связи с неэффективностью пробной нейростимуляции, сохранялся нейропатический болевой синдром, частично купируемый дополнительной хронической фармакотерапией.

ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению ряда авторов, основной причиной повторных операций по поводу дегенеративного поражения поясничного отдела позвоночника является рецидив грыжи диска, причем частота его возникновения колеблется от 5 до 15 % [27]. Мы постарались более детально определить тип поражения сегмента, дифференцировать ятрогенные причины, включая ранний рецидив грыжи или продолженную дегенерацию сегмента, а также разграничить повторную дегенерацию сегмента на оперированном уровне и патологию смежного уровня в виде сегментарной нестабильности или стеноза. Также в группу пациентов с патологией смежного сегмента включили тех, у кого эта ситуация привела к развитию фасеточного синдрома.

Повторное раннее вмешательство, которое выполнено в течение одного года после операции, мы априори расценивали как **недостаточно эффективное** для того, чтобы анализировать все причины без связи с течением дегенеративного процесса. Появление клинически значимой дегенеративной патологии на смежном уровне, которую мы объединили в нозологический синдром «патология смежного сегмента», было отмечено во всех группах. Это согласуется с результатами других авторов, которые описывают возможность развития этого синдрома после любого хирургического вмешательства [28–30]. Нельзя не согласиться с мнением ряда авторов, что необходимо разграничивать болезнь смежного сегмента, имеющую клинические проявления и процесс естественной дегенерации диска, который встречается до 41 % у людей без клинических проявлений, о чем свидетельствует работа G.A. Maragkos и соавт. [31]. Мы в своем исследовании выявили прогрессирование дегенеративной патологии у 59 пациентов, что составило 6,1 % от всех оперированных старшей возрастной группы. Это согласуется с данными литературы, которые приводят индекс реопераций от 6,8 до 9,8 % без достоверного различия между разными возрастными группами [32]. Следовательно, можно предположить отсутствие возрастных предикторов, изменяющих течение дегенеративной патоло-

гии. Однако данное утверждение, по нашему мнению, требует дальнейшего изучения. В то же время общее число пациентов, нуждающихся в повторном оперативном лечении, составило 98 (10,1 %) человек, что согласуется с данными других авторов [15, 28, 32]. Но следует обратить внимание, что мы включили в группу пациентов со спондилоартрозом. При оценке результатов оперативного вмешательства обращает на себя внимание достаточно частое обращение пациентов после операции с сохраняющимся болевым синдромом, который обусловлен фасеточным синдромом, выявленным у 22 (2,3 %) пациентов. Об этом свидетельствует также эффективность применения радиочастотной денервации у данной категории больных.

По нашим данным, отмечается значительное превалирование синдрома «патологии смежного уровня» в среднесрочный период наблюдения у лиц с повышенной массой тела после первичной фиксации. Высокий ИМТ является предиктором развития продолженной дегенерации как ранее оперированного, так и смежного сегментов. С учетом того, что стабилизации подвергались только сегменты с количественно проведенной оценкой нестабильности по White и Panjabi, можно выдвинуть предположение: клинические проявления нестабильности ПДС чаще развиваются у пациентов с более высокой массой тела. Схожие результаты получены G.A. Maragkos и соавт. [31], хотя другие источники утверждают об отсутствии достоверной разницы [10] при использовании малоинвазивных методик у больных разных возрастных групп. Таким образом, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

У всех оперированных первичное хирургическое лечение привело к регрессу основных клинических проявлений как в ближайший период после операции, так и после ревизионного вмешательства. При сравнении результатов лечения нашей когорты пациентов с данными литературы [33, 34] мы не выявили значимых отличий, в том числе и в отношении разных возрастных групп [35, 36]. В то же время ряд авторов указывает на значительное увеличение частоты хирургических осложнений у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с более молодыми больными [9, 32, 36]. В нашем исследовании мы не оценивали общий объем всех осложнений, акцентируя внимание только на причинах, вызывающих необходимость повторного хирургического лечения.

В первый год после операции причины необходимости повторных вмешательств связаны с «недостаточно эффективным первичным хирургическим вмешательством», которые мы констатировали у 39 (4 %) пациентов. Наиболее часто это ранние рецидивы грыж дисков — у 15 (1,6 %) и развившаяся нестабильность — у 8 (0,8 %), что подтверждается результатами исследований других авторов [32, 36, 37]. Достаточно часто приходилось прибегать к повторному оперативному лечению и по причине эпидуральных гематом —

у 4 (0,4 %) пациентов. Для развития данного осложнения пожилой возраст является доказанным фактором риска [38, 39].

Мы изучили результаты лечения пациентов с прогрессирующим дегенеративного процесса в уже оперированном сегменте (с ранее выполненной декомпрессией) и больных с патологией смежного уровня. При сравнении групп больных с первичной декомпрессией и первично выполненной стабилизацией в раннем периоде статистически значимых различий по результатам лечения не выявлено. Однако у лиц с первичной декомпрессией с течением времени отмечается уменьшение симптоматических проявлений. При этом динамика эффективности лечения у пациентов, оперированных первично с использованием металлоконструкции, демонстрирует нарастание частоты поражения смежного сегмента в сроки наблюдения 3–4 года. После операции с установкой металлоконструкции 2,7 % больным потребовалось повторное оперативное лечение по поводу патологии смежного сегмента. Это позволяет констатировать тенденцию к нарастанию числа пациентов с патологией смежного уровня при применении стабилизации.

ВЫВОДЫ

1. Основной причиной повторных вмешательств у пациентов старшей возрастной группы является прогрессирующее дегенеративной патологии как на уже оперированном, так и на смежных сегментах (60,2 % ревизионных вмешательств, из них 46,9 % – на смежном уровне).

2. Повторное оперативное лечение больных старшей возрастной группы в раннем периоде (до одного года) чаще всего обусловлено недостаточно эффективным первичным хирургическим вмешательством с преобладанием раннего рецидива грыжи диска (1,6 % пациентов от всего количества первично оперированных).
3. В отдаленном периоде (более 3 лет) причина повторного оперативного лечения чаще обусловлена развитием болезни смежного сегмента, причем у пациентов с первично выполненной ригидной фиксацией количество операций прогрессивно увеличивается с течением времени.
4. Высокий ИМТ является предиктором развития нестабильности позвоночного двигательного сегмента и продолженной дегенерации как уже оперированного, так и смежного уровней в отдаленном периоде наблюдения.

Ограничения. Основным ограничением следует признать невозможность полноценной оценки результатов лечения пациентов данного возраста в долгосрочной перспективе, в том числе и по причине продолжительности их жизни. Вторым ограничением является моноцентровой характер исследования; нельзя исключать выполнение ревизионных вмешательств в других клиниках. Также мы не учитывали пациентов с нейропатическим болевым синдромом. Это накладывает определенные ограничения на достоверную оценку результатов и позволяет отражать только эффективность лечения больных в рамках одной клиники.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ravindra V.M., Senglaub S.S., Rattani A. et al. Shrive Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume. *Global Spine J* 2018 Dec;8(8):784–94. DOI: 10.1177/2192568218770769.
2. Fehlings M.G., Tetreault L., Nater A. et al. The aging of the global population: the changing epidemiology of disease and spinal disorders. *Neurosurgery* 2015;77(Suppl 4):S1–5. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000953.
3. Peake C.M. Low back pain in adults. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*. 2019 Sep 2;12:643–9. DOI: 10.1177/1755738019869374.
4. Lurie J., Tomkins-Lane C. Management of lumbar spinal stenosis. *BMJ* 2016 Jan 4;352:h6234. DOI: 10.1136/bmj.h6234.
5. Гринь А.А., Никитин А.С., Юсупов С.Р. Хирургическая тактика лечения стеноза позвоночного канала на поясничном уровне у пациентов пожилого и старческого возраста. *Нейрохирургия* 2020;22(1):93–102. [Grin A.A., Nikitin A.S., Yusupov S.R. Surgical treatment of spinal canal stenosis at the lumbar level in the elderly and senile patients. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(1):93–102. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-1-93-102.
6. Saleh A., Thirukumaran C., Mesfin A., Molinari R.W. Complications and readmission after lumbar spine surgery in elderly patients: an analysis of 2,320 patients. *Spine J* 2017;17(8):1106–12. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.03.019.
7. Deyo R.A., Hickam D., Duckart J.P., Piedra M. Complications after surgery for lumbar stenosis in a veteran population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(19):1695–702. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31829f65c1.
8. Manson N., Hubbe U., Pereira P. et al. Are the Outcomes of Minimally Invasive Transforaminal/Posterior Lumbar Fusion Influenced by the Patient's Age or BMI? *Clin Spine Surg* 2020 Aug;33(7):284–91. DOI: 10.1097/BSD.0000000000001019.
9. Cassinelli E.H., Eubanks J., Vogt M. et al. Risk Factors for the Development of Perioperative Complications in Elderly Patients Undergoing Lumbar Decompression and Arthrodesis for Spinal Stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007 Jan 15;32(2):230–5. DOI: 10.1097/01.brs.0000251918.19508.b3.
10. Murphy M.E., Gilder H., Maloney P.R. et al. Lumbar decompression in the elderly: increased age as a risk factor for complications and nonhome discharge. *J Neurosurg Spine* 2017 Mar;26(3):353–62. DOI: 10.3171/2016.8.spine.16616.
11. Крутько А.В., Евсюков А.В. Пункционное хирургическое лечение болевых синдромов, обусловленных

- дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Новосибирск, 2011. С. 11. [Krut'ko A.V., Evsyukov A.V. Puncture surgical treatment of pain syndromes caused by degenerative-dystrophic diseases of the spine. Novosibirsk, 2011. P. 11. (In Russ.)].
12. Kreiner D.S., Shaffer W.O., Baisden J.L. et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). *Spine J* 2013;13:734–43. DOI: 10.1016/j.spinee.2012.11.059.
 13. White A.A. *Clinical Biomechanics of the Spine*. Ed. by A.A. White, M.M. Panjabi. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1990.
 14. Sengupta D.K., Herkowitz H.N. Lumbar spinal stenosis. Treatment strategies and indications for surgery. *Orthop Clin North Am* 2003;34:281–95. DOI: 10.1016/s0030-5898(02)00069-x.
 15. Palmer S., Turner R., Palmer R. Bilateral decompressive surgery in lumbar spinal stenosis associated with spondylolisthesis: unilateral approach and use of a microscope and tubular retractor system. *Neurosurg Focus* 2002;13(1):1–6. DOI: 10.3171/foc.2002.13.1.5.
 16. Халепа Р.В., Климов В.С., Рзаев Д.А. и др. Хирургическое лечение пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным центральным стенозом позвоночного канала на поясничном уровне. *Хирургия позвоночника* 2018;15(3):73–84. [Khalepa R.V., Klimov V.S., Rzaev J.A. et al. Surgical treatment of elderly and senile patients with degenerative central lumbar spinal stenosis. *Hirurgia Pozvonochnika = Spine Surgery* 2018;15(3):73–84. (In Russ.)]. DOI: 10.14531/ss2018.3.73-84.
 17. Климов В.С., Халепа Р.В., Василенко И.И. и др. Результаты дифференцированного хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с латеральным стенозом позвоночного канала на поясничном уровне. *Хирургия позвоночника* 2017;14(4):76–84. [Klimov V.S., Khalepa R.V., Vasilenko I.I. et al. Results of differentiated surgical treatment of elderly and senile patients with lateral lumbar spinal canal stenosis. *Hirurgia Pozvonochnika = Spine Surgery* 2017;14(4):76–84. (In Russ.)]. DOI: 10.14531/ss2017.4.76-84.
 18. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
 19. Weishaupt D., Zanetti M., Boos N., Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol* 1999;28(4):215–9. DOI: 10.1007/s002560050503.
 20. Pfirrmann C.W., Metzendorf A., Zanetti M. et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(17):1873–8. DOI: 10.1097/00007632-200109010-00011.
 21. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S. et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988;166(1):193–9. DOI: 10.1148/radiology.166.1.3336678.
 22. Rao G., Brodke D.S., Rondina M. et al. Inter- and intraobserver reliability of computed tomography in assessment of thoracic pedicle screw placement. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(22):2527–30. DOI: 10.1097/01.BRS.0000092341.56793.F1.
 23. Tan G.H., Goss B.G., Thorpe P.J., Williams R.P. CT-based classification of long spinal allograft fusion. *Eur Spine J* 2007 Nov;16(11):1875–81. DOI: 10.1007/s00586-007-0376-0.
 24. Core Team R. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2019. Available at: <https://www.R-project.org/>.
 25. Drazin D., Ugiliweneza B., Al-Khouja L. et al. Treatment of Recurrent Disc Herniation: A Systematic Review. *Cureus* 2016;8(5):e622. DOI: 10.7759/cureus.622.
 26. Shepard N., Cho W. Recurrent Lumbar Disc Herniation: A Review. *Global Spine J* 2019 Apr;9(2):202–9. DOI: 10.1177/2192568217745063.
 27. Tanavalee C., Limthongkul W., Yingsakmongkol W. et al. A comparison between repeat discectomy *versus* fusion for the treatment of recurrent lumbar disc herniation: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2019;66:202–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.05.004.
 28. Radcliff K.E., Kepler C.K., Jakoi A. et al. Adjacent segment disease in the lumbar spine following different treatment interventions. *Spine J* 2013;13(10):1339–49. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.03.020.
 29. Trivedi N.N., Wilson S.M., Puchi L.A., Lebl D.R. Evidence-Based Analysis of Adjacent Segment Degeneration and Disease After LIF: A Narrative Review. *Global Spine J* 2018;8(1):95–102. DOI: 10.1177/2192568217734876.
 30. Elfering A., Semmer N., Birkhofer D. et al. Risk factors for lumbar disc degeneration: a 5-year prospective MRI study in asymptomatic individuals. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:125–34. DOI: 10.1097/00007632-200201150-00002.
 31. Maragkos G.A., Motiei-Langroudi R., Filippidis A.S. et al. Factors Predictive of Adjacent Segment Disease After Lumbar Spinal Fusion. *World Neurosurg* 2020;133:e690–4. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.09.112.
 32. Cloyd J.M., Acosta F.L., Ames C.P. Complications and Outcomes of Lumbar Spine Surgery in Elderly People: A Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(7):1318–27. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01771.x.
 33. Slätis P., Malmivaara A., Heliövaara M. et al. Long-term results of surgery for lumbar spinal stenosis: a randomised controlled trial. *Eur Spine J* 2011;20:1174–81. DOI: 10.1007/s00586-010-1652-y.
 34. Weinstein J.N., Tosteson T.D., Lurie J.D. et al. Surgical *versus* nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis four-year results of the Spine Patient Outcomes Research Trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:1329–38. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e0f04d.
 35. Nie H., Jiang D., Ou Y. et al. Efficacy and safety of surgery for lumbar disc herniation in patients aged 80 and older. *Turk Neurosurg* 2011;21(2):172–6. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.3869-10.0.
 36. Aleem I.S., Rampersaud Y.R. Elderly Patients Have Similar Outcomes Compared to Younger Patients After Minimally Invasive Surgery for Spinal Stenosis. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(6):1824–30. DOI: 10.1007/s11999-013-3411-y.
 37. Quah C., Syme G., Swamy G. et al. Obesity and recurrent intervertebral disc prolapse after lumbar microdiscectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2014;96(2):140–3. DOI: 10.1308/003588414X13814021676873.
 38. Aono H., Ohwada T., Hosono N. et al. Incidence of postoperative symptomatic epidural hematoma in spinal decompression surgery. *J Neurosurg Spine* 2011;15(2):202–5. DOI: 10.1308/003588414X13814021676873.
 39. Awad J.N., Kebaish K.M., Donigan J. et al. Analysis of the risk factors for the development of post-operative spinal epidural haematoma. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87-B(9):1248–52. DOI: 10.1302/0301-620X.87B9.16518.

Вклад авторов

В.С. Климов: идея и основная редакция статьи;
А.В. Евсюков: написание и основная редакция статьи;
Р.В. Халепа: общие данные о пациентах;
С.О. Рябых, С.П. Маркин, И.И. Василенко: научное редактирование;
Е.В. Амелина: статистическая обработка материала и редакция.

Authors' contributions

V.S. Klimov: idea and main edition of the article;
A.V. Evsyukov: article writing and preparing of the main edition of the article;
R.V. Khalepa: patients' data;
S.O. Ryabykh, S.P. Markin, I.I. Vasilenko: scientific editing;
E.V. Amelina: statistical analysis and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Климов / V.S. Klimov: <https://orcid.org/0000-0002-9096-7594>
А.В. Евсюков / A.V. Evsyukov: <https://orcid.org/0000-0001-8583-0270>
Р.В. Халепа / R.V. Khalepa: <https://orcid.org/0000-0001-8583-0270>
С.О. Рябых / S.O. Ryabykh: <https://orcid.org/0000-0002-8293-0521>
С.П. Маркин / S.P. Markin: <https://orcid.org/0000-0001-8583-0270>
И.И. Василенко / I.I. Vasilenko: <https://orcid.org/0000-0002-4781-3848>
Е.В. Амелина / E.V. Amelina: <https://orcid.org/0000-0001-7537-3846>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета Федерального центра нейрохирургии (Новосибирск). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Center of Neurosurgery. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-62-73



КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВОВЛЕЧЕННОСТИ ПИРАМИДНОГО ТРАКТА ПРИ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЯХ

А.Ю. Ермолаев, Л.Я. Кравец, Е.А. Клюев, К.С. Яшин, Е.В. Лобанова, И.А. Медяник

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603155
 Нижний Новгород, ул. Минина, 34;

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России; Россия, 603126
 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1

Контакты: Антон Юрьевич Ермолаев anton_ermolaeff@mail.ru

Цель исследования – разработать метод количественной оценки степени вовлеченности пирамидного тракта при злокачественных внутримозговых опухолях.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 62 пациента, которые перенесли хирургическое вмешательство в университетской клинике Приволжского исследовательского медицинского университета в 2017–2019 гг.: 16 – с метастазами, 29 – с контрастируемыми при магнитно-резонансной томографии (МРТ) глиомами III–IV степени злокачественности и 17 – с неконтрастируемыми глиомами II–III степени злокачественности. Протокол ведения пациентов включал предоперационную DTI-трактографию; интраоперационный нейромониторинг моторной функции с фиксацией минимальной силы тока прямой электростимуляции при получении моторного ответа; пред- и послеоперационную оценку двигательной функции в соответствии со шкалой MRC. Индекс вовлеченности тракта (ИВТ) рассчитывали посредством программной обработки данных предоперационных МРТ и МРТ-трактографии как отношение периметра части тракта, «погруженного» в патологический МРТ-сигнал, к площади его поперечного сечения.

Результаты. Значения ИВТ от 0 до 1,75 были взаимосвязаны со степенью дооперационного пареза: большему значению ИВТ пирамидного тракта соответствовала большая выраженность пареза по MRC ($p < 0,001$, $n = 62$). Анализ значений ИВТ и результатов интраоперационной электростимуляции показал, что риск контакта с трактом возрастает при увеличении ИВТ ($B_0 = -1,6$; $B_i = 6,61$; $\chi^2 = 30,53$; $n = 62$, $p < 0,001$). Прогностическое значение ИВТ ниже при повторном хирургическом вмешательстве и лучевой терапии в анамнезе.

Выводы. Построение двухмерной модели взаимодействия опухоли и тракта с количественным выражением степени его вовлеченности (ИВТ) может быть использовано как дополнительный источник объективной информации при планировании первичного хирургического лечения у пациентов с внутримозговыми опухолями.

Ключевые слова: опухоли мозга, опухоли пирамидного тракта, DTI-трактография, интраоперационный нейрорфизиологический мониторинг, прямая электростимуляция

Для цитирования: Ермолаев А.Ю., Кравец Л.Я., Клюев Е.А. и др. Количественная оценка степени вовлеченности пирамидного тракта при внутримозговых опухолях. Нейрохирургия 2021;23(1):62–73. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-62-73.

The quantitative evaluation of cortico-spinal tract involvement in malignant intracerebral tumors

A. Yu. Ermolaev, L. Ya. Kravets, E. A. Klyuev, K. S. Yashin, E. V. Lobanova, I. A. Medyanik

Privolzhsky Research Medical University; 34 Minina St., Nizhny Novgorod 603155, Russia;

Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia

Contacts: Anton Yurievich Ermolaev anton_ermolaeff@mail.ru

The aim of the study was development of the method for preoperative quantitative evaluation of pyramidal tract and tumor relationship in malignant intracerebral tumors.

Materials and methods. The retrospective analysis of 62 patients underwent surgery at the Department of Neurosurgery of Privolzhsky Research Medical University in 2017–2019, was performed. The patients were divide in 3 groups: metastatic brain tumor ($n = 16$); contrast-enhanced gliomas (grade III–IV); contrast-nonenhanced gliomas

(grade II–III). The following protocol was implemented for all patients: preoperative DTI-tractography; intraoperative direct subcortical electrical stimulation with fixation of the minimum current intensity at receiving the motor response; pre- and postoperative motor function assessment using MRC-scale. Tract Involvement Index (TII) based on the ratio of the perimeter of the part of the tract involvement in pathological MRI-signal to its cross-section area was calculated using image processing of preoperative MRI and MRI-tractography data.

Results. The association between TII values (from 0 to 1.75) and the severity of pre-operative paresis was demonstrated. We have discovered that the greater value of the pyramidal TII was corresponded to the greater severity of the paresis in MRC ($p < 0.001$, $n = 62$). The analysis of TII values and intraoperative motor direct subcortical mapping results showed an increase in risk of contact with a tract at higher TII value ($B_0 = -1.6$; $B_i = 6.61$; $\chi^2 = 30.53$; $n = 62$, $p < 0.001$). The TII demonstrates better prognostic value in patients without radiation therapy in anamnesis.

Conclusions. The method for preoperative quantitative evaluation of pyramidal tract and tumor relationship using TII calculation can provide additional information for planning surgical treatment in patients with intracerebral tumors without radiation treatment in the history.

Key words: brain tumors, motor areas tumor surgery, diffusion tensor tractography, intraoperative neurophysiological monitoring, direct electrical stimulation

For citation: Ermolaev A.Yu., Kravets L.Ya., Klyuev E.A. et al. The quantitative evaluation of cortico-spinal tract involvement in malignant intracerebral tumors *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):62–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-62-73.

ВВЕДЕНИЕ

Планирование удаления внутримозговой опухоли предполагает оценку ее взаимоотношений с функциональными зонами и трактами. Воздействие опухоли на функциональный тракт на основании предоперационной магнитно-резонансной (МРТ) трактографии квалифицируется как смещение, отек, инфильтрация или деструкция [1–4]. Предложен ряд алгоритмов для оценки степени поражения тракта путем анализа данных фракционной анизотропии и коэффициента диффузии [1–3, 5]. Показатель фракционной анизотропии характеризует направленное движение молекул воды внутри волокон проводящих путей, ограниченное в поперечном направлении миелиновой оболочкой. Показатель тем выше, чем более строго направлено движение молекул по основному ходу тракта (тракт сохранен), и тем ниже, чем сильнее диффузия молекул в перпендикулярном основному ходу направлении (тракт разрушен) [4]. Коэффициент диффузии характеризует общую диффузионную способность интересующей зоны и снижается при патологических состояниях.

Практическое значение МРТ-трактографии состоит в построении оптимальной траектории хирургического доступа и уточнения объема опухоли, подлежащего удалению, что рассмотрено в ряде отечественных и зарубежных работ [1, 67]. Но несмотря на фактически уже рутинное использование МРТ-трактографии, ее результаты носят достаточно условный характер: с одной стороны, они повышают осведомленность хирурга об опасной близости тракта к опухоли, с другой – базируются на субъективной визуальной оценке, не позволяя детально определить технику удаления опухоли вблизи тракта [7, 8]. Кроме того, визуализация трактов белого вещества ассоциирована с высокой вариабельностью получаемых моделей и зависит от квалификации и опыта эксперта, проводящего постобра-

ботку, от технических характеристик томографа и его настроек [7, 9].

Из этого вытекает и отсутствие унифицированных критериев оценки взаимоотношений опухоли и тракта, которые были бы приняты как нейрохирургами, так и нейрорадиологами.

Попытки перехода от качественной оценки поражения трактов к количественной содержатся в публикациях Р. Celticki и соавт. [3], В. Гао и соавт. [5]. В исследовании В. Гао и соавт. для оценки степени поражения тракта по данным диффузионно-тензорной (ДТ) трактографии на примере 45 пациентов с глиомами II–IV степени злокачественности было предложено использовать соотношение величины фракционной анизотропии (ФА) и плотности волокон кортикоспинального тракта в пораженном полушарии к тем же характеристикам в здоровом полушарии. Полученные данные статически значимо были связаны со степенью нарушения функции [5].

Другой количественный способ оценки поражения тракта также основан на ряде соотношений показателей ФА, но является вероятностным, т. е. заключается в использовании математического алгоритма, включающего многократное моделирование функционального тракта из различных областей интереса [3]. Вычислялся искомый индекс (I) путем деления ФА сегмента на ФА целого тракта для пораженного и здорового полушария (с целью сравнения). Показатель снижался в инфильтрированных и разрушенных волокнах, что было ассоциировано с нарушением функции.

Основные сложности возникают при дифференциации таких типов вовлечения тракта, как инфильтрация, отек, а в некоторых случаях и разрушение [1, 3]. Так как критерии трактовки смещения, инфильтрации и разрушения тракта существенно различаются в разных публикациях, актуальна разработка количественного унифицированного способа оценки степени его поражения [3].

Цель исследования – разработать метод количественной оценки степени вовлечения пирамидного тракта при злокачественных внутримозговых опухолях на основании ДТ-трактографии с применением новых критериев, а также создать и апробировать программу для частичной автоматизации расчетов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 62 пациента (35 мужчин и 27 женщин) с супратенториальными внутримозговыми опухолями, которые были оперированы в университетской клинике Приволжского исследовательского медицинского университета: 16 – с церебральными метастазами (4 с меланомой и 12 с карциномами), 29 – с диффузными глиомами, накапливающими контраст на МРТ (25 с глиобластомой и 4 с глиомами III степени злокачественности), 17 – с диффузными глиомами II–III степени, не накапливающими или незначительно накапливающими контрастный препарат на МРТ (12 – с II и 5 – с III) (табл. 1). Повторными были операции у 14 (22,6 %) из 62 пациентов, среди них 10 прошли курс лучевой терапии (30 сеансов по 2 Гр), 3 – гипофракционирование (5 сеансов по 5,5 Гр) и 1 – радиохирургическое лечение (18 Гр).

Протокол исследования включал предоперационную ДТ-трактографию, интраоперационный нейромониторинг моторной функции с фиксацией минимальной силы тока прямой электростимуляции при получении моторного ответа, пред- и послеоперационную оценку двигательной функции в соответствии со шкалой MRC по 12 мышечным группам во всех конечностях (от 1 до 5 баллов), что дает более объективную картину двигательной дисфункции [10].

В рамках исследования МРТ и ДТ-трактографию проводящих путей белого вещества головного проводили на томографе Essenza (1,5 Тл) (Siemens, Германия). Получали анатомические срезы головного мозга и диффузионно-тензорные карты, корегистрированные в одной системе координат. При наличии признаков перифокального отека перед выполнением трактографии проводили противоотечную терапию кортикостероидами в течение нескольких дней.

Для сканирования использовали головную 8-канальную приемную радиочастотную катушку. При наличии показаний производилось внутривенное введение препарата магневист в дозе 0,2 мл/кг для контрастного усиления изображений. Структурная МРТ включает в себя последовательности T1, T2, FLAIR, проводится в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях для определения характера и объема патологического очага, а также последовательность 3D MPR iso для последующей реконструкции и корегистрации трактов и функциональных зон. Для импульсной последовательности 3d MPR iso устанавливали следующие параметры: количество срезов 160, размер матрицы (в направлении

фазово-кодирующего градиента и в направлении частотно-кодирующего) 256×256 точек, толщина среза 1,0 мм, TR (time of repetition, время повторения) – 2160,0 мс, TE (time of echo, время эхо) – 5,6 мс, TI (time of inversion, время инверсии) – 1,5 мс, FOV (field of view, поле обзора) – 256×256 мм, NEX (number of excitation, количество повторений сборов данных) – 1, общее время сканирования – 4 мин 36 с.

Диффузионно-тензорное исследование проводили с использованием однокадровой эхопланарной последовательности при TR 4036 мс, TE 107 мс, FOV 256×256 мм, толщине среза 5,0 мм, NEX 4, количестве направлений диффузии 20, b-факторе 0; $1000 \text{ мм}^2/\text{с}$. Общее время сканирования – 6 мин 36 с.

На следующем этапе выполняли моделирование пирамидного и ассоциативных трактов в программе NordicBrainEx 2.2.0 (Норвегия) детерминированным алгоритмом, используя следующие пороговые параметры реконструкции: ФА 0,15, угол между волокнами 40 градусов, длина волокон 20 мм. Модели моторных и ассоциативных (аркуатного, косоугольного) трактов загружались в нейронавигационную станцию.

Оперативное вмешательство осуществляли с применением стандартных техник доступа удаления опухолей головного мозга. Нейрофизиологический мониторинг (на аппарате ISIS IOM фирмы INOMED) выполняли с применением техники динамической прямой стимуляции: в начале стимуляции сила тока устанавливалась в соответствии с ожидаемой близостью тракта (до 25 мА), после чего производилось уменьшение силы тока до исчезновения моторного ответа. В протоколе операции отражали минимальную силу тока, при которой были получены моторные ответы, на основании чего определяли расстояние до пирамидного тракта: $1 \text{ мм} \approx 1 \text{ мА}$. Корреляция между силой электростимула и глубиной его проникновения не является строго линейной, но данный способ количественной оценки дистанции до тракта является наиболее актуальным на сегодняшний день [11].

Контрольная МРТ с контрастным усилением в раннем послеоперационном периоде проведена 43 пациентам, результаты стандартных расчетов радикальности резекции представлены в табл. 1.

Статистический анализ осуществляли с применением программы Statistica 6,1. Сравнение групп производили методами Краскела–Уоллиса. Индекс вовлеченности тракта (ИВТ) сопоставляли со степенью нарушения функции (пареза) методом регрессионного анализа и с интраоперационными данными (прямой субкортикальной стимуляцией) методом логистической регрессии с применением перестановочных тестов. Наклон кривых зависимости пареза от ИВТ в разных группах рассчитывали путем ковариационного анализа (ANCOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Глиомы, не накапливающие контрастный препарат (n = 17) Contrast-free gliomas (n = 17)	Глиомы с накоплением контрастного препарата (n = 29) Contrast-accumulating gliomas (n = 29)	Церебральные метастазы (n = 16) Cerebral metastases (n = 16)
Гистологический подтип Histological subtype	Grade II – 12 Grade III – 5	Grade IV – 25 Grade III – 4	Карцинома – 12 Carcinoma – 12 Меланома – 4 Melanoma – 4
Пол: Gender:			
мужчины male	8	18	10
женщины fem.	9	11	6
Возраст, Ме [25 %; 75 %], лет Age, Me [25 %; 75 %], years	38,8 [41,6; 45,8]	54,1 [44,6; 62]	55 [45; 64,1]
Число пациентов с оценкой пареза по шкале MRC, абс.: Paresis in MRC scale patients, abs.:			
60	12	6	5
54–59	3	11	5
45–52	2	12	6
Лучевая терапия в анамнезе, абс. Radiotherapy, abs.	1	9	4
Объем контрастируемой части опухоли при МРТ, Ме [25 %; 75 %], см ³ Contrast-enhancing area, volume, Me [25 %; 75 %], cm ³	0	35,8 [39,4]	7,9 [5,5; 13,7]
Объем зоны патологического T2-сигнала по МРТ, Ме [25 %; 75 %], см ³ Pathological T2 MRI-signal area, volume, Me [25 %; 75 %], cm ³	37,5 [16,7; 74,6]	109 [63,4; 147]	101,9 [61; 138,2]
Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, минимальная сила тока: Intraoperative neurophysiological monitoring, minimum intensity level:			
<15 мА	5	20	10
>15 мА	12	9	7
Динамика функции на момент выписки: Dynamics of the function:			
положительная positive	1	12	5
без динамики non-dynamic	13	12	7
отрицательная negative	3	5	4
Радикальность по МРТ, Ме [25 %; 75 %] MRI-radicality, Me [25 %; 75 %]	0,83 [0,3; 0,9] (n = 12)	0,98 [0,88; 0,99] (n = 20)	1 [0,99; 1] (n = 11)

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note. MRI – magnetic resonance imaging.

Нами предложен ИВТ, расчет которого производится в оригинальной компьютерной программе на базе платформы MATLAB, куда загружаются корегистрированные в одной системе координат структурные серошкальные срезы МРТ и модели функциональных трактов в формате BMP. Цифровая обработка проводится на основании соотношения патологического

МРТ-сигнала от опухоли и модели функционального тракта. Формула расчета ИВТ основывается на следующих показателях: площадь модели функционального тракта на аксиальном срезе МРТ (S) и периметра его части, погруженной в патологический МРТ-сигнал (L). В случаях, когда тракт не визуализируется внутри патологического МРТ-сигнала, периметру фигуры

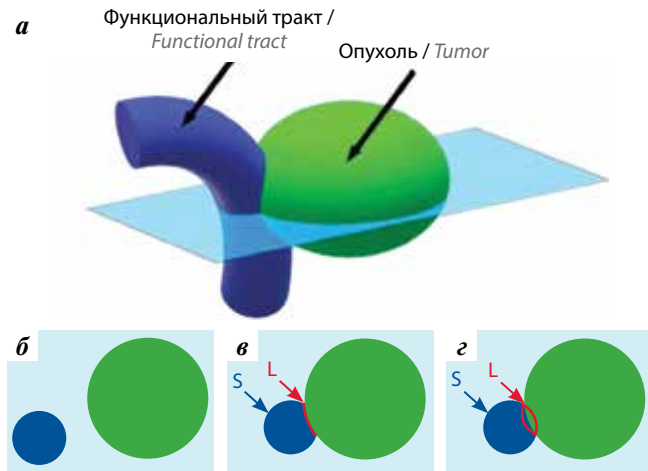


Рис. 1. Графическое представление вариантов взаимоотношения опухоли и функционального тракта. а – трехмерное; б–г – на аксиальном срезе. Зеленым цветом обозначена опухоль, синим – функциональный тракт (S), красным – периметр «погруженной» в опухоль части тракта (L)

Fig. 1. Graphic representation of relationship variants between the tumor and the functional tract. а – three-dimensional; б–г – на аксиальном срезе. The tumor is marked with green color, the functional tract (S) is marked with blue, and the perimeter of the part of the tract “immersed” in the tumor (L) is marked with red

наложения соответствует линия их соприкосновения (рис. 1, в). ИВТ рассчитывается по формуле: $ИВТ = L/S$ (рис. 1).

Методику вычисления ИВТ иллюстрирует следующий пример.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент 39 лет. По данным МРТ головного мозга выявлена опухоль в прецентральной и надкраевой извилинах, активно неравномерно накапливающая контрастный препарат (рис. 2, а, г). Клиническая картина включала общемозговую симптоматику и афатические нарушения.

Последовательность расчета ИВТ была следующей.

На основании ДТ-трактографии в программе Nordic-BrainEx производилось компьютерное моделирование пирамидного тракта и его корегистрация со структурными срезами МРТ в режиме T1, полученные изображения экспортировали в формате BMP.

Из 160 срезов были выбраны 11, на которых пирамидный тракт «контактировал» с опухолью, которые были загружены в компьютерную программу для расчета ИВТ (рис. 3, а), затем мы выделили цветовую зону,

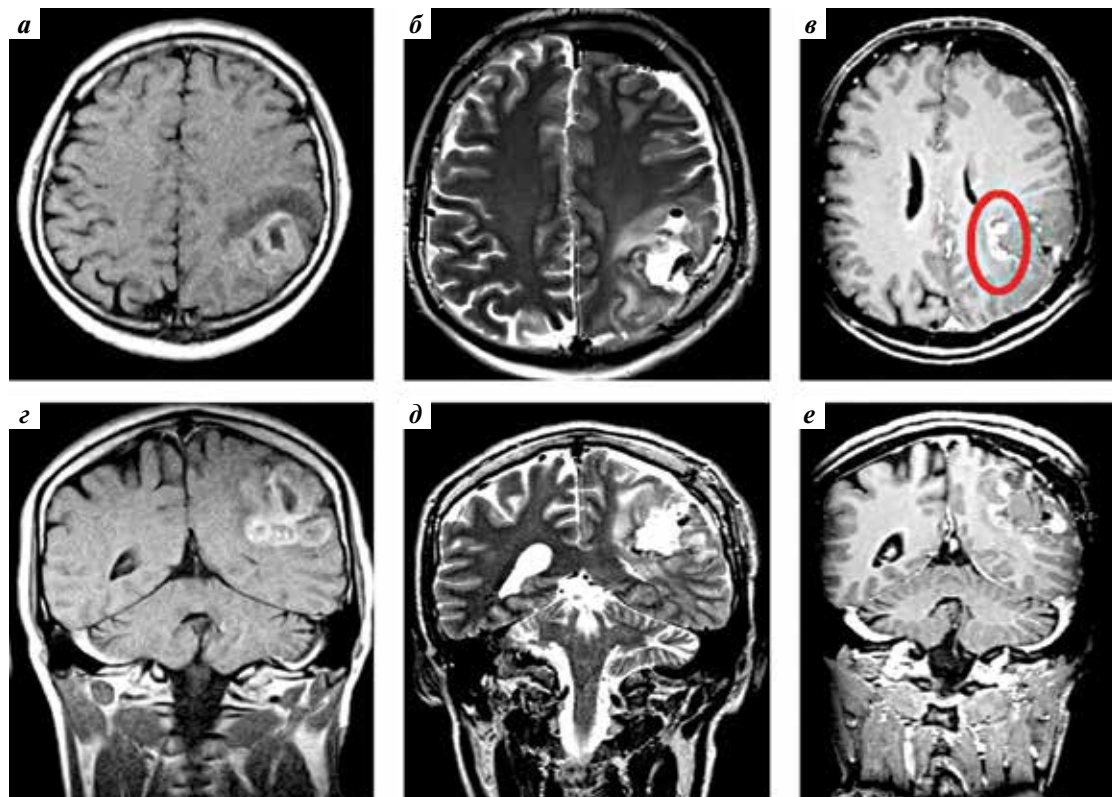


Рис. 2. Клинический пример 1. Магнитно-резонансная томография: а, г – с контрастным усилением до операции (T1-взвешенная последовательность, аксиальный (а) и коронарный (г) срезы); б, д – после операции (T2-взвешенная последовательность, аксиальный (б) и коронарный (д) срезы); в, е – с контрастным усилением после операции (T1-взвешенная последовательность, аксиальный (в) и коронарный (е) срезы). Красным цветом выделена зона накопления контрастного препарата

Fig. 2. Clinical case 1. Magnetic resonance imaging: а, г – before surgery, contrast-enhancement (T1-weighted, axial (а) and coronal (г) slices); б, д – after surgery (T2-weighted, axial (б) and coronal (д) slices); в, е – after surgery, contrast-enhancement (T1-weighted, axial (в) and coronal (е) slices). Red area indicates the zone of contrast accumulation



Рис. 3. Интерфейс программы для определения индекса вовлеченности тракта: а – главное меню программы, выбор интересующих срезов магнитно-резонансной томографии (30–41), выбор среза для выделения образца зоны патологического сигнала; б – выделение зоны патологического сигнала инструментом «прямоугольник»

Fig. 3. Interface of the program for tract involvement index calculation: а – main menu of the program, relevant magnetic resonance imaging slices (30–41) selecting, choosing the slice for selecting the pathological signal area; б – selecting the pathological signal area with the “rectangle” tool

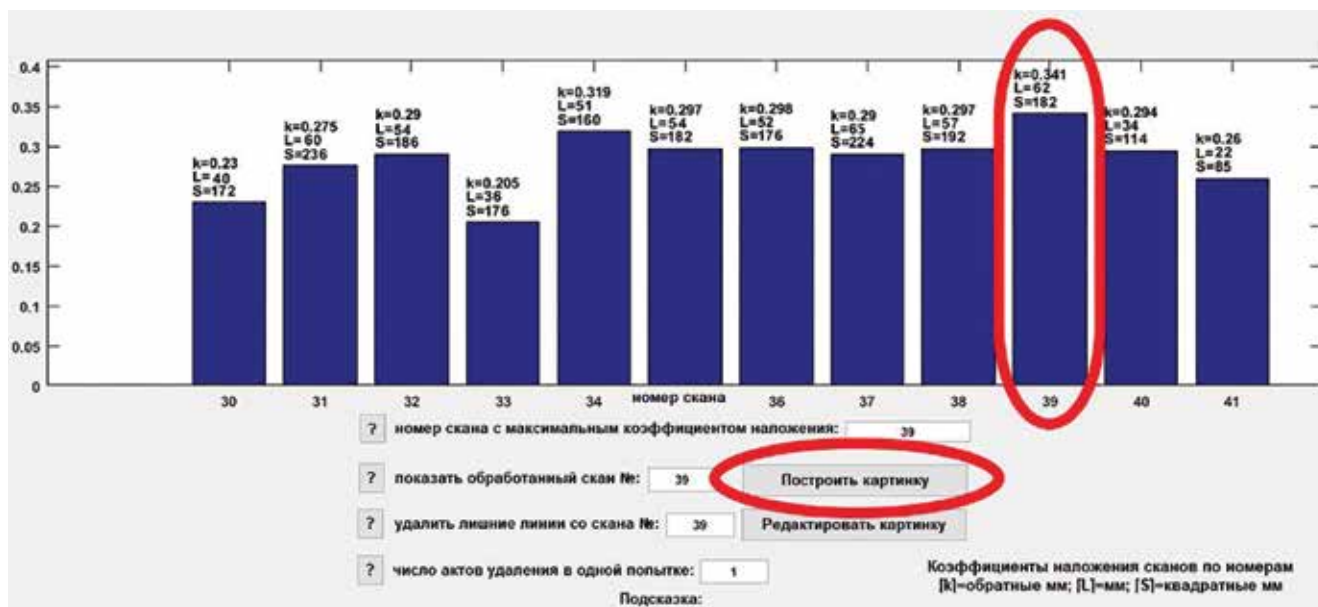


Рис. 4. Интерфейс программы для определения индекса вовлеченности тракта. Диаграмма полученных значений индекса для каждого из 11 загруженных срезов магнитно-резонансной томографии

Fig. 4. Interface of the program for tract involvement index estimation. Diagram demonstrates received index values for each of the 11 loaded magnetic resonance imaging slices

соответствующую патологическому МРТ-сигналу опухоли (рис. 3, б).

Из всех загруженных срезов выбран один – №39 – с наибольшим значением ИВТ, составившим 0,34 (рис. 4),

после чего проведена его проверка в диалоговом окне графического представления результата (рис. 5).

Во время операции у данного больного двигательные ответы при прямой электростимуляции получены



Рис. 5. Интерфейс программы для определения индекса вовлеченности тракта: графическое представление результатов расчета индекса; модель тракта представлена в красном цвете; зона контакта тракта с зоной патологического сигнала обозначается зеленым цветом

Fig. 5. Interface of the program for tract involvement index estimation: graphical representation of the index evaluation results; the tract model is shown in red; the contact zone of the tract with the tumor signal is indicated in green

при минимальной силе тока 5 мА, что согласуется со значением ИВТ 0,34 (соответствует высокому риску контакта с трактом). Радикальность вмешательства, по данным послеоперационной МРТ, составила 97%: после введения контрастного препарата по медиальной стенке ложа опухоли отмечалась зона его накопления объемом 0,9 мл (исходный объем зоны контрастного усиления 26,7 мл) (рис. 2, в, е). Патогистологическое заключение: «глиобластома, grade IV, дикий тип IDH1».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределения значений ИВТ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение индекса вовлеченности тракта в группах

Table 2. The distribution of tract involvement index in groups

Группа Group	Индекс вовлеченности тракта, Ме [25 %; 75 %] Tract involvement index, Me [25 %; 75 %]
Глиомы, не накапливающие контрастный препарат (n = 17) Contrast-free gliomas (n = 17)	0,07 [0; 0,11]
Глиомы с накоплением контрастного препарата (n = 29) Contrast-accumulating gliomas (n = 29)	0,33 [0,18; 0,56]
Церебральные метастазы (n = 16) Cerebral metastases (n = 16)	0,54 [0,14; 0,92]

Анализировано соотношение значений ИВТ пирамидного тракта со степенью пареза до операции: большее его значение соответствует большей степени пареза по шкале MRC в контралатеральных конечностях (регрессионный анализ, $p < 0,001$, $n = 62$) (рис. 6).

Методом ковариационного анализа мы не обнаружили статистически значимой разницы наклона кривых зависимости ИВТ и степени пареза между группами пациентов с контрастируемыми и неконтрастируемыми опухолями ($p = 0,113$, $n = 62$) (рис. 7).

Полученные данные ИВТ согласуются с данными операционной прямой электростимуляции: вероятность контакта с трактом выше при большем значении ИВТ ($B_0 = -1,6$; $B_1 = 6,82$; $c^2 = 30,71$; $n = 62$, $p < 0,001$). Пороговое значение ИВТ 0,24 соответствует 50-процентной вероятности контакта с трактом на дистанции, не превышающей 15 мм (рис. 8, а).

При исключении фактора лучевой терапии в анамнезе (48 пациентов) статистическая значимость ИВТ в отношении вероятности интраоперационного контакта с трактом значительно возрастает ($B_0 = -2,58$; $B_1 = 13,04$; $c^2 = 36,8$; $n = 62$, $p < 0,001$) (рис. 8, б).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка 66 лет. Диагноз: объемное образование с локализацией в верхней височной, нижней лобной, надкраевой извилинах с переходом на островковую долю. Опухоль была выявлена по данным МРТ и не накапливала контрастный препарат (рис. 9, а). Клинически у пациентки имелся правосторонний гемипарез (до 4 баллов), умеренные афатические нарушения по моторному и амнестическому типам, общезлобовая симптоматика.

По данным ДТ-трактографии выявлено, что пирамидный тракт располагается медиально от опухоли.

Пирамидный тракт моделирован двумя способами: с установкой значений ФА 0,15 (рис. 9, д) и ФА = 0,25 (рис. 9, е). Полученные значения ИВТ являются сопоставимыми (0,67 и 0,7), несмотря на более чем двукратные различия в составляющих формулы: периметра части тракта, «погруженной» в патологический МРТ-сигнал (L) и площади тракта (S).

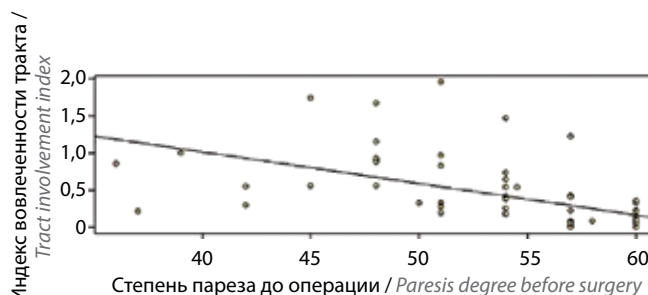


Рис. 6. Корреляция значений индекса вовлеченности пирамидного тракта со степенью пареза до операции

Fig. 6. Correlation of the values of the tract involvement index with the paresis degree before surgery

Оригинальная работа

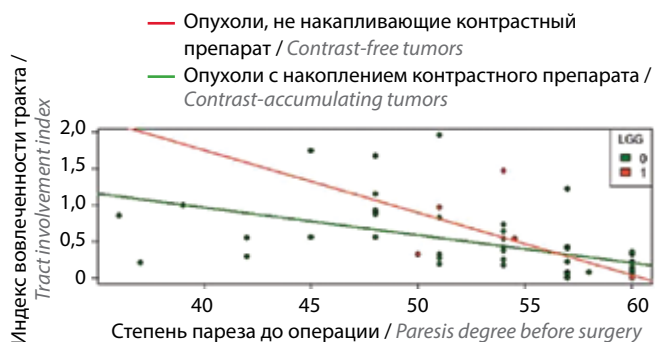


Рис. 7. Корреляция значений индекса вовлеченности пирамидного тракта со степенью пареза до операции в зависимости от накопления опухолью контрастного препарата

Fig. 7. Correlation of the values of the tract involvement index with the paresis degree before surgery, depending on the accumulation of the contrast by the tumor

У исследуемых ИВТ, равный 0,7, всегда соответствовал наличию пирамидной недостаточности (57 баллов и менее по MRC), и данный показатель (0,7) свидетельствует о вероятности контакта с пирамидным трактом на операции в 95,4 %.

Моторные ответы при прямой электростимуляции получены при минимальной силе тока 5 мА. Радикальность операции по данным послеоперационной МРТ – 13,4 %. Остаточный объем зоны патологического МРТ-сигнала при этом составил 99,8 мл (рис. 9, б).

В послеоперационном периоде наблюдалась положительная динамика – регресс общемозговой симптоматики, но при этом транзиторное нарастание речевых нарушений. Патогистологическое заключение: «диффузная астроцитома, grade II, БДУ».

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, каким образом предлагаемый способ позволяет прогнозировать вероятность контакта с пирамидным трактом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Пациентка 37 лет. Диагноз: метастаз рака молочной железы в области поперечной височной и надкраевой извилинах слева, состояние после радиохирургического лечения (рис. 10).

Клинически у пациентки отмечались легкие речевые нарушения и онемение правой половины тела. Пирамидной недостаточности выявлено не было.

По данным ДТ-трактографии установлено, что пирамидный тракт располагался медиально от опухоли. ИВТ составил 0,12 (рис. 10, д), что соответствует вероятности контакта с пирамидным трактом во время операции 31 %, если исходить из кривой логистической регрессии (рис. 8, а).

Моторные ответы были получены при прямой субкортикальной стимуляции с силой тока 20 мА.

По данным контрольной МРТ признаков накопления контрастного препарата не выявлено (рис. 10). По данным контрольной ДТ-трактографии граница резекции расположена на расстоянии от пирамидного тракта (рис. 11, б).

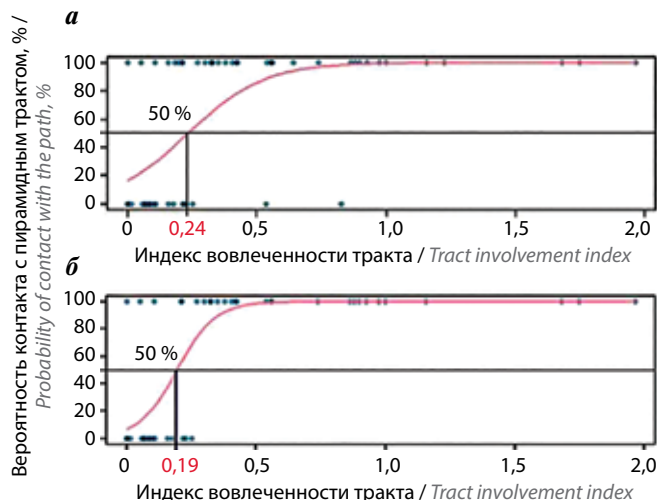


Рис. 8. Логистическая регрессионная модель вероятности контакта с пирамидным трактом на дистанции, не превышающей 15 мм (моторный ответ при стимуляции силой тока, не превышающей 15 мА), в зависимости от индекса вовлеченности тракта: а – все пациенты: $n = 62$, $p < 0,001$; б – пациенты без лучевой терапии в анамнезе: $n = 48$, $p < 0,001$

Fig. 8. Logistic regression model of the probability of contact with the corticospinal tract at a distance not exceeding 15 mm (motor response when stimulated with current not exceeding 15 mA), depending on the tract involvement index: а – all patients: $n = 62$, $p < 0.001$; б – patients without radiation therapy in the history: $n = 48$, $p < 0.001$

Данный клинический пример демонстрирует, каким образом предлагаемый способ позволяет прогнозировать вероятность контакта с пирамидным трактом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Построение модели взаимоотношения пирамидного тракта и опухоли содержит ряд этапов, имеющих свои особенности и элементы субъективизма.

Первый этап – проведение МРТ и первичная обработка данных. Исходные данные зависят от характеристик томографа и выбранного алгоритма трактографии. В данной работе мы рассматриваем наиболее распространенный из алгоритмов – ДТ-трактографию. Главными ее преимуществами являются простота применения и обработки, незначительное увеличение общего времени исследования, существование коммерческих программ с облегченным интерфейсом и возможностью последующей интеграции реконструированных трактов в нейронавигационную станцию [12].

Второй этап – собственно реконструкция тракта из исходных данных. Оценка состояния тракта может осуществляться и без реконструкции тракта (с помощью карт фракционной анизотропии и анатомического атласа), но такой подход носит ориентировочный характер. Трехмерная реконструкция тракта – сложная математическая задача, решаемая с помощью специального программного обеспечения. Выделяют 2 алгоритма моделирования тракта: детерминированный и вероятностный [13]. Первый является операторозависимым, т. е. исследователь сам определяет интересующие его

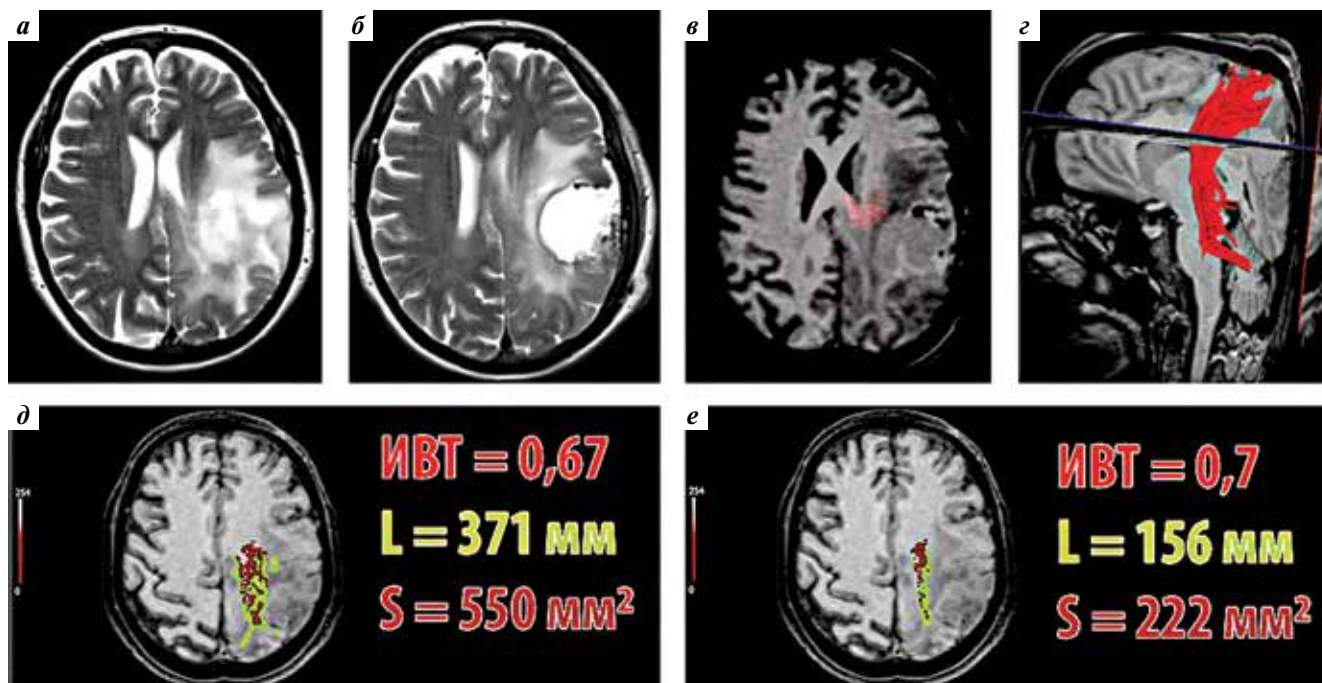


Рис. 9. Клинический пример 2: а – магнитно-резонансная томография (МРТ) до операции; б – МРТ после операции; в, з – модель пирамидного тракта (красным) на послеоперационной МРТ; д, е – графическое представление результатов программного расчета индекса вовлеченности тракта (ИВТ) с разными установками фракционной анизотропии (ФА): 0,15 (д) и 0,25 (е). L – периметр «погруженной» в патологический сигнал части тракта (обозначена зеленым), S – площадь тракта

Fig. 9. Clinical case 2: а – magnetic resonance imaging (MRI) before the operation; б – MRI after the operation; в, з – model of the pyramidal tract (red) on the postoperative MRI; д, е – graphical presentation of the results of program calculation of tract involvement index (TII) with different settings of fractional anisotropy (FA): 0,15 (д) and 0,25 (е). L – perimeter of the “submerged” part of the tumor, S – area of the tract

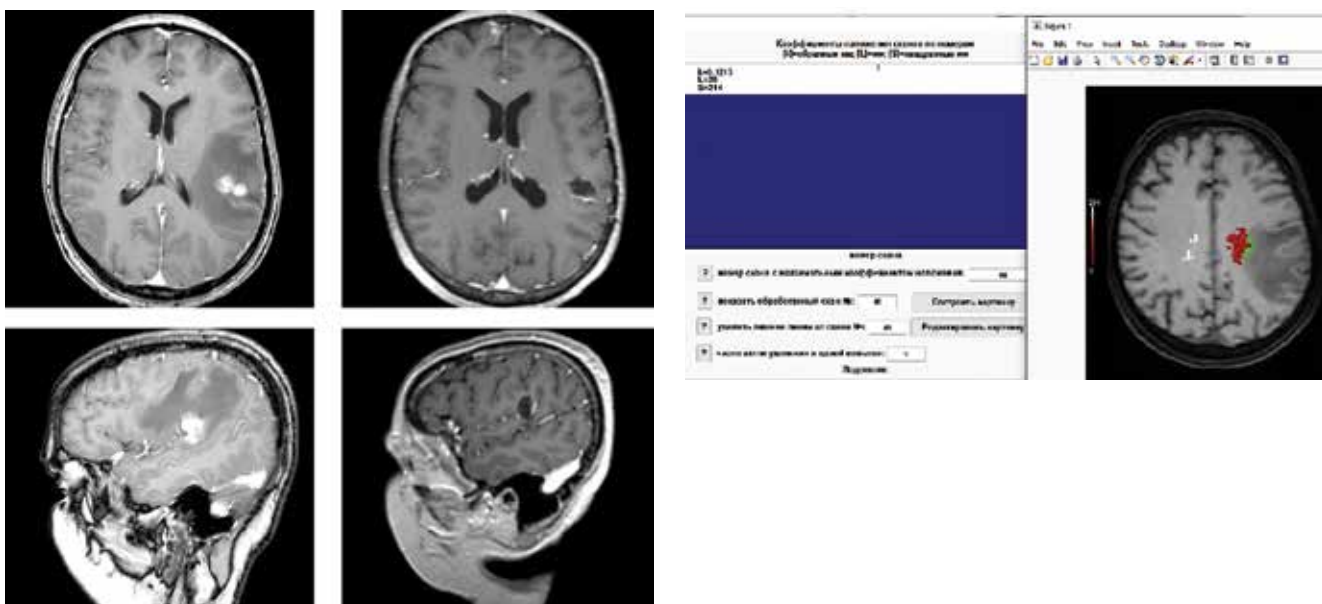


Рис. 10. Клинический пример 3: а, в – магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением до операции; б, з – МРТ с контрастным усилением после операции; д – графическое представление результатов программного расчета индекса вовлеченности тракта; зона контакта модели тракта с патологическим сигналом обозначается зеленым цветом; учитываемая площадь модели тракта – красным; неучитываемая площадь модели функционального тракта (артефакт) – белым

Fig. 10. Clinical case 3: а, в – contrast-enhancement magnetic resonance imaging (MRI) before the operation; б, з – contrast-enhancement MRI after the operation; д – graphical representation of the tract involvement index estimation results; the tract model is shown in red; the contact zone of the tract with the tumor signal is indicated in green; the considered area of the model of the path is indicated in red; the non-accounted area of the model of the functional path (artefact) is indicated in white

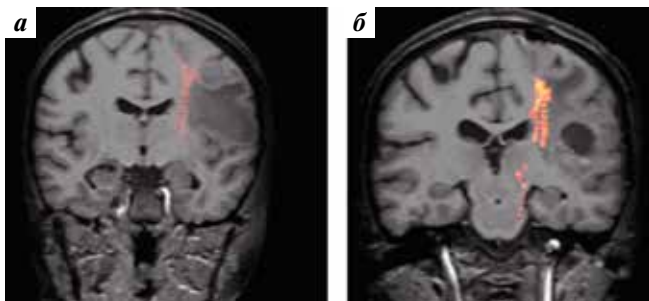


Рис. 11. Клинический пример 3. Магнитно-резонансная томография: а – модель пирамидного тракта (красным) до операции; б – модель пирамидного тракта после операции

Fig. 11. Clinical case 3. Magnetic resonance imaging: a – model of corticospinal tract before the operation; б – model of corticospinal tract after operation

зоны, от которых программа выстраивает проводящие пути в соответствии с указанными условиями. Это обуславливает высокую вариативность получаемых результатов, причем не только у разных экспертов, но и у каждого из экспертов при проведении повторной реконструкции одного и того же тракта в разные моменты времени [9]. Вероятностный алгоритм построения трактов является более автоматизированным: программа самостоятельно выстраивает тракты на основании направлений векторов диффузии в соседних вокселях и далее сегментирует общий массив полученных волокон по конкретным трактам в соответствии с атласами [14]. Недостаток вероятностного алгоритма моделирования трактов – трудоемкость: обработка данных может длиться около 4 дней [14].

Вероятностный алгоритм реконструкции позволяет добиться большей объективности моделирования [15]. Сравнительная оценка различных алгоритмов моделирования трактов проведена S. Pujol и соавт., которые привлекли 8 независимых команд нейрохирургов и экспертов в ДТИ-диагностике. Эксперты оценивали построение пирамидного тракта у 4 пациентов с глиомами моторных зон [7]. Выявленные разногласия между командами позволили сделать заключение, что сегодня все еще существуют ограничения для использования трактографии при принятии нейрохирургических решений. Однако в этой работе рассмотрено исключительно построение пирамидного тракта и не была поставлена цель сопоставить его состояние со степенью нарушения двигательных функций, что могло бы стать определенной валидацией полученной модели. Именно такой подход реализован в нашем исследовании посредством расчета ИВТ. Подобный подход с клинической составляющей, т.е. с сопоставлением степени моторной дисфункции перед операцией и вовлечением тракта в «зону интереса», использован в исследовании В. Гао и соавт. [5]. Проведение трактографии было доверено независимым нейрорадиологам со стажем работы не менее 5 лет. Определение категории вовлечения тракта: смещение, инфильтрация и разрушение – требовало довольно сложной обработки дан-

ных ДТИ и базировалось на сопоставлении фракционной анизотропии пирамидного тракта пораженного и «здорового» полушария.

В отличие от этого достаточно трудоемкого подхода, мы ограничились созданием двухмерной модели взаимоотношения опухоли и тракта, не касаясь категорий инфильтрации и разрушения, поскольку это является технически сложной задачей для рутинного применения.

Первое звено этой модели – построение тракта, которое, как уже указано, не лишено субъективизма. Оно производилось с помощью детерминированного алгоритма. Второе звено – вычисление максимального значения ИВТ как отношения периметра части тракта, «погруженной» в патологический МРТ-сигнал (L), к его площади на аксиальном срезе МРТ (S).

Некоторый спорный момент во втором звене этой модели заключается в том, что неизвестно, дает ли патологический МР-сигнал собственно опухоль или сопутствующие патологические изменения вещества мозга, но в прикладном плане имеет значение именно окончательная верификация близости тракта путем прямой субкортикальной электростимуляции. Прогноз относительно интраоперационного контакта с трактом на расстоянии ≤ 15 мм во многом носит условный характер, но при этом повышает осведомленность хирурга о возможных рисках при планировании расширенной резекции опухоли.

В итоге достоинством предложенного способа является возможность его применения как с помощью оригинального программного обеспечения, так и с помощью альтернативных средств с использованием предложенной формулы. Преимущества метода заключаются в универсальности и возможности применения в клинической практике при анализе изображений, выполненных на томографах различных производителей.

Возможность применения метода ограничена при планировании повторной операции у пациентов, прошедших лучевую терапию. Это связано с увеличением зоны патологического МРТ-сигнала, что обусловлено как послеоперационными изменениями, так и предшествующей лучевой терапией [16]. Этот факт искажает взаимосвязь ИВТ и вероятности интраоперационного контакта с трактом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен новый способ оценки вовлечения пирамидного тракта при внутримозговых опухолях (с пространственной и количественной составляющими). Адекватность результатов подтверждается клинической и интраоперационной верификацией. ИВТ оказался информативным в качестве индикатора нарушения специфической функции пирамидного тракта. ИВТ может быть использован как дополнительный источник объективной информации при планировании операций у пациентов с внутримозговыми опухолями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Field A.S., Alexander A.L., Wu Y.C. et al. Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. *J Magn Reson Imaging* 2004;20(4):555–62. DOI: 10.1002/jmri.20169.
- Witwer B.P., Moftakhar R., Hasan K.M. et al. Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg* 2002;97(3):568–75. DOI: 10.3171/jns.2002.97.3.0568.
- Celtikci P., Fernandes-Cabral D.T., Yeh F.-C. et al. Generalized q-sampling imaging fiber tractography reveals displacement and infiltration of fiber tracts in low-grade gliomas. *Neuroradiology* 2018;60(3):267–80. DOI: 10.1007/s00234-018-1985-5.
- Jellison B.J., Field A.S., Medow J. et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(3):356–69.
- Gao B., Shen X., Shiroishi M.S. et al. A pilot study of pre-operative motor dysfunction from gliomas in the region of corticospinal tract: evaluation with diffusion tensor imaging. *PLoS One* 2017;12(8):e0182795. DOI: 10.1371/journal.pone.0182795.
- Кадыров Ш.У., Коновалов А.Н., Пронин И.Н. МР-трактография в диагностике и выборе нейрохирургического доступа при опухолях подкорковых узлов. *Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»* 2018;82(1):78–85. [Kadyrov Sh.U., Konovalov A.N., Pronin I.N. MR tractography in diagnosis and choice of a neurosurgical approach to basal ganglia tumors. *Zhurnal “Voprosy Neurokhirurgii” im. N.N. Burdenko = Burdenko’s Journal of Neurosurgery* 2018;82(1):78–85. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201882178-85.
- Pujol S., Wells W., Pierpaoli C. et al. The DTI challenge: toward standardized evaluation of diffusion tensor imaging tractography for neurosurgery. *J Neuroimaging* 2015;25(6):875–82. DOI: 10.1111/jon.12283.
- Жуков В.Ю., Горяинов С.А., Огурцова А.А. и др. Диффузионно-тензорная трактография и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг в хирургии внутримозговых опухолей. *Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»* 2016;80(1):5–18. [Zhukov V.Yu., Goriaynov S.A., Ogurtsova A.A. et al. Diffusion tensor imaging tractography and intraoperative neurophysiological monitoring in surgery of intracranial tumors located near the pyramidal tract. *Zhurnal “Voprosy Neurokhirurgii” im. N.N. Burdenko = Burdenko’s Journal of Neurosurgery* 2016;80(1):5–18. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro20168015-18.
- Tunc B., Ingalhalikar M., Parker D. et al. Individualized map of white matter pathways: connectivity-based paradigm for neurosurgical planning. *Neurosurgery* 2016;79(4):568–77. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001183.
- University of Edinburgh Department of Surgery. Aids to the examination of the peripheral nervous system Medical Research Council (Great Britain). Memorandum No. 45. London, 1976.
- Prabhu S.S., Gasco J., Tummala S. et al. Intraoperative magnetic resonance imaging-guided tractography with integrated monopolar subcortical functional mapping for resection of brain tumors. *Clinical article. J Neurosurg* 2011;114(3):719–26. DOI: 10.3171/2010.9.JNS10481.
- Bonney P.A., Conner A.K., Boettcher L.B. et al. A simplified method of accurate postprocessing of diffusion tensor imaging for use in brain tumor resection. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2017;13(1):47–59. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001181.
- Bucci M., Mandelli M.L., Berman J.I. et al. Quantifying diffusion MRI tractography of the corticospinal tract in brain tumors with deterministic and probabilistic methods. *Neuroimage Clin* 2013;3:361–8. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.08.008.
- Kis D., Mate A., Kincses Z.T. et al. The role of probabilistic tractography in the surgical treatment of thalamic gliomas. *Neurosurgery* 2014;10 Suppl 2:262–72. DOI: 10.1227/NEU.000000000000333.
- Tsolaki E., Downes A., Speier W. et al. The potential value of probabilistic tractography-based for MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neuroimage Clin* 2018;17:1019–27.
- Brandsma D., Stalpers L., Taal W. et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9(5):453–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70125-6.

Вклад авторов

А.Ю. Ермолаев: разработка метода, концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;
Л.Я. Кравец: участие в разработке концепции и дизайна исследования, поэтапное редактирование статьи;
Е.А. Ключев: проведение и анализ ДТИ-трактографии, обзор публикаций по теме статьи;
К.С. Яшин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Е.В. Лобанова: проведение и анализ ДТИ-трактографии, научное консультирование;
И.А. Медяник: участие в разработке концепции и дизайна исследования, научное консультирование.

Authors' contributions

A.Y. Ermolaev: developing the method, idea and design of the study, writing the text of the article;
L.Ya. Kravets: participation in the development of the idea and design of the study, step-by-step editing of the article;
E.A. Klyuev: conducting and analyzing DTI-tractography data, reviewing of publications on the topic of the article;
K.S. Yashin: obtaining data for analysis, analyzing the data;
E.V. Lobanova: conducting and analyzing DTI-tractography data, scientific consulting;
I.A. Medyanik: participation in the development of the idea and design of the study, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Ермолаев / A.Yu. Ermolaev: <https://orcid.org/0000-0001-5326-9685>
Л.Я. Кравец / L.Ya. Kravets: <https://orcid.org/0000-0002-9484-6992>
Е.А. Ключев / E.A. Klyuev: <https://orcid.org/0000-0003-2069-1710>
К.С. Яшин / K.S. Yashin: <https://orcid.org/0000-0002-5723-7389>
Е.В. Лобанова / E.V. Lobanova: <https://orcid.org/0000-0002-9429-5350>
И.А. Медяник / I.A. Medyanik: <https://orcid.org/0000-0002-7519-0959>

Оригинальная работа

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 06.02.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Privolzhsky Research Medical University (protocol No. 1 from 06.02.2018). All patients gave written informed consent to participate in the study



ПРИМЕНЕНИЕ ПОТОКОПЕРЕНАПРАВЛЯЮЩЕГО СТЕНТА P64 В ЛЕЧЕНИИ СЛОЖНЫХ АНЕВРИЗМ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ

В.С. Киселев, А.О. Соснов, А.М. Перфильев, Р.Р. Гафуров

ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Новосибирск); Россия, 630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1

Контакты: Виталий Сергеевич Киселев neuro-surgeon@yandex.ru

Введение. С момента появления в 2008 г. первых потокоперенаправляющих стентов (ППС) Pipeline (Covidien, США) и Silk (Balt Extrusion, Франция) были проведены многочисленные исследования, в которых установлена их высокая эффективность в лечении сложных аневризм и низкая частота реканализации в отдаленном периоде при умеренном риске развития интра- и послеоперационных осложнений. Благодаря этому ППС стали рассматриваться как альтернатива микроспиралям.

Цель исследования – оценить результаты применения ППС р64 в лечении пациентов с аневризмами сосудов головного мозга различной локализации в условиях одного нейрохирургического стационара.

Материалы и методы. В отделении сосудистой нейрохирургии Федерального центра нейрохирургии (Новосибирск) с июня 2017 г. по декабрь 2019 г. с применением ППС р64 были прооперированы 90 пациентов (10 (11,1 %) мужчин, 80 (88,9 %) женщин) с аневризмами сосудов головного мозга.

Результаты. Всего у 90 пациентов установлены 93 ППС р64, из них 79 (87,8 %) пациентам был имплантирован только ППС, 9 (12,2 %) – ППС в сочетании с микроспиралями. Катамнез за 6 мес собран у 39 (43,3 %) пациентов, при этом ни у одного пациента не зарегистрировано нарастания неврологического дефицита. Вмешательство через 6 мес расценено как радикальное у 76,9 % пациентов. Исход лечения к моменту выписки расценен как благоприятный по модифицированной шкале Рэнкина у 82 (91,1 %) больных. Летальный исход произошел в 1 (1,1 %) случае.

Заключение. ППС р64 позволяет проводить эффективное эндоваскулярное лечение пациентов со сложными аневризмами сосудов головного мозга и характеризуется достаточно низкой частотой интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: артериальная аневризма, головной мозг, потокоперенаправляющий стент, реканализация, эффективность, исход

Для цитирования: Киселев В.С., Соснов А.О., Перфильев А.М., Гафуров Р.Р. Применение потокоперенаправляющего стента р64 в лечении сложных аневризм сосудов головного мозга: технические особенности и результаты. Нейрохирургия 2021;23(1):74–82. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-74-82

The p64 flow-diverting stent in the treatment of difficult cerebral vascular aneurysms: technical features and results

V.S. Kiselev, A.O. Sosnov, A.M. Perfiliev, R.R. Gafurov

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

Contacts: Vitaliy Sergeevich Kiselev neuro-surgeon@yandex.ru

Introduction. Since the appearance of the first flow-diverting stents (FDS) Pipeline (Covidien, USA) and Silk (Balt Extrusion, France) in 2008, numerous studies have been conducted that have shown their high efficiency in the treatment of difficult aneurysms, accompanied by a low frequency long-term recanalization with a moderate risk of developing intra- and postoperative complications, thus making them an alternative to the classic use of coils.

The study objective is to evaluate the results of the p64 PPS using in the treatment of patients with cerebral aneurysms of various localization in a single neurosurgical hospital.

Materials and methods. In the department of vascular neurosurgery of the Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk for the period from June 2017 to December 2019, 90 patients (10 (11.1 %) male, 80 (88.9 %) female) with cerebral aneurysms were operated using p64 FDS.

Results. All 90 patients received 93 p64 FDS. In 79 (87.8 %) patients, only a stent was implanted, in 9 (12.2 %) – in combination with coils. Follow-up after 6 months was observed in 39 (43.3 %) patients, while it should be noted that no patient showed an increase in neurological deficit. The complete occlusion rate after 6 months was 76.9 %. A favorable treatment outcome according to the modified Rankin Scale at the time of discharge was obtained in 82 (91.1 %) patients. Mortality was in 1 (1.1 %) case.

Conclusion. The p64 FDS is an effective endovascular device in the treatment of patients with difficult cerebral aneurysms and has a rather low incidence of intra- and postoperative complications.

Key words: arterial aneurysm, brain, flow-diverting stent, recanalization, efficiency, outcome

For citation: Kiselev V.S., Sosnov A.O., Perfiliev A.M., Gafurov R.R. The p64 flow-diverting stent in the treatment of difficult cerebral vascular aneurysms: technical features and results. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):74–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-74-82.

ВВЕДЕНИЕ

Эндоваскулярная окклюзия аневризм микроспиральями широко используется во многих нейрохирургических клиниках мира. Однако при лечении этим методом фузиформных аневризм, аневризм с широкой шейкой, больших или гигантских аневризм отмечается повышенная частота реканализации, что диктует необходимость применения других методов [1]. С момента появления в 2008 г. первых потокоперенаправляющих стентов (ППС) Pipeline (Covidien, США) и Silk (Balt Extrusion, Франция) были проведены многочисленные исследования, в которых продемонстрирована их высокая эффективность в лечении сложных аневризм и низкая частота реканализации в отдаленном периоде при умеренном риске развития интра- и послеоперационных осложнений. Это позволило рассматривать их как альтернативу микроспиральям [2–4]. На сегодняшний день на территории России официально зарегистрированы и используются 5 ППС: p64 (Phenox, Германия); Silk (Balt Extrusion, Франция); FRED (MicroVention, США); Surpass (Stryker Neurovascular, США); Pipeline Flex & Shield (Medtronic, Ирландия).

Цель исследования – оценить результаты применения ППС p64 в лечении пациентов с аневризмами сосудов головного мозга различной локализации в условиях одного нейрохирургического стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении сосудистой нейрохирургии Федерального центра нейрохирургии (Новосибирск) с июня 2017 г. по декабрь 2019 г. с применением ППС p64 были прооперированы 90 пациентов (10 (11,1 %) мужчин, 80 (88,9 %) женщин) с аневризмами сосудов головного мозга. Средний возраст составил 51,5 года. Мешотчатые аневризмы выявлены в 83 (92,2 %) случаях, фузиформные – в 7 (7,3 %). Локализация и размер аневризм описаны в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации аневризм сосудов головного мозга

Table 1. Patient distribution per localization of cerebral vascular aneurysms

Локализация Location	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Внутренняя сонная артерия, кавернозный сегмент Internal carotid artery, cavernous segment	17	18,9
Внутренняя сонная артерия, офтальмический сегмент Internal carotid artery, ophthalmic segment	56	62,2
Внутренняя сонная артерия, коммуникантный сегмент Internal carotid artery, communicating segment	1	1,1
Позвоночная артерия, сегмент V4 Vertebral artery, V4 segment	5	5,6
Слияние позвоночных артерий Confluence of the vertebral arteries	1	1,1
Базиллярная артерия, ствол Basilar artery, trunk	1	1,1
Задняя мозговая артерия Posterior cerebral artery	4	4,5
Средняя мозговая артерия Middle cerebral artery	3	3,3
Передняя мозговая артерия, сегмент A1 Anterior cerebral artery, A1 segment	2	2,2

Заболевание манифестировало кровоизлиянием у 16 (17,8 %) пациентов, очаговыми неврологическими симптомами – у 6 (6,7 %), неспецифическими симптомами, такими как головная боль, головокружение, повышение артериального давления и прочие – у 68 (75,5 %). Все пациенты были госпитализированы в плановом порядке и оперированы в «холодном» периоде. Дооперационное

состояние оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale) (табл. 3).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от размера аневризм сосудов головного мозга

Table 2. Patient distribution per size of cerebral vascular aneurysms

Размер, мм Size, mm	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
<5	31	34,4
6–14	42	46,6
15–24	12	13,4
≥25	5	5,6

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от оценки предоперационного состояния по модифицированной шкале Рэнкина

Table 3. Patient distribution per preoperative condition evaluation according to the Modified Rankin Scale

Оценка, баллы Score, points	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
0	82	91,1
1	4	4,5
2	3	3,3
3	1	1,1
4	0	0
5	0	0
6	0	0
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>90</i>	<i>100</i>

Всем пациентам, так же как и при других вариантах стентирования, назначали двойную дезагрегантную терапию (клопидогрел в дозе 75 мг/сут и ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут) за 5 сут до операции. Перед операцией выполняли анализ крови (исследовали агрегацию тромбоцитов). В случае выявления резистентности к клопидогрелу больных переводили на тикагрелор в дозе 180 мг/сут с последующим повторным анализом агрегации тромбоцитов. В послеоперационном периоде продолжали двойную дезагрегантную терапию (клопидогрел в дозе 75 мг/сут или тикагрелор в дозе 180 мг/сут + ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут в течение 6 мес, затем монотерапия ацетилсалициловой кислотой в течение 6 мес).

Все вмешательства проводили в условиях общей анестезии с использованием ангиографов Artis Zee (Siemens, Германия) и Innova IGS 630 (GE Healthcare,

США). Применяли односторонний или двусторонний феморальный доступ. В большинстве случаев использовали направляющий катетер Chapereon диаметром 6 F (Microvention, США). В случаях выраженной патологической извитости прецеребральных артерий выбрали коаксиальную систему: Destination (Terumo, США) в сочетании с направляющим катетером дистального доступа FargoMax 6 F (Balt Extrusion, Франция), Fargo 5 F (Balt Extrusion, Франция), Sofia 5 F (Microvention, США). Стент имплантировали через микрокатетер Headway 27 (Microvention, США). Для проведения микрокатетера использовали различные проводники диаметром 0,014 дюйма. При необходимости установки микроспиралей 2-й микрокатетер устанавливали в аневризму методом jailing (прижатие стентом). При лечении большинства аневризм размером >15 мм применяли микроспирали. Полость аневризмы заполняли микроспиралами не полностью, частично, не стремясь к ее тотальному выключению. Размер стента выбирали по максимальному (как правило, проксимальному) диаметру артерии. Для контроля полноты раскрытия выполняли селективную или ротационную ангиографию в сочетании с интраоперационной динамической или трехмерной компьютерной томографией.

Особое внимание уделяли интраоперационным осложнениям и техническим трудностям, связанным имплантацией стента. Оценку функционального исхода лечения к моменту выписки проводили по модифицированной шкале Рэнкина.

Ангиографические результаты лечения оценивали в отдаленном периоде (через 6 мес после операции) по шкале Raymond–Roy [5]. При подтверждении тотальной окклюзии аневризмы рекомендовали повторить ангиографическое исследование через 36 мес для исключения реканализации и формирования аневризм *de novo*.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТА

Использованный нами ППС р64 – плетеный стент, состоящий из 64 никелево-титановых (нитиноловых) нитей. Имеет хорошую визуализацию за счет 2 дополнительно вплетенных по всей его длине платиновых рентгеноконтрастных нитей, а также 8 маркеров на проксимальной части стента. Данные маркеры изначально собраны в одном месте и фиксированы при помощи полимерной тубы длиной 180 см на дистальной части системы доставки стента. Специальный белый торкер фиксирует данную тубу в ее проксимальной части к системе доставки для предотвращения преждевременного отделения стента в ходе транспортировки, извлечения из упаковки или доставки к месту имплантации (рис. 1). На дистальной части проводника системы доставки стента также имеется 1 рентгеноконтрастный маркер. Пористость стента варьирует от 51 до 60 % в зависимости от соответствия его диаметра

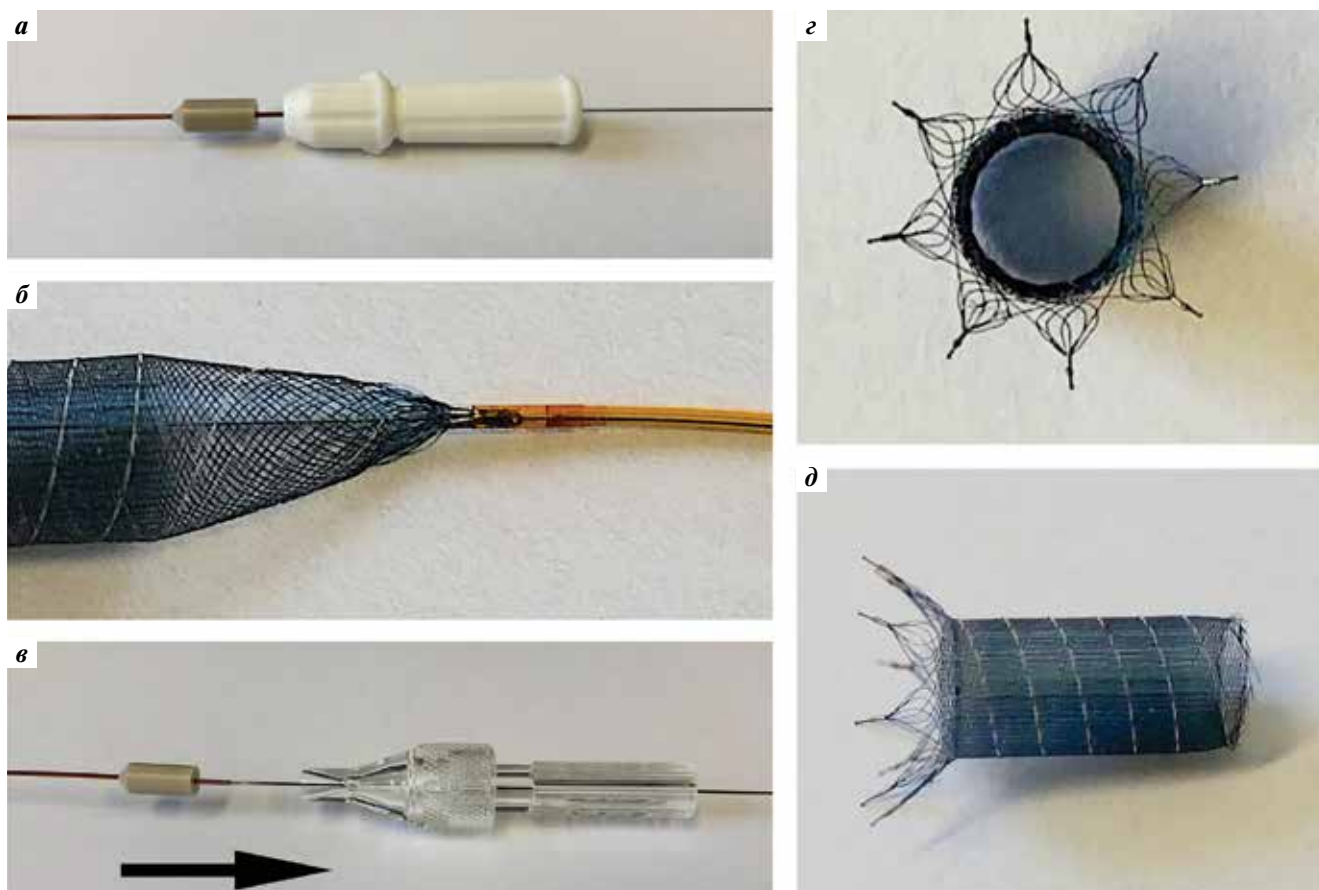


Рис. 1. Строение потокоперенаправляющего стента: а – страховочный торкер, фиксированный на полимерной трубе до этапа отделения; б – полимерная труба, прижимающая проксимальные маркеры стента к проводнику системы доставки и предохраняющая его от самопроизвольного раскрытия и отделения; в – фиксация торкера на проводнике системы доставки стента (стрелка указывает направление смещения трубы от микрокатетера к торкеру для отделения стента); г – проксимальная корона стента, представленная 8 маркерами; д – стент в раскрытом состоянии (вид сбоку)

Fig. 1. Structure of the flow-diverting stent: а – safety torquer fixed on a polymer tube prior to the separation stage; б – polymer tube pressing proximal markers of the stent to the conductor of the delivery system and preventing its spontaneous opening and separation; в – torquer fixed on the stent delivery system conductor (arrow shows the direction of the tube shift from the microcatheter to the torquer for stent separation); г – proximal stent crown represented by 8 markers; д – opened stent (side view)

диаметру сосуда, площадь покрытия стенки сосуда металлом – 35–49 %. Диаметр выпускаемых устройств составляет от 2,5 до 5,0 мм с шагом 0,5 мм, а длина – от 9,0 до 30,0 мм с шагом 0,3 мм.

Имплантация ППС р64 не отличается от имплантации других ППС. Для его доставки к месту установки используют микрокатетер диаметром 0,027 дюйма, который заводят значительно дистальнее шейки аневризмы для исключения его миграции и возможного падения в аневризму во время проведения по нему стента. Дистальный маркер системы доставки совмещают с дистальным маркером микрокатетера. Нужно иметь в виду, что сам стент находится на несколько миллиметров проксимальнее дистального маркера системы доставки. Далее микрокатетер опускают к месту начала установки стента и, выталкивая последний из микрокатетера, в технике push&pull («толкай и тяни», т.е. выталкивание части стента из микрокатетера с последующим ослаблением напряжения на микрокатетере и вновь выталкивание

стента) производят его имплантацию. ППС р64 за счет своей конструкции является единственным ППС, который может быть выпущен на 100 % из микрокатетера без его отделения, а также в случае необходимости может быть полностью убран в микрокатетер для перемещения или удаления. Удалить же стент из микрокатетера и заново его использовать нельзя. Отделение стента механическое. Для этого проксимальные маркеры стента должны быть полностью выведены за дистальный маркер микрокатетера, «страховочный» белый торкер должен быть раскручен и удален. На 10–15 мм проксимальнее полимерной трубы на проводник системы доставки стента накручивают торкер от микропроводника диаметром 0,008–0,014 дюйма и движением навстречу торкеру смещают трубу. Это действие приводит к расхождению соединенных между собой 8 проксимальных маркеров, которые при этом образуют так называемую проксимальную корону стента, хорошо визуализируемую при рентгеноскопии (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего у 90 пациентов были установлены 93 ППС р64, из них 79 (87,8 %) пациентам был имплантирован только стент, 9 (12,2 %) – стент в сочетании с микроспиралями.

Одинокое стентирование выполнено в 80 (88,9 %) случаях, телескопическое стентирование – в 10 (11,1 %), при этом в 6 (6,7 %) наблюдениях в качестве 2-го стента был использован ППС FRED (Microvention, США), в 1 (1,1 %) наблюдении – ППС Silk (Balt Extrusion, Франция).

В 7 (7,8 %) случаях потребовалась установка ППС после нерадикальной 1-й операции на аневризме, так у 4 (4,4 %) пациентов произошло повторное заполнение аневризмы через 12 мес после первичной эндоваскулярной операции, у 3 (3,3 %) – после микрохирургического клипирования.

Катамнез за 6 мес собран у 39 (43,3 %) пациентов, при этом ни у одного пациента не зарегистрировано нарастания неврологического дефицита. Операция расценена как радикальная через 6 мес у 76,9 % пациентов (рис. 2).

Исход лечения к моменту выписки оценен по модифицированной шкале Рэнкина как благоприятный (0 баллов) у 82 (91,1 %) пациентов, как неблагоприятный – у 2 (2,2 %). Осложнения возникли у 1 (1,1 %) пациента в виде послеоперационного кровоизлияния, не связанного с аневризмой, которое развилось на фоне двойной дезагрегантной терапии и привело к летальному исходу. Не было случаев кровоизлияния из аневризмы в ближайшем или отдаленном периоде после применения ППС р64.

С техническими проблемами мы столкнулись в 17 (18,8 %) случаях: недораскрытие стента – 9 случаев, из них в 6 – на фоне преданевризматического стеноза, миграция проксимального или дистального конца стента – 3 случая, неотделение стента – 4 случая. При недораскрытии стента проводили баллонную постдилатацию, что позволило обеспечить плотное прилегание стента к стенкам сосуда. При миграции стента в процессе имплантации не извлекали его, а выполняли телескопическое стентирование. Проблемы с отделением стента были связаны со сложной анатомией несущей артерии (зона отделения стента оказывалась

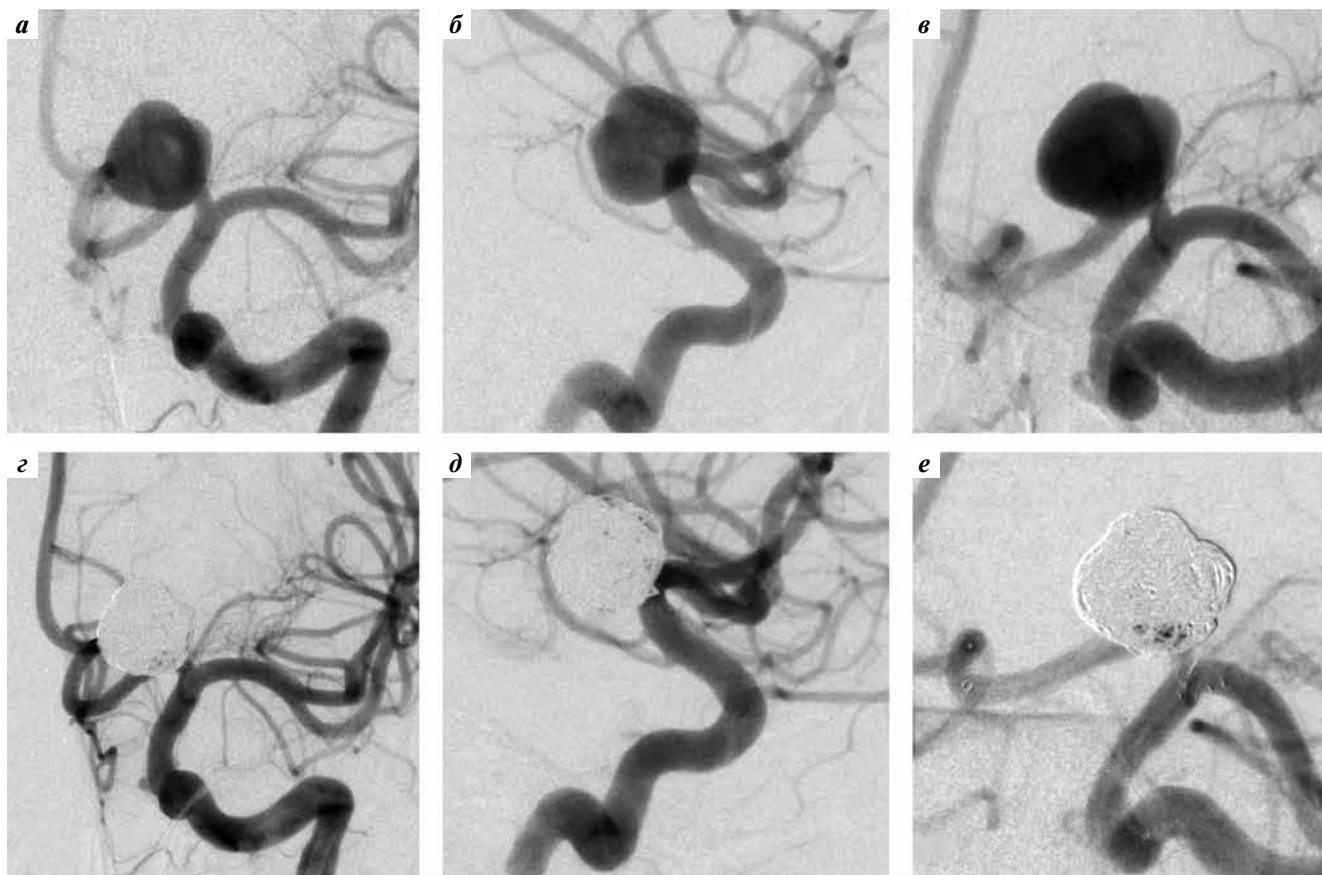


Рис. 2. Ангиография пациента с мешотчатой аневризмой сегмента А1 левой передней мозговой артерии: а–в – до операции, прямая (а), боковая (б), рабочая (в) проекции; г–е – после имплантации потокоперенаправляющего стента р64 и микроспиралей, прямая (г), боковая (д), рабочая (е) проекции

Fig. 2. Angiography of a patient with saccular aneurysm of the A1 segment of the left anterior cerebral artery: а–в – prior to surgery, direct (а), side (б), working (в) projections; г–е – after implantation of a flow-diverting stent р64 and microcoils, direct (г), side (д), working (е) projections

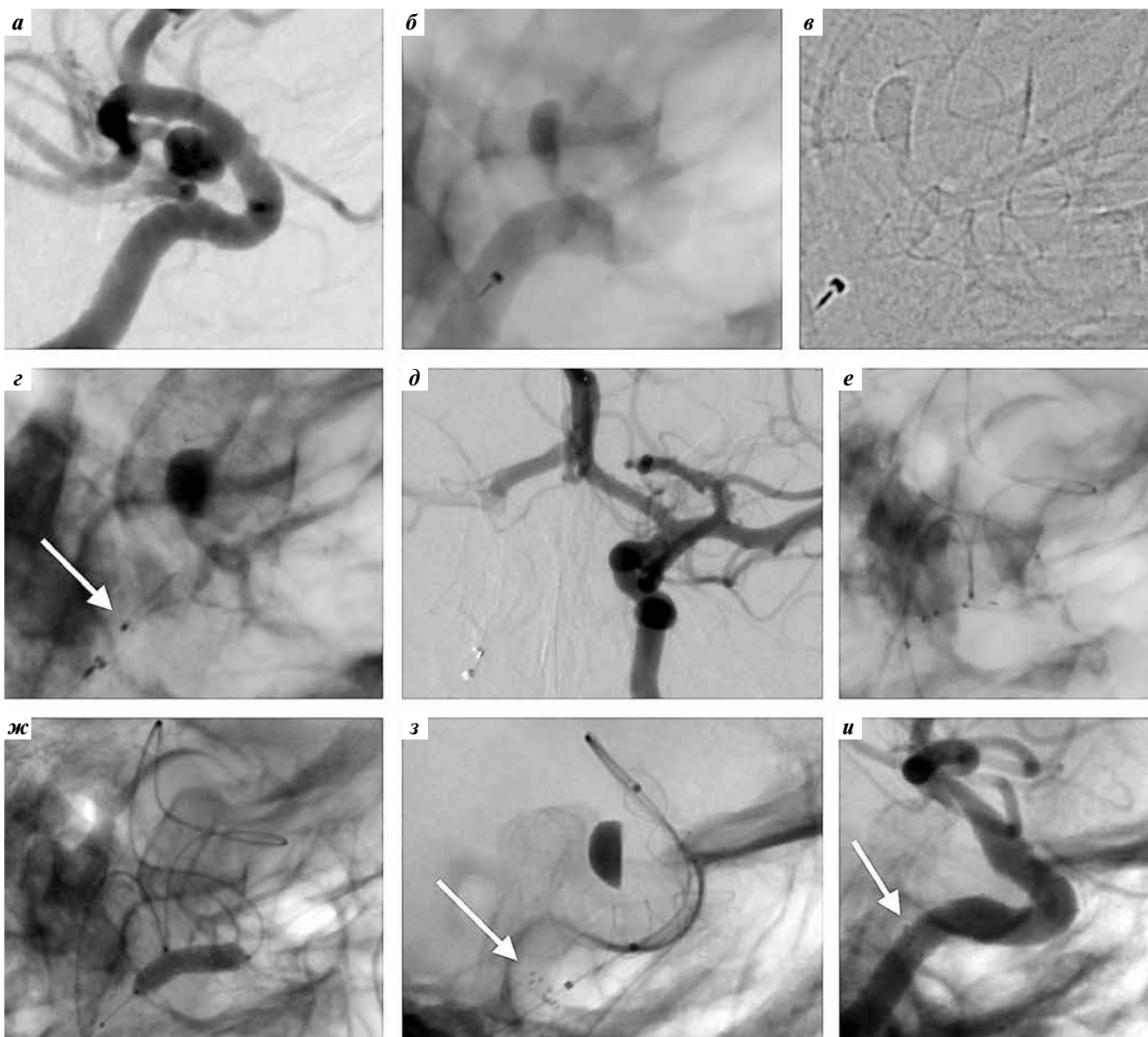


Рис. 3. Ангиография пациента с мешотчатой аневризмой офтальмического сегмента правой внутренней сонной артерии (ВСА): а — до начала операции, рабочая проекция; б — после имплантации стента р64 в просвет правой ВСА перед отделением (стент полностью раскрыт и прилежит к стенкам артерии, проксимальный маркер стента выведен из микрокатетера перед отделением); в — визуализация рентгеноконтрастных нитей стента перед его отделением; г — отсутствие расхождения проксимальных маркеров после отделения стента (стрелка указывает на 8 маркеров, собранных в одном месте); д — селективная ангиография левого каротидного бассейна с визуализацией передней соединительной артерии для определения возможности трансциркуляторной постдилатации; е — заведение баллона-катетера в стент из левой ВСА через переднюю соединительную артерию; ж — баллонная постдилатация на уровне проксимальной части стента; з — раскрытие проксимальной части стента (стрелка указывает на 8 разошедшихся проксимальных маркеров стента); и — контрольная селективная ангиография через 6 мес после вмешательства (аневризма не контрастируется, стрелка указывает на удовлетворительное расхождение проксимальных маркеров стента)

Fig. 3. Angiography of a patient with saccular aneurysm of the ophthalmic segment of the right internal carotid artery (ICA): а — prior to surgery, working projection; б — after implantation of a p64 stent into the right ICA opening after separation (stent is fully open and lies next to arterial walls, proximal stent marker is removed from the microcatheter prior to separation); в — visualization of radio-opaque stent strands prior to its separation; г — absence of offset of proximal markers after stent separation (arrow shows 8 markers gathered together); д — selective angiography of the left carotid territory with visualization of the anterior communicating artery for evaluation of possibility of transcirculatory postdilatation; е — introduction of a balloon catheter into the stent from the left ICA through the anterior communicating artery; ж — balloon postdilatation at the proximal stent level; з — opening of the proximal part of the stent (arrow shows 8 opened proximal stent markers); и — control selective angiography 6 months after the intervention (aneurysm is not visualized, arrow shows satisfactory offset of the stent proximal markers)

в месте изгиба артерии), а также с искривлением самой системы доставки стента (при этом скольжение полимерной тубы по проводнику было затруднено).

В 1 наблюдении после успешного отделения стента проксимальные маркеры полностью не разошлись, что потребовало баллонной дилатации (рис. 3).

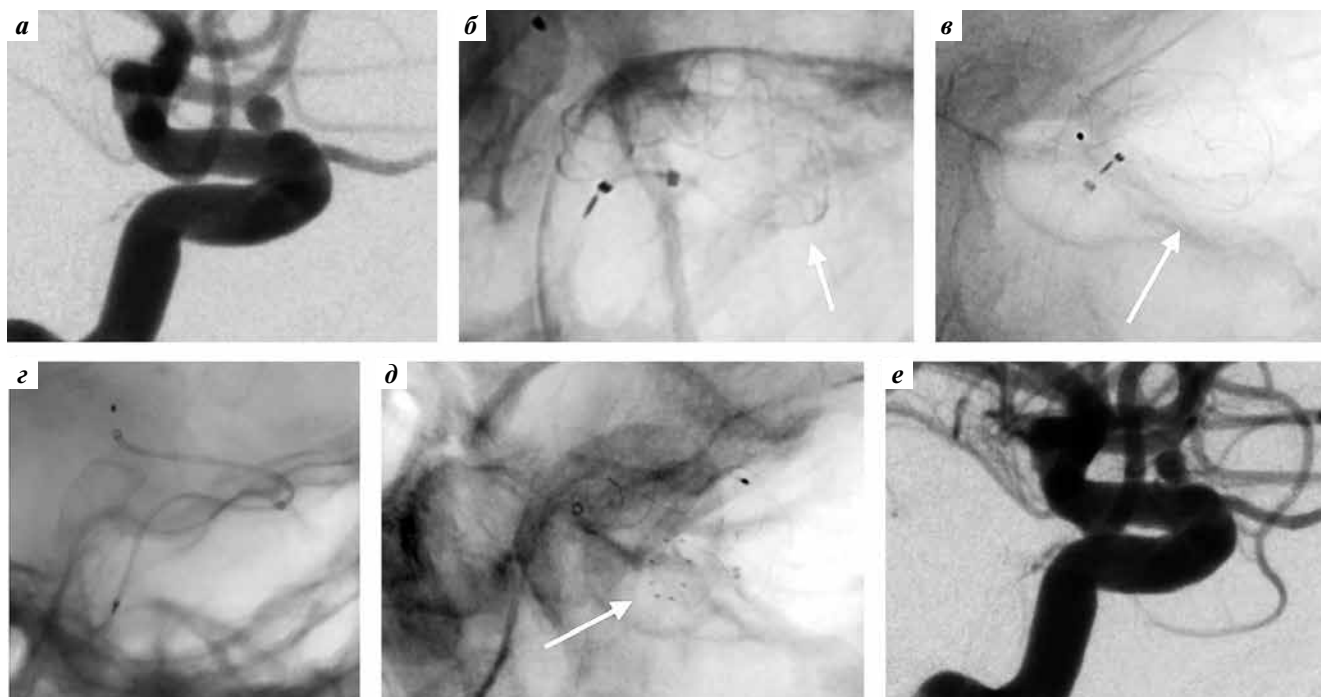


Рис. 4. Ангиография пациента с мешотчатой аневризмой офтальмического сегмента правой внутренней сонной артерии (ВСА): а – до операции, рабочая проекция (показанием к операции стало кровоизлияние из аневризмы в анамнезе); б – при имплантации стента отмечено недораскрытие проксимальной части стента (стрелка указывает начало зоны недораскрытия стента); в – при попытке раскрыть стент формировались «песочные часы» (имело место субэндимальное проведение микропроводника и микрокатетера); г – перемещение микрокатетера в просвет ВСА после удаления стента и повторное заведение стента по микрокатетеру; д – имплантация и раскрытие стента (стрелка указывает на разошедшиеся проксимальные маркеры стента); е – контрольная ангиография сразу после операции. ВСА проходима

Fig. 4. Angiography of a patient with saccular aneurysm of the ophthalmic segment of the right internal carotid artery (ICA): а – prior to surgery, working projection (surgery was prescribed due to hemorrhage from the aneurysm in patient history); б – incomplete opening of the proximal part of the stent during stent implantation (arrow shows the beginning of the incomplete opening); в – efforts to open the stent led to formation of an “hourglass” (subependymal installation of the microconductor and microcatheter); г – shift of the microcatheter into the ICA opening after stent removal and repeat stent installation through the microcatheter; д – stent implantation and opening (arrow shows opened proximal stent markers); е – control angiography immediately after the surgery. ICA is permeable

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение ППС в лечении сложных аневризм, не подходящих для окклюзии микроспиральями, без риска их реканализации становится уникальной методикой в эндоваскулярной нейрохирургии. В то же время технические проблемы в ходе установки стента, интраоперационные осложнения, возникновение которых во многом зависит от опыта хирурга, а также повторное заполнение аневризмы в отдаленном периоде не позволяют говорить о 100 % безопасности методики. Необходимо ее совершенствование как за счет улучшения практических навыков врача, так и за счет создания более простых в эксплуатации устройств [6, 7]. Довольно трудным было применение ППС 1-го поколения вследствие технической сложности правильного их размещения в просвете несущей аневризму артерии. В ряде случаев неверное размещение приводило к миграции как дистальной, так и проксимальной части ППС относительно шейки аневризмы, что сопровождалось тяжелыми осложнениями. Основными причинами были недостаточный опыт хирурга, а также неточный выбор диаметра и длины самого устройства.

Большинство используемых на сегодняшний день ППС позволяют переместить их или полностью удалить из сосуда при раскрытии не более чем на 75–90 %. Стент r64 является единственным ППС, который при позиционировании может быть полностью (100 %) выпущен из микрокатетера, и при его полном раскрытии и адекватном положении может быть отделен от системы доставки. Стент также может быть удален, если анатомические особенности не позволили добиться его удовлетворительной имплантации. В то же время повторное использование стента после удаления из микрокатетера невозможно в силу конструктивных особенностей защитного кожуха, который разрывается в ходе заведения r64 в микрокатетер.

Среди технических проблем, которые мы отмечали в самом начале работы с данным устройством, были укорочение дистальной, реже проксимальной части стента, сложности с его отделением от системы доставки, а также нераскрытие проксимальной короны стента после отделения. Проанализировав причины возникновения данных проблем, мы сделали несколько выводов, позволивших нам в последующем существенно

снизить их частоту. Так, укорочение дистальной части стента было обусловлено, во-первых, неверным выбором самого устройства (диаметром меньше диаметра артерии), что приводило к его скольжению по стенке сосуда в самом начале имплантации и сопровождалось укорочением до максимального номинального размера. Во-вторых, при наличии извитости артерии стент стремился занять свое «физиологическое» положение в сосуде. Наиболее часто данную ситуацию наблюдали при аневризмах внутренней сонной артерии, которая чаще, чем другие, имела извитость в 2 плоскостях. Попытка устранить данную проблему путем выбора стента большего диаметра (превышающего диаметр артерии) позволяла избежать миграции дистального конца стента, однако приводила к его недораскрытию на изгибах артерии. Миграция проксимального конца стента происходила, если недораскрытый стент был отделен и полноценно раскрыт лишь в ходе заведения в него микрокатетера. Это случалось также при вмешательствах на фузиформных аневризмах, поскольку отсутствовала опора для стента и он, раскрываясь, стремился укоротиться до своего номинального максимального размера.

Сложности с отделением стента от системы доставки, на наш взгляд, связаны с несколькими причинами. Так, они могут возникнуть при попытке отделить стент, не заменив «страховочный» торкер на торкер от микропроводника, что, как правило, происходит в самом начале использования стента, когда данный момент упускают из виду. Второй вероятной причиной может быть патологическая извитость экстра- и интракраниальных сосудов, при которой система доставки стента образует множество петель, что затрудняет скольжение тубы по микропроводнику системы доставки стента. Механические заломы на системе доставки при проталкивании стента через микрокатетер также затрудняют его отделение вследствие сложностей при скольжении тубы, поэтому необходимо действовать крайне аккуратно и стараться избегать деформации микропроводника системы доставки. Недораскрытие проксимальной короны стента наблюдали в случае его отделения на изгибе артерии, где стент стремился распрямиться и, соответственно, не мог плотно прилечь к стенкам артерии, из-за чего создавалось ощущение, что он раскрыт не полностью. Иногда наблюдали частичное расхождение и «прилипание» проксимальных маркеров к микропроводнику системы доставки. Как правило, легкие движения вперед-назад микропроводника системы доставки приводили к раскрытию стента. В 1 наблюдении имела место субэпендимальная катетеризация, в результате чего стент не раскрывался в проксимальном отделе; после заведения стента в микрокатетер и повторной катетеризации несущего сосуда стент полностью раскрылся. Это

указывает на хирургические трудности, а не на проблемы со стентом (рис. 4).

Радикальность вмешательства оценивали через 6 мес на основании данных селективной церебральной ангиографии. Результаты оказались сопоставимыми с данными научной литературы [8, 9]. Так, S. Sirakov и соавт. указывают, что полного выключения аневризмы из кровотока через 6 мес после имплантации р64 удалось добиться у 76,3 %; ее тромбирование продолжалось еще у 13,8 %, т.е. через 24 мес тотальная окклюзия наблюдалась у 98,5 % пациентов. По мнению авторов, более густое плетение р64 (64 нити) может способствовать более эффективной окклюзии по сравнению с таковой при использовании стента, состоящего из 48 нитей [8].

В нашей работе частота осложнений составила 1,1 %, а летальный исход произошел только в 1 случае по причине паренхиматозного кровоизлияния на фоне двойной дезагрегантной терапии и не был связан со стентированием. По данным ряда публикаций, частота развития стойкого неврологического дефицита составляет 1,7–2,5 % при летальности не выше 0,8 %. При этом частота транзиторного неврологического дефицита может достигать 5,7 %. В основном в ближайшем послеоперационном периоде встречаются ишемические осложнения; геморрагических осложнений не наблюдалось. Среди осложнений в отдаленном периоде авторы называют разрыв аневризмы (1,38 %), нарастание или развитие парезов черепных нервов, асимптомный тромбоз стентов [7–11]. Отдельного внимания заслуживает стеноз стентов, возникающий вследствие гиперплазии интимы. Так, S. Fischer и соавт. выявили его в 19,5 % случаев при ангиографии через 3 мес после операции. Сужение более чем на 50 % зарегистрировано в 54,2 % случаев, и только в 3 случаях потребовалось выполнение баллонной ангиопластики. Через 12 мес стеноз более чем на 50 % не был выявлен ни у одного пациента [11]. Мы обнаружили стеноз стента при контрольной ангиографии через 6 мес у 10 (11,1 %) пациентов, при этом у 6 из них он регрессировал в отдаленном периоде (через 12 мес и более).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потокоперенаправляющий стент р64 служит устройством для эффективного эндоваскулярного лечения пациентов со сложными аневризмами сосудов головного мозга и характеризуется достаточно низкой частотой интра- и послеоперационных осложнений. Особенности его конструкции, а именно управляемое механическое отделение, позволяют хирургу быть более уверенным в ходе его имплантации, а более плотное плетение стента позволяет достичь высокого показателя радикальности в отдаленном периоде.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Urso P.I., Karadeli H.H., Kallmes D.F. et al. Coiling for paraclinoid aneurysms: time to make way for flow diverters? *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(8):1470–4. DOI: 10.3174/ajnr.A3009.
2. Briganti F., Napoli M., Tortora F. et al. Italian multicenter experience with flow-diverter devices for intracranial unruptured aneurysm treatment with periprocedural complications – a retrospective data analysis. *Neuroradiology* 2012;54(10):1145–52. DOI: 10.1007/s00234-012-1047-3.
3. Berge J., Biondi A., Machi P. et al. Flow-diverter Silk stent for the treatment of intracranial aneurysms: 1-year follow-up in a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(6):1150–5. DOI: 10.3174/ajnr.A2907.
4. Saatci I., Yavuz K., Ozer C. et al. Treatment of intracranial aneurysms using the Pipeline flow-diverter device: a single-center experience with long-term follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(8):1436–46. DOI: 10.3174/ajnr.A3246.
5. Raymond J., Guilbert F., Weill A. et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003;34(6):1398–403. DOI: 10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9.
6. Breu A.K., Hauser T.K., Ebner F.H. et al. Morphologic and clinical outcome of intracranial aneurysms after treatment using flow diverter devices: mid-term follow-up. *Radiol Res Pract* 2016;2016:2187275. DOI: 10.1155/2016/2187275.
7. Briganti F., Leone G., Marseglia M. et al. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: a systematic review. *Neuroradiol J* 2015;28(4):365–75. DOI: 10.1177/1971400915602803.
8. Sirakov S., Sirakov A., Bhogal P. et al. The p64 flow diverter – mid-term and long-term results from a single center. *Clin Neuroradiol* 2020;30(3):471–80. DOI: 10.1007/s00062-019-00823-y.
9. Puffer R.C., Piano M., Lanzino G. et al. Treatment of cavernous sinus aneurysms with flow diversion: results in 44 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35(5):948–51. DOI: 10.3174/ajnr.A3826.
10. Morais R., Mine B., Bruyère P.J. et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with the p64 flow diverter stent: mid-term results in 35 patients with 41 intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 2017;59(3):263–9. DOI: 10.1007/s00234-017-1786-2.
11. Fischer S., Aguilar-Pérez M., Henkes E. et al. Initial experience with p64: a novel mechanically detachable flow diverter for the treatment of intracranial saccular sidewall aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(11):2082–9. DOI: 10.3174/ajnr.A4420.

Вклад авторов

V.C. Киселев: разработка дизайна исследования, проведение операций, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

A.O. Соснов: проведение операций, анализ полученных данных;

A.M. Перфильев: проведение операций, обзор публикаций по теме статьи;

P.P. Гафуров: проведение операций, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.S. Kiselev: developing the research design, performing surgery, reviewing of publications on the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.O. Sosnov: performing surgery, analysis of the obtained data;

A.M. Perfiliev: performing surgery, reviewing of publications on the article's theme;

R.R. Gafurov: performing surgery, obtaining data for analysis, reviewing of publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

V.C. Киселев / V.S. Kiselev: <https://orcid.org/0000-0002-7406-9874>

A.O. Соснов / A.O. Sosnov: <https://orcid.org/0000-0002-1325-8460>

A.M. Перфильев / A.M. Perfiliev: <https://orcid.org/0000-0002-4065-5736>

P.P. Гафуров / R.R. Gafurov: <https://orcid.org/0000-0003-4767-9906>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета Федерального центра нейрохирургии Минздрава России (Новосибирск) (протокол № 5 от 20.08.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Neurosurgical Center (Novosibirsk) (protocol No. 5 from 20.08.2020). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.05.2020. **Принята к публикации:** 16.12.2020.

Article submitted: 22.05.2020. **Accepted for publication:** 16.12.2020.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-83-90



РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БАЗИЛЯРНОЙ ИНВАГИНАЦИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНОМАЛИЕЙ КИАРИ I ТИПА

Д.С. Епифанов, В.Б. Лебедев, А.А. Зуев

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Дмитрий Сергеевич Епифанов doc.neuros@gmail.com

Введение. Каждая из указанных в заголовке статьи патологий редка и может приводить к компрессии ствола головного и спинного мозга с развитием «смешанной» клинической картины. Тактика лечения пациентов с сочетанием этих патологий, предлагаемая разными авторами, существенно отличается.

Цель публикации – обобщить собственный опыт лечения пациентов с базилярной инвагинацией, ассоциированной с аномалией Киари I типа, и сопоставить результаты с данными научной литературы.

Материалы и методы. С 2014 по 2019 г. в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова было проведено хирургическое лечение 3 пациентов с сочетанием базилярной инвагинации и аномалии Киари I типа. Показаниями к операции были длительно прогрессирующие неврологические нарушения и неэффективность консервативной терапии. Выполнена передняя эндоскопическая трансназальная и задняя декомпрессия нервных структур с последующей стабилизацией.

Результаты. Состояние всех пациентов оценено через 12 мес после операции. У всех пациентов наблюдалась положительная динамика неврологического статуса. По данным магнитно-резонансной томографии кранио-verteбрального сочленения у 2 пациентов констатирована положительная динамика: регресс очага миелопатии, уменьшение диаметра сирингомиелической кисты.

Заключение. Передняя эндоскопическая трансназальная декомпрессия нервных структур показана при преобладании в клинической картине бульбарных нарушений и/или парезов конечностей, задняя декомпрессия – при наличии специфических симптомов аномалии Киари I типа и/или сирингомиелии. Принимая во внимание результаты последних исследований, можно предположить, что стабилизация является необходимой составляющей лечения пациентов с данными патологиями.

Ключевые слова: базилярная инвагинация, аномалия Киари I типа, эндоскопическая трансназальная декомпрессия, атлантаксиальная нестабильность

Для цитирования: Епифанов Д.С., Лебедев В.Б., Зуев А.А. Результаты хирургического лечения пациентов с базилярной инвагинацией, ассоциированной с аномалией Киари I типа. Нейрохирургия 2021;23(1):83–90. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-83-90.

Results of surgical treatment of patients with basilar invagination associated with type I Chiari malformation

D.S. Epifanov, V.B. Lebedev, A.A. Zuev

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Contacts: Dmitry Sergeevich Epifanov doc.neuros@gmail.com

Introduction. Each of the pathologies is rare and can lead to compression of the brainstem and spinal cord, with the development of a “mixed” clinical picture. The tactics of treating such patients differs from one author to another.

The objective is to present the author’s experience in treating patients with basilar invagination associated with type I Chiari malformation and to analyze the literature on the methods of surgical treatment of this pathology.

Materials and methods. From 2014 to 2019, 3 patients with a basilar invagination and type I Chiari malformation were surgically treated at the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. Indications for surgical intervention were long-term progressive neurological disorders, lack of effect from conservative therapy. Patients underwent anterior transnasal and posterior decompression of nerve structures followed by stabilization.

Results. All patients were evaluated 12 months after surgery. All patients in neurological status showed positive dynamics. According to magnetic resonance imaging of the craniovertebral junction, 2 patients showed positive dynamics: regression of the myelopathy, a decrease in the diameter of the syringomyelic cyst.

Conclusion. The criteria for anterior transnasal decompression are the predominance of bulbar disorders and/or paresis in the extremities in the clinical picture; posterior decompression of nerve structures, indicated in the presence of specific symptoms of type I Chiari malformation and/or syringomyelia. Taking into account the results of the latest published studies it can be assumed that stabilization is a necessary option in the treatment of patients with this pathology.

Key words: basilar invagination, type I Chiari malformation, endoscopic transnasal decompression, atlanto-axial instability

For citation: Epifanov D.S., Lebedev V.B., Zuev A.A. Results of surgical treatment of patients with basilar invagination associated with type I Chiari malformation. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):83–90. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-83-90.

ВВЕДЕНИЕ

Базиллярная инвагинация (БИ) представляет собой аномалию развития краниовертебрального сочленения, при которой зубовидный отросток позвонка C_2 вклинивается в большое затылочное отверстие (БЗО). Нередко БИ сочетается с гипоплазией ската, позвонка C_1 или мыщелков затылочной кости, ахондроплазией, неполным кольцом позвонка C_1 , атлантозатылочной ассимиляцией, аномалией Киари (АК). Плотность костной ткани при данной патологии не страдает. В настоящее время для постановки диагноза разработано большое количество рентгенологических критериев, однако наиболее широко применяются линии Чемберлена (Chamberlain), Мак-Рея (McRae), Мак-Грегора (McGregor), линия двубрюшных мышц (digastic), Вакенгейма (Wackenheim).

Аномалия Киари I типа (АК-I) представляет собой врожденную патологию развития ромбовидного мозга, проявляющуюся несоответствием размеров задней черепной ямки и мозговых структур, находящихся в этой области, что приводит к опущению ствола головного мозга и миндалин мозжечка в БЗО и ущемлению их на этом уровне.

Частота АК-I составляет 1 случай на 1000 новорожденных [1]. Только у 33–38 % пациентов АК-I ассоциируется с БИ [2]. Редкость и малоизученность сочетания этих патологий краниовертебрального сочленения приводит к тому, что тактика лечения пациентов, предлагаемая разными авторами, существенно отличается. Каждая из вышеназванных патологий может приводить к компрессии ствола головного и спинного мозга с развитием «смешанной» клинической картины, а это, в свою очередь, затрудняет выбор между передней или задней декомпрессией нервных структур.

Цель публикации – обобщить собственный опыт лечения пациентов с базиллярной инвагинацией, ассоциированной с аномалией Киари I типа, и сопоставить результаты с данными научной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 137 пациентов с АК-I, из них у 31 (22,6 %) пациента она была ассоциирована с БИ, при-

чем только 6 пациентам было показано хирургическое вмешательство.

С 2014 по 2019 г. в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова было проведено лечение 3 пациентов с сочетанием БИ и АК-I. Диагноз был поставлен на основании жалоб, анамнеза, данных осмотра, магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии краниовертебрального сочленения и шейного отдела позвоночника.

Пациенты предъявляли жалобы на боль в шейном отделе позвоночника, слабость в конечностях, нарушения походки и чувствительности.

При неврологическом осмотре у пациентов выявлены различные чувствительные нарушения, парезы конечностей, сенситивная атаксия. У 1 пациента преобладали бульбарные нарушения – поперхивание при еде, нарушение акта глотания (см. таблицу).

С целью объективизации данных на дооперационном этапе и через 12 мес после операции мы оценивали состояние пациентов по шкалам Karnofsky, McCormick, Японской ортопедической ассоциации (modified Japanese Orthopedic Association score, mJOA).

Критериями постановки диагноза БИ по данным компьютерной томографии краниовертебрального сочленения служили выстояние верхушки зубовидного отростка позвонка C_2 выше линии Чемберлена более чем на 5 мм, линии Мак-Грегора на 4,5 мм и нахождение линии двубрюшных мышц выше горизонтальной линии, пересекающей середины атлантоокипитальных суставов на коронарной проекции, не менее чем на 10 мм.

Диагноз АК-I устанавливали по данным МРТ головного мозга при опущении миндалин мозжечка ниже уровня БЗО на 5 мм.

Показаниями к операции при сочетании БИ с АК-I были длительно прогрессирующие неврологические нарушения и неэффективность консервативной терапии (анамнез заболевания всех пациентов >1 года).

Выполнена передняя и задняя декомпрессия нервных структур с последующей стабилизацией. Критерием выбора передней трансназальной декомпрессии было преобладание симптомов, связанных с компрессией

Неврологический статус пациентов с базилярной инвагинацией и аномалией Киари I типа до и после операции
Neurological status of patients with basilar invagination and type I Chiari malformation before and after surgery

Показатель Characteristic	Пациент № 1 (мужчина 25 лет) Patient 1 (25-year-old male)	Пациент № 2 (мужчина 30 лет) Patient 2 (30-year-old male)	Пациент № 3 (женщина 64 лет) Patient 3 (64-year-old female)
До операции Prior to surgery			
Оценка выраженности боли в шее по визуально-аналоговой шкале Neck pain per the analog visual scale	2–3 балла периодическая 2–3 points, periodic	≤5 баллов ≤5 points	≤4 балла ≤4 points
Гипестезия в конечностях Hypesthesia in the extremities	+	+	+
Слабость в конечностях Weakness in the extremities	–	+	+
Нарушение походки Gait impairment	+	+	+
Поперхивание при еде, нарушения глотания Choking during eating, swallowing abnormalities	+	–	–
Нарушения чувствительности Sensory abnormalities	Гипестезия кончиков пальцев обеих кистей Hypesthesia in fingertips on both hands	Диссоциированные расстройства чувствительности Dissociative sensory abnormalities	Гипестезия кончиков пальцев рук и ног Hypesthesia in tips of the fingers and toes
Парезы конечностей Paresis of the extremities	–	Левосторонний гемипарез (4 балла) Left-sided hemiparesis (4 points)	Нижний проксимальный парепарез (4 балла) Lower proximal paraparesis (4 points)
Сенситивная атаксия Sensory ataxia	+	+	+
Бульбарные нарушения Bulbar abnormalities	+	–	–
Симптом Бабинского Babinski sign	+	+	+
Оценка по шкале Karnofsky Karnofsky score	70 %	70 %	80 %
Оценка по шкале McCormick McCormick score	3 балла 3 points	3 балла 3 points	3 балла 3 points
Оценка по модифицированной шкале Японской ортопедической ассоциации Modified Japanese Orthopedic Association score	16 баллов 16 points	11 баллов 11 points	12 баллов 12 points
Через 12 мес после операции 12 months after the surgery			
Оценка выраженности боли в шее по визуально-аналоговой шкале Neck pain per the Analog Visual Scale	≤3 баллов, периодическая ≤3, periodic	≤3 баллов ≤3 points	≤4 балла к концу дня ≤4 by the end of the day
Нарушения чувствительности Sensory abnormalities	–	Диссоциированные расстройства чувствительности Dissociative sensory abnormalities	Периодическая гиперестезия кончиков пальцев рук и ног Periodic hypesthesia in tips of the fingers and toes
Парезы конечностей Paresis of the extremities	–	Левосторонний гемипарез (4 балла) Left-sided hemiparesis (4 points)	–
Сенситивная атаксия Sensory ataxia	–	±	±

Окончание таблицы

The end of the table

Показатель Characteristic	Пациент № 1 (мужчина 25 лет) Patient 1 (25-year-old male)	Пациент № 2 (мужчина 30 лет) Patient 2 (30-year-old male)	Пациент № 3 (женщина 64 лет) Patient 3 (64-year-old female)
Бульбарные нарушения Bulbar abnormalities	–	–	–
Симптом Бабинского Babinski sign	–	+	+
Оценка по шкале Karnofsky Karnofsky score	90 %	80 %	80 %
Оценка по шкале McCormick McCormick score	1 балл 1 point	2 балла 2 points	3 балла 3 points
Оценка по модифицированной шкале Японской ортопедической ассоциации Modified Japanese Orthopedic Association score	18 баллов 18 points	12 баллов 12 points	13 баллов 13 points

ствола головного мозга и спинного мозга смещенным зубовидным отростком позвонка C_2 : бульбарных нарушений, парезов конечностей. Заднюю декомпрессию проводили в случае возникновения клинических симптомов, обусловленных АК-I, либо прогрессирования симптомов, вызванных сирингомиелией. Заднюю декомпрессию осуществляли путем субокципитальной краниоэктомии, ламинэктомии позвонков C_1-C_2 .

Заднюю стабилизацию рутинно (всем пациентам) мы не проводили и рассматривали данное вмешательство как необходимое только в случае дальнейшего развития клинико-рентгенологических признаков атлантаксиальной нестабильности. Все этапы хирургического лечения были согласованы с пациентами.

Пациенту № 1 были одноэтапно выполнены эндоскопическая трансназальная резекция передней дужки позвонка C_1 и зубовидного отростка позвонка C_2 , субокципитальная краниоэктомия, задняя ламинэктомия позвонка C_1 , окципитоспондилодез. Окципитоспондилодез был проведен одновременно в связи с признаками нестабильности позвонков C_1-C_2 при дооперационном обследовании.

Пациентам № 2 и 3 на 1-м этапе были выполнены эндоскопическая трансназальная резекция зубовидного отростка позвонка C_2 , части передней дужки позвонка C_1 , ската. На 2-м этапе ввиду прогрессирования симптомов, связанных с АК-I, у пациента № 2 выполнены устранение фиксации головного и спинного мозга на уровне краниовертебрального сочленения, ламинэктомия позвонков C_1-C_2 , ревизия отверстия Мажанди, вентрикулосубарахноидальное шунтирование, микрохирургическая пластика твердой мозговой оболочки краниовертебрального сочленения, задняя фиксация на уровне позвонков позвонков C_1-C_2 по Harms. У пациентки № 3 в связи с развитием клинико-рентгенологических признаков атлантаксиальной

нестабильности проведены субокципитальная краниоэктомия, задняя ламинэктомия позвонка C_1 , краниоцервикальный спондилодез на уровне позвонков $C_0-C_2-C_3$, пластика дефекта ТМО.

Через 7 мес в связи с развитием нестабильности фиксирующей системы пациентке № 3 потребовался перемонтаж краниоцервикальной системы на уровне позвонков $C_0-C_2-C_3$, краниоцервикальный спондилодез на уровне позвонков позвонков C_0-C_6 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние всех пациентов оценено через 12 мес после операции.

У пациента № 1 полностью регрессировали бульбарные нарушения, восстановилась чувствительность пальцев рук, походка. Пациент отмечает периодическое возникновение болей в шейной области по окончании рабочего дня (до 3 баллов по визуально-аналоговой шкале). Оценка по шкале Karnofsky – 90 %, шкале McCormick – 1 балл, шкале mJOA – 18 баллов. Активно работает, водит автомобиль.

При МРТ краниовертебрального сочленения подтверждена удовлетворительная декомпрессия структур головного и спинного мозга, визуализировано свободное переднее и заднее субдуральное пространство, регресс гиперинтенсивного сигнала в T2-режиме в спинном мозге на уровне тела позвонка C_2 .

Пациент № 2 отметил снижение интенсивности болевого синдрома в шейном, грудном отделах позвоночника, частичное восстановление чувствительности левых конечностей, незначительное улучшение походки, однако сохранялся левосторонний гемипарез (до 4 баллов). Оценка по шкале Karnofsky – 80 %, шкале McCormick – 2 балла, шкале mJOA – 12 баллов. Пациент способен передвигаться с опорой на трость на расстояние до 1 км, управляет автомобилем, имеет инвалидность II группы.

По данным МРТ краниовертебрального сочленения (рис. 1) подтверждена удовлетворительная декомпрессия структур головного и спинного мозга, визуализировано свободное переднее и заднее субдуральное пространство, вентрикулосубарахноидальный шунт в полости IV желудочка, отмечено значительное уменьшение диаметра сиригомиелической кисты (индекс Vaquero на уровне позвонка C_5 — 10 %, до операции — 67,4 %).

Состояние пациентки № 3 с положительной динамикой в виде восстановления силы ног, значительного регресса чувствительных нарушений, атаксической походки. Однако пациентка отмечает появление болей в шейном отделе позвоночника к концу дня (до 4 баллов по визуально-аналоговой шкале). Передвигается с опорой на ходунки, имеет инвалидность III группы, продолжает работать. Оценка по шкале Karnofsky — 80 %, шкале McCormick — 3 балла, шкале mJOA — 13 баллов.

По данным МРТ краниовертебрального сочленения подтверждена удовлетворительная декомпрессия структур головного и спинного мозга, визуализировано свободное переднее и заднее субдуральное пространство.

Во всех клинических случаях по данным контрольной компьютерной томографии краниовертебрального сочленения положение металлоимплантатов было удовлетворительным; признаки нестабильности системы отсутствовали (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время показания к той или иной операции у пациентов с БИ и АК-I четко не определены. В зависимости от направления компрессии структур ствола головного мозга и спинного мозга на уровне краниовертебрального сочленения и клинической картины, первично выполняют переднюю или заднюю декомпрессию.

Основоположником трансоральной хирургии, разработавшим передний доступ, является A. Kanavel, который в 1917 г. впервые использовал его для извлечения пули из краниоцервикальной области [3]. В 80-х годах XX в. это направление хирургии популяризировал Н.А. Crookard, используя операционный микроскоп и разработанный им ретрактор [4]. В дальнейшем, с развитием эндоскопической техники и микрохирургического инструментария, стал возможен эндоскопический трансназальный доступ к краниовертебральной области, который был предложен А.В. Kassam в 2005 г. [5]. Использование этого доступа для передней декомпрессии имеет ряд преимуществ перед трансоральным: ниже риск бактериальной контаминации, отека, повреждения языка и зубов и, как следствие, продленной послеоперационной интубации, отсутствует необходимость питания через назогастральный зонд в раннем послеоперационном периоде, нет нарушений фонации (которые возника-

ют при трансоральном доступе в результате расщепления твердого и мягкого неба) [6–9].

Количество публикаций, в которых оценивается эффективность передней трансназальной декомпрессии у пациентов с БИ и АК-I, довольно невелико. Кроме того, обычно они представляют собой описание 1–3 клинических случаев [10]. Так, T. Goldschlager и соавт. представили следующие результаты лечения 3 пациентов: регресс клинических признаков миелопатии и восстановление носового дыхания, а также уменьшение выраженности симптомов, связанных с компрессией мозжечка; у 1 из пациентов в послеоперационном периоде было носовое кровотечение [11]. Схожие результаты описаны еще в 4 источниках [12–15]. Во всех случаях, за исключением одного, выполнена задняя стабилизация, во всех случаях авторы не отметили каких-либо осложнений в послеоперационном периоде.

Среди хирургов бытует устойчивое мнение о необходимости выполнения одномоментной задней стабилизации после этапа передней декомпрессии у таких пациентов [16–18]. Однако некоторые авторы утверждают, что далеко не у всех пациентов развивается ятрогенная нестабильность после трансоральной [19] или трансназальной [14] резекции зубовидного отростка позвонка C_2 . В своих ранних работах A. Goel и соавт. сделали вывод о том, что одновременная задняя стабилизация после трансоральной декомпрессии не является обязательной, а у тех пациентов, которым она необходима, можно безопасно провести ее отсроченно в качестве 2-го этапа [20]. Схожего мнения придерживаются С.А. Dickman и соавт., которые изучили влияние трансоральной одонтоидэктомии на стабильность аксиального сегмента шейного отдела позвоночника у пациентов с врожденными пороками краниовертебральной области [21]. При лечении 2 пациентов в нашей клинике мы также решили не выполнять одномоментную заднюю стабилизацию, однако в дальнейшем, ввиду развития у этих пациентов клинических признаков нестабильности на уровне краниовертебрального сочленения, вынуждены были дополнить переднюю декомпрессию задней стабилизацией.

Существует еще одна точка зрения на решение данной проблемы. Так, J. Klekamp провел ретроспективный анализ данных прооперированных пациентов с БИ, ассоциированной с АК-I, за 1985–2013 гг. и сделал заключение о том, что пациентам без значительной передней компрессии ствола головного мозга и с незначительной клинической симптоматикой в виде болевого синдрома, чувствительных и двигательных нарушений может быть выполнена только задняя декомпрессия нервных структур на уровне БЗО. Однако большинству пациентов с наличием данной патологии необходима не только задняя декомпрессия нервных структур на уровне БЗО, но и восстановление локального сагиттального шейного баланса с последующей

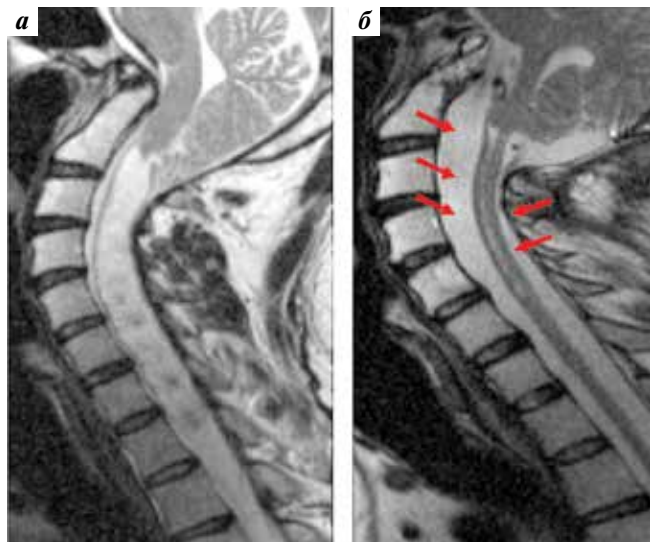


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациента №2 (сагиттальная проекция, режим T2). Краниовертебральное сочленение: а – до операции. Признаки аномалии Киари I типа (определяется опущение миндалин мозжечка до уровня дужки позвонка C_2), сирингомиелия всех отделов спинного мозга (индекс Вакего на уровне позвонка C_5 – 67,4 %), признаки компрессии ствола головного и спинного мозга на уровне дужек позвонков C_1 – C_2 ; б – после операции. Состояние после передней и задней декомпрессии структур головного и спинного мозга, визуализируется свободное переднее и заднее субдуральное пространство (стрелки), уменьшение диаметра сирингомиелической кисты (индекс Вакего на уровне позвонка C_5 – 10 %)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of patient No. 2 (sagittal projection, T2-weighted image). Craniovertebral junction: a – prior to surgery. Signs of type I Chiari malformation (lowering of the cerebellar tonsils to the level of C_2 vertebral arch), syringomyelia of all spinal segments (Vaquero index at the C_5 vertebra level is 67.4 %), signs of compression of the brain and spinal stems at the level of C_1 – C_2 vertebral arches; б – after surgery. Condition after posterior and anterior decompression of the brain and spinal structures, free posterior and anterior subdural spaces are visualized (arrows), decreased diameter of the syringomyelic cyst (Vaquero index at the C_5 vertebra level is 10 %)

стабилизацией. Автор отмечает, что, несмотря на отсутствие рентгенологических признаков нестабильности на дооперационном уровне, у пациентов с БИ и дополнительными аномалиями развития на уровне позвонков C_0 – C_2 и ниже после одномоментной задней декомпрессии нервных структур на уровне БЗО зачастую развиваются клинические признаки нестабильности на краниоцервикальном уровне. По мнению J. Klekamp, трансоральная декомпрессия необходима только пациентам с выраженной передней компрессией ствола головного и спинного мозга и развитием недостаточности каудальной группы черепных нервов [22].

В последние десятилетия наибольший опыт в лечении таких пациентов накопил A. Goel. В своих работах в зависимости от наличия признаков нестабильности при БИ он выделил тип А (с рентгенологическими признаками нестабильности: верхушка зубовидного отростка позвонка C_2 выстоит выше линий Чемберлена, Мак-Рея, Вакенгейма) и тип В (без признаков нестабильности: верхушка зубовидного отрост-

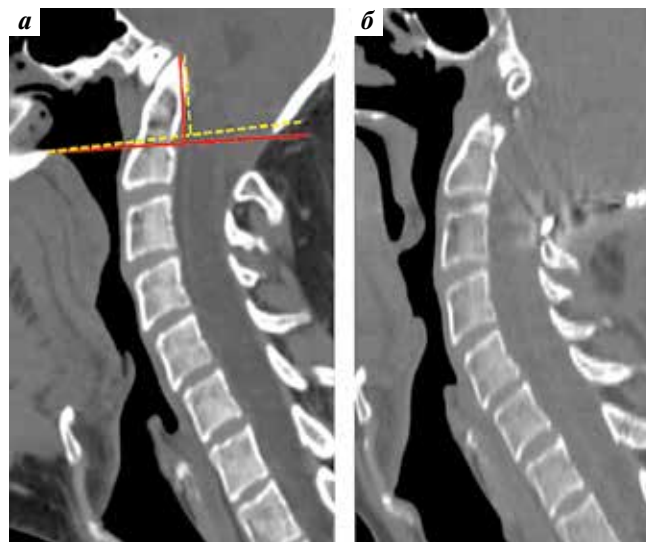


Рис. 2. Компьютерная томография пациента №2 (сагиттальная проекция). Краниовертебральное сочленение: а – до операции. Признаки базиллярной инвагинации: верхушка зубовидного отростка выше линии Чемберлена на 22,5 мм (желтый пунктир), линии Мак-Грегора на 23 мм (красная линия); б – после операции. Визуализируется резецированный зубовидный отросток позвонка C_2 , результат ламинэктомии позвонков C_1 , C_2

Fig. 2. Computed tomography of patient No. 2 (sagittal projection). Craniovertebral junction: a – prior to surgery. Signs of basilar invagination: tip of the odontoid process is 22.5 mm higher than the Chamberlain line (yellow dashed line), 23 mm higher than the McGregor line (red line); б – after the surgery. Resected odontoid process of the C_2 vertebra, result of laminectomy of the C_1 , C_2 vertebrae, is visualized

ка позвонка C_2 , передняя дуга позвонка C_1 , скат располагаются выше линии Чемберлена, но ниже линий Мак-Рея и Вакенгейма). Автор выделил также БИ без АК-I (I тип БИ) и с наличием АК-I (II тип).

В 2014 г. после длительного изучения патологии A. Goel сделал вывод о том, что атлантоаксиальная нестабильность является основой патогенеза всех типов БИ, и выделил 3 типа нестабильности. При I типе дугоотростчатый сустав позвонка C_1 смещается кпереди от сустава позвонка C_2 (чаще идентифицируется как БИ IA типа), а зубовидный отросток позвонка C_2 смещается кзади и сдавливает ствол головного мозга. Данный тип БИ обычно выявляется у более молодых пациентов и сопровождается более острыми симптомами. При II типе (дугоотростчатый сустав позвонка C_1 смещен кзади от сустава позвонка C_2) и III типе (дугоотростчатые суставы позвонков C_1 и C_2 находятся на одной линии) нестабильность может быть идентифицирована только интраоперационно и чаще отождествляется с БИ ПВ типа. II и III типы нестабильности выявляются у пожилых пациентов и связаны в большей степени с хроническими структурными пороками развития. Таким образом, автор приходит к заключению, что независимо от типа БИ ключевым моментом в лечении пациентов является задняя стабилизация [23–25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на наш небольшой опыт и на опыт иностранных коллег, можно сделать вывод о том, что критериями выбора передней трансназальной декомпрессии служат преобладание в клинической картине бульбарных нарушений и/или парезов конечностей. Задняя декомпрессия нервных структур путем субокципитальной краниэктомии и ламинэктомии позвонков C₁–C₂ показана при наличии специфических симптомов АК-I и/или сиригомиелии. У всех наших

пациентов была выполнена стабилизация в связи с атлантаксиальной нестабильностью, развившейся до операции или после нее.

Принимая во внимание результаты последних исследований, можно предположить, что стабилизация необходима при лечении пациентов с АК-I и БИ. Однако недостаточная изученность патогенеза данных патологий, дефицит публикаций по проблеме их лечения, отсутствие проспективных многоцентровых исследований свидетельствуют об актуальности дальнейшего их изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alkoç O.A., Songur A., Eser O. et al. Stereological and morphometric analysis of MRI Chiari malformation type-1. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58(5): 454–61. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.5.454.
- Pindrik J., Johnston J.M. Jr. Clinical presentation of Chiari I malformation and syringomyelia in children. *Neurosurg Clin N Am* 2015;509–14. DOI: 10.1053/j.su.1t.2015.12.001.
- Kanavel A. Bullet located between the atlas and the base of the skull: technique of removal through the mouth. *Surg Clin Chir* 1917;1:361–6.
- Crockard H.A. Anterior approaches to lesions of the upper cervical spine. *Clin Neurosurg* 1988;34:389–416.
- Kassam A.B., Snyderman C., Gardner P. et al. The expanded endonasal approach: a fully endoscopic transnasal approach and resection of the odontoid process: technical case report. *Neurosurgery* 2005;57(1 Suppl):E213. DOI: 10.1227/01.neu.0000163687.64774.e4.
- Crockard H.A. Transoral surgery: some lessons learned. *Br J Neurosurg* 1995;9(3):283–93. DOI: 10.1080/02688699550041304.
- Di Lorenzo N., Fortuna A., Guidetti B. Craniovertebral junction malformations. Clinicoradiological findings, longterm results, and surgical indications in 63 cases. *J Neurosurg* 1982;57(5): 603–8. DOI: 10.1007/BF01401296.
- Messina A., Bruno M.C., Decq P. et al. Pure endoscopic endonasal odontoidectomy: anatomical study. *Neurosurg Rev* 2007;30(3):189–94 DOI: 10.1007/s10143-007-0084-6.
- Wu J.C., Huang W.C., Cheng H. et al. Endoscopic transnasal transclival odontoidectomy: a new approach to decompression: technical case report. *Neurosurgery* 2008;63(1 Suppl 1):on92–4. DOI: 10.1227/01.neu.0000335020.06488.c8.
- Fujii T., Platt A., Zada G. Endoscopic endonasal approaches to the craniovertebral junction: a systematic review of the literature. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015;76(6):480–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1554904>.
- Goldschlager T., Härtl R., Greenfield J.P. et al. The endoscopic endonasal approach to the odontoid and its impact on early extubation and feeding. *J Neurosurg* 2015;122(3):511–8. DOI: 10.3171/2014.9.JNS14733.
- Hankinson T.C., Grunstein E., Gardner P. et al. Transnasal odontoid resection followed by posterior decompression and occipitocervical fusion in children with Chiari malformation Type I and ventral brainstem compression. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5(6):549–53. DOI: 10.3171/2010.2.PEDS09362.
- Grammatica A., Bonali M., Ruscitti F. et al. Transnasal endoscopic removal of malformation of the odontoid process in a patient with type I Arnold–Chiari malformation: a case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011;31(4):248–52.
- Scholtes F., Signorelli F., McLaughlin N. et al. Endoscopic endonasal resection of the odontoid process as a standalone decompressive procedure for basilar invagination in Chiari type I malformation. *Minim Invasive Neurosurg* 2011;54(4):179–82. DOI: 10.1055/s-0031-1283168.
- Menezes A.H., VanGilder J.C. Transoral-transpharyngeal approach to the anterior craniocervical junction. Ten-year experience with 72 patients. *J Neurosurg* 1988;69(6):895–903. DOI: 10.3171/jns.1988.69.6.0895.
- Menezes A.H. Surgical approaches: postoperative care and complications, “transoral-transpalatopharyngeal approach to the craniocervical junction”. *Childs Nerv Syst* 2008;24(10):1187–93. DOI: 10.1007/s00381-008-0599-3.
- Hwang S.W., Heilman C.B., Riesenburger R.I., Kryzanski J. C1–C2 arthrodesis after transoral odontoidectomy and suboccipital craniectomy for ventral brain stem compression in Chiari I patients. *Eur Spine J* 2008;17(9):1211–7. DOI: 10.1007/s00586-008-0706-x.
- Kaibara T., Hurlbert R.J., Sutherland G.R. Intraoperative magnetic resonance imaging-augmented transoral resection of axial disease. *Neurosurg Focus* 2001;10(2):E4. DOI: 10.3171/foc.2001.10.2.5.
- Gladi M., Iacoangeli M., Specchia N. et al. Endoscopic transnasal odontoid resection to decompress the bulbo-medullary junction: a reliable anterior minimally invasive technique without posterior fusion. *Eur Spine J* 2012;21 Suppl 1:S55–60. DOI: 10.1097/00002517-199212000-00001.
- Goel A., Bhatjiwale M., Desai K. Basilar invagination: a study based on 190 surgically treated patients. *J Neurosurg* 1998;88(6):962–8. DOI: 10.3171/foc.1998.4.4.1.
- Dickman C.A., Locantoro J., Fessler R.G. The influence of transoral odontoid resection on stability of the craniovertebral junction. *J Neurosurg* 1992;77(4):525–30. DOI: 10.3171/jns.1992.77.4.0525.
- Klekamp J. Chiari I malformation with and without basilar invagination: a comparative study. *Neurosurg Focus* 2015;38(4):E12. DOI: 10.3171/2015.1.FOCUS14783.
- Goel A. Goel's classification of atlantoaxial “facetial” dislocation. *J Craniovertebr Junction Spine* 2014;5(1):3–8. DOI: 10.4103/0974-8237.135206.
- Goel A. Facetal alignment: basis of an alternative Goel's classification of basilar invagination. *J Craniovertebr Junction Spine* 2014;5(2):59–64. DOI: 10.4103/0974-8237.139199.
- Goel A. Instability and basilar invagination. *J Craniovertebr Junction Spine* 2012;3(1):1–2. DOI: 10.4103/0974-8237.110115.

Вклад авторов

Д.С. Епифанов: проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.Б. Лебедев, А.А. Зувев: проведение операций, анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.S. Epifanov: surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
V.B. Lebedev, A.A. Zuev: surgical treatment, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Епифанов / D.S. Epifanov: <https://orcid.org/0000-0001-8895-3196>

В.Б. Лебедев / V.B. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0002-3372-2670>

А.А. Зувев / A.A. Zuev: <https://orcid.org/0000-0003-2974-1462>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 19.02.2020. **Принята к публикации:** 16.12.2020.

Article submitted: 19.02.2020. **Accepted for publication:** 16.12.2020.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-91-100



ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИКА КРУПНЫХ ДЕФЕКТОВ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 30 НАБЛЮДЕНИЙ

Е.В. Шелеско, Н.А. Черникова, А.Д. Кравчук, Д.Н. Зинкевич, А.И. Белов

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

Контакты: Надежда Алексеевна Черникова chernikhope@gmail.com

Введение. Пластика крупных дефектов основания черепа – сложная проблема эндоскопической трансназальной хирургии. Трудности чаще всего связаны с широкой резекцией твердой мозговой оболочки, внутриаракноидальной диссекцией (при удалении менингоцеле или при резекции интракраниально распространяющейся опухоли), наличием невакуляризованного участка, который подвергается постоянному давлению ликвора со стороны полости черепа, а с другой стороны сообщается с заведомо инфицированной полостью носа, что повышает риск нагноения и отторжения трансплантата.

Цель исследования – проанализировать собственный опыт лечения пациентов с крупными дефектами основания черепа и на основании полученных результатов оптимизировать методику пластики.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 30 случаев пластики крупных дефектов основания черепа разной этиологии. Оценивали результаты пластики в раннем и позднем послеоперационном периоде. Статистическую обработку осуществляли с использованием точного критерия Фишера и анализа произвольных таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 . Выполнен обзор литературы с целью сравнения собственных данных с результатами других исследований.

Результаты. В группе пациентов ($n = 16$), у которых для пластики применяли только свободные трансплантаты, ее эффективность составила 75 %. В группе пациентов ($n = 14$), у которых последний этап пластики проводили с помощью перемещенного лоскута на питающей ножке, эффективность пластики составила 100 %. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между типом трансплантата и степенью герметичности пластики ($p < 0,05$). Использование люмбального дренажа не влияло на вероятность рецидива ликвореи в послеоперационном периоде ($p > 0,05$).

Заключение. Эндоскопическая трансназальная пластика эффективна при дефектах основания черепа размером $> 1,5$ см. При крупных дефектах основания черепа предпочтение следует отдавать многослойной пластике с использованием васкуляризованных лоскутов. Использование люмбального дренажа при пластике крупных дефектов оправданно при наличии явных показаний с точки зрения соотношения возможной пользы и риска, обусловленного инвазивностью метода.

Ключевые слова: назальная ликворея, дефект основания черепа, хирургия основания черепа, эндоскопическая трансназальная хирургия

Для цитирования: Шелеско Е.В., Черникова Н.А., Кравчук А.Д. и др. Эндоскопическая пластика крупных дефектов основания черепа: ретроспективный анализ 30 наблюдений. Нейрохирургия 2021;23(1):91–100. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-91-100.

Endoscopic skull base reconstruction of large defects: retrospective analysis of 30 cases

E. V. Shelesko, N. A. Chernikova, A. D. Kravchuk, D. N. Zinkevich, A. I. Belov

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

Contacts: Nadezhda Alekseevna Chernikova chernikhope@gmail.com

Background. Endoscopic skull base reconstruction of large defects is a difficult issue in neurosurgery, as there are problems associated with a wide dural resection, intra-arachnoid dissection (due to removal of the meningocele or resection of an intracranially spreading tumor), and exposure to high-flow cerebrospinal fluid within the cisterns. But perhaps the most significant influence is the larger nonvascularized reconstructive bed – cerebrospinal fluid on one side and sinus cavity (air) on the other.

The study objective is to analyze our own experience in treating patients with large defects of the skull base and, based on the results obtained, to optimize the method of reconstruction.

Materials and methods. A retrospective analysis of 30 cases of reconstruction of large defects of skull base of various etiologies. The results of surgery in the early and late postoperative period were evaluated. Statistical analysis was carried out using the exact Fisher criterion and the analysis of arbitrary contingency tables using the chi-square criterion. A literature review was conducted to compare the data obtained with the results of other studies.

Results. In the group of patients ($n = 16$) for whom reconstruction was performed only with free transplants the effectiveness of reconstruction was 75 %. In the group of patients ($n = 14$) who underwent the last stage of reconstruction using a vascularized pedicled nasoseptal flap, the plastic surgery efficiency was 100 %. According to statistical analysis, there is a relationship between the choice of transplant type and the multilayer technique ($p < 0.05$). The use of lumbar drainage did not affect the recurrence of cerebrospinal fluid leak in the postoperative period ($p > 0.05$).

Conclusion. Endoscopic skull base reconstruction can be effectively used for defects of the skull base > 1.5 cm. When choosing the technique of reconstruction of large defects of the skull base, preference should be given to multilayer plastic using vascularized flaps. The use of lumbar drainage for reconstruction of large defects is a justified method in the case of a clear definition of indications for its use, based on a comparison of the possible benefits and risks associated with the invasiveness of the method.

Key words: nasal liquorrhea, skull base defect, skull base surgery, endoscopic transnasal surgery

For citation: Shelesko E.V., Chernikova N.A., Kravchuk A.D. et al. Endoscopic skull base reconstruction of large defects: retrospective analysis of 30 cases. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):91–100. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-91-100.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается быстрое развитие трансназальных доступов к разным отделам основания черепа. Во многих хирургических центрах эндоскопическому доступу отдается предпочтение при лечении менингеоцеле, при пластике ликворных фистул, резекции доброкачественных и злокачественных новообразований [1–3]. Данный вид вмешательств в настоящее время является рутинным и не считается рискованным, как ранее. Еще в недавнем прошлом большая часть осложнений при пластике крупных дефектов основания черепа была обусловлена невозможностью герметичного закрытия дефектов и отделения полости черепа от околоносовых пазух, что приводило к опасным для жизни осложнениям, таким как менингит, абсцесс головного мозга, венитрикулит и т. д. [4–6]. В тот период частота возникновения назальной ликвореи после пластики дефектов размером $> 1,5$ см составляла 30–40 % [7]. Невозможность закрытия крупных дефектов основания черепа была ахиллесовой пятой эндоскопической трансназальной хирургии [8].

Техника выполнения пластики – важнейший выбор, перед которым стоит хирург при планировании операции. По данным научной литературы, для большинства мелких (< 1 см) и средних (1,0–1,5 см) дефектов основания черепа (чаще всего спонтанных или травматического происхождения) оптимальна пластика с многослойным укладыванием свободных трансплантатов [9]. При этом успешность выполнения пластики превышает 90 % и не зависит от техники или материалов [10]. Имеются сообщения о низкой частоте рецидивов назальной ликвореи и инфекций в отдаленном послеоперационном периоде [11]. При крупных же дефектах ($> 1,5$ см) возникают некоторые трудности, связанные с широкой резекцией твердой мозговой оболочки, внутриаракноидальной диссекции-

ей (при удалении менингоцеле или резекции интракраниально распространяющейся опухоли) и давлением ликвора на трансплантат. Но самую большую проблему представляет наличие неваккуляризованного участка, который подвергается постоянному давлению ликвора со стороны полости черепа, а с другой стороны сообщается с заведомо инфицированной полостью носа, что повышает риск нагноения и отторжения трансплантата [12, 13].

По данным ряда авторов, использование свободных трансплантатов для закрытия крупных дефектов сопровождается более высоким риском рецидивов, чем при закрытии более мелких дефектов [14, 15]. Частота возникновения назальной ликвореи в раннем послеоперационном периоде остается недопустимо высокой (> 30 %). Разработка техники использования вакуляризованных трансплантатов привела к существенному улучшению статистики, открыв возможность эндоскопической реконструкции более крупных дефектов между полостью носа и полостью черепа [16, 17].

Цель исследования – проанализировать собственный опыт лечения пациентов с крупными дефектами основания черепа и на основании полученных результатов оптимизировать методику пластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ данных 30 пациентов, которым в отделении оториноларингологии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в 2008–2019 гг. выполнена пластика крупных дефектов основания черепа. Размер дефекта определяли по данным компьютерной томографии (рис. 1), компьютерной цистернографии и интраоперационно.

Отбор пациентов. С 2008 по 2019 г. в отделении оториноларингологии центра прооперирован 491 пациент

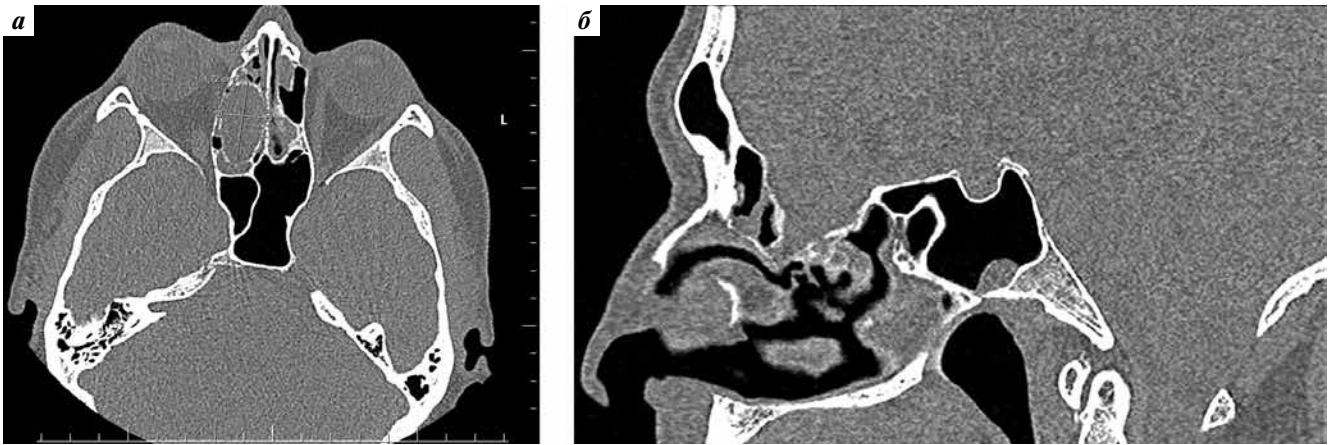


Рис. 1. Компьютерная томография, аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции. Крупный дефект травматической этиологии в проекции крыши решетчатого лабиринта справа

Fig. 1. Computed tomography, axial (a) and sagittal (b) projections. A major defect of traumatic etiology in the projection of the roof of the trellised labyrinth on the right

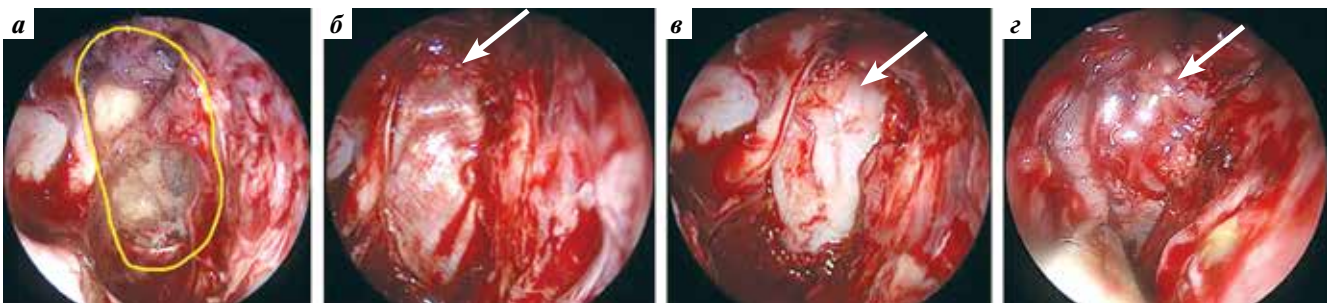


Рис. 2. Интраоперационные фотографии пациента, чьи томограммы представлены на рис. 1: а – крупный дефект в проекции крыши решетчатого лабиринта справа. Желтой линией обведены костные границы дефекта; б–г – этапы пластики. В область дефекта интракраниально установлена широкая фасция бедра (б) (стрелка) и аутохрящ (в) (стрелка), взятый из перегородки носа, а затем поверх уложен лоскут средней носовой раковины на питающей ножке (г) (стрелка)

Fig. 2. Intraoperative photos of the patient whose images are shown in fig. 1: a – major defect in the projection of the roof of the trellised labyrinth on the right. Bone borders of the defect are marked in yellow; б–г – stages of reconstruction. In the area of the defect, a wide fascia of the femur (б) (arrow) and auto-cartilage (в) (arrow) taken from the nasal septum was intracranially installed. A flap on the feeding leg (г) (arrow), taken from the middle nasal concha, was laid over the defect

с назальной ликвореей, из них 461 (94 %) пациент со средними и мелкими дефектами основания черепа и 30 (6 %) пациентов с крупными дефектами (>1,5 см), которые и были отобраны для анализа. Ретроспективный обзор был основан на данных историй болезни:

- анамнез;
- этиология дефекта;
- данные инструментальных исследований;
- локализация дефекта, применяемые техники пластики, пластические материалы, использование люмбального дренажа.

Хирургическая техника. У всех пациентов выполнена многослойная пластика по методике underlay. Первоначально удаляли менингоцеле или слизистую оболочку, прикрывающую края костного дефекта, путем монополярной коагуляции (рис. 2а).

Затем визуализировали костные края дефекта и прилежащие к ним оболочки мозга. С помощью распатора отслаивали твердую мозговую оболочку от краев костного дефекта и проводили 1-й этап пластики,

при котором помещали интракраниально 1-й трансплантат (тахокомб, жировая клетчатка, широкая фасция бедра, гемостатическая марля). Далее в некоторых случаях устанавливали аутокость, аутохрящ, взятый из перегородки носа (рис. 2б, в).

После этого поверх дефекта со значительным его перекрытием укладывали 2-й трансплантат (широкая фасция бедра, перемещенный лоскут) и фиксировали его фибринотромбиновым клеем (рис. 2г). В конце операции в полость носа устанавливали тампон мерцель.

Таким образом, по методу пластики мы разделили пациентов на 2 группы.

1. Пациенты, которым пластику выполняли только свободными ауто трансплантатами (широкая фасция бедра, жировая клетчатка, кость, хрящ и др.).
2. Пациенты, у которых на последнем этапе пластики применяли перемещенный лоскут на питающей ножке (лоскут перегородки носа, средней носовой раковины).

Мы также разделили пациентов на 2 группы в зависимости от использования люмбального дренажа: в группе А интраоперационно устанавливали дренаж на 2–3 дня, в группе Б не устанавливали.

Статистический анализ. Результаты пластики оценивали по частоте рецидивов ликвореи в раннем (до 2 нед) и позднем (в среднем до 4 лет) послеоперационном периоде. Статистическую обработку осуществляли с использованием точного критерия Фишера и анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 .

Выполнен обзор литературы с целью сравнения полученных нами данных с результатами других исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пластика крупных дефектов выполнена у 30 пациентов: 9 (30 %) мужчин, 21 (70 %) женщины. Средний возраст пациентов составил 38 лет (диапазон 1–73 года). По этиологии случаи распределились следующим образом: 14 (46,7 %) – спонтанные дефекты, 7 (23,3 %) – травматические, 7 (23,3 %) – ятрогенные (в том числе 4 – после эндоскопической полипотомии, 3 – после резекции краниофациальных опухолей различных гистологических типов), 2 (6,7 %) – врожденные дефекты. Основным проявлением дефекта была назальная ликворея, наблюдавшаяся у 29 (96,7 %) пациентов. Менингит в анамнезе имелся у 6 (20 %), пневмоцефалия сразу после травмы – у 1 (3,3 %) (к моменту лечения в центре она самостоятельно разрешилась), нарушение обоняния – у 21 (70 %). Ожирение было у 9 (30 %) пациентов (из которых у 7 были спонтанные дефекты, а у 2 – ятрогенные), эндокринные расстройства (сахарный диабет, нарушения кальциевого обмена) – в 5 (16,7 %) случаях; 3 (10 %) пациента проходили лучевую терапию (облучение области головы по поводу нейрохирургической патологии). Высокое ликворное давление по данным люмбальной пункции выявлено в 13 (43,3 %) случаях, 3 (10 %) пациента ранее перенесли шунтирующие операции; аналогичные вмешательства выполнены также у 2 (6,7 %) пациентов после пластики дефекта основания черепа в связи с нарастающим отеком диска зрительного нерва и угрозой потери зрения.

В 17 (56,7 %) случаях дефекты располагались в крыше решетчатого лабиринта, распространяясь как на передние, так и на задние решетчатые клетки, в 5 (16,7 %) – в клиновидной пазухе, в 4 (13,3 %) – в ситовидной пластинке, в 3 (10 %) – в лобной пазухе, в 1 (3,3 %) случае дефект распространялся одновременно на крышу решетчатого лабиринта и клиновидную пазуху. Менингоцеле встречалось в 26 (86,7 %) случаях (табл. 1).

Проведено сравнение герметичности пластики в группах исходя из частоты рецидивов ликвореи в раннем (до 2 нед) и позднем (в среднем до 4 лет) послеоперационном периоде.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, перенесших пластику крупных дефектов основания черепа

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients who underwent plastic surgery of large defects of the base of the skull

Показатель Characteristic	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Sex:	
мужской male	9 (30,0)
женский female	21 (70,0)
Назальная ликворея Cerebrospinal fluid rhinorrhea	29 (96,7)
Нарушение обоняния Olfactory abnormalities	21 (70,0)
Менингит в анамнезе History of meningitis	6 (20,0)
Пневмоцефалия Pneumocephalus	1 (3,3)
Ожирение Obesity	9 (30,0)
Эндокринные расстройства Endocrinological disorders	5 (16,7)
Лучевая терапия (облучение области головы) Radiation therapy (irradiation of the head)	3 (10,0)
Повышенное давление ликвора Elevated cerebrospinal fluid pressure	13 (43,3)
Менингоцеле Meningocele	26 (87,0)
Этиология дефектов: Defect etiology:	
спонтанные spontaneous	14 (46,7)
травматические (в том числе ятрогенные) injury-related (including iatrogenic)	14 (46,7)
врожденные congenital	2 (6,6)
Локализация: Location:	
крыша решетчатого лабиринта roof of the ethmoidal labyrinth	17 (56,7)
клиновидная пазуха sphenoid sinus	5 (16,7)
ситовидная пластинка cribriform plate	4 (13,3)
лобная пазуха frontal sinus	3 (10,0)
крыша решетчатого лабиринта + клиновидная пазуха roof of the ethmoidal labyrinth + sphenoid sinus	1 (3,3)

В 1-й группе (16 (53,3 %) пациентов, у которых пластику выполняли с применением только свободных аутоотрансплантатов: широкой фасции бедра, жировой клетчатки, кости, хряща) зарегистрировано 4 (25 %)

случая рецидива назальной ликвореи, т. е. эффективность пластики составила 75 %.

Во 2-й группе (14 (46,7 %) пациентов, у которых последний этап пластики выполняли с применением перемещенного лоскута на питающей ножке: лоскута перегородки носа, лоскута средней носовой раковины) не было ни одного случая рецидива назальной ликвореи как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Таким образом, эффективность пластики составила 100 %.

По результатам статистического анализа связь между видом пластики (используемой техникой и видом трансплантата) и результатом (частотой рецидивов ликвореи) статистически значима ($p < 0,05$).

В группе А (13 (43,3 %) пациентов, у которых использован люмбальный дренаж) зарегистрировано 3 случая рецидива ликвореи в позднем послеоперационном периоде. В группе Б (17 (56,7 %) пациентов, у которых не был установлен люмбальный дренаж) зарегистрирован 1 случай рецидива ликвореи в раннем послеоперационном периоде.

По результатам статистического анализа не выявлена связь между установкой люмбального дренажа и эффективностью пластики ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Крупными дефектами основания черепа считаются дефекты диаметром >15 мм. Причины их формирования различны: травма, ятрогенное повреждение, врожденные аномалии костей основания черепа; встречаются также спонтанно возникшие дефекты [18]. В PubMed можно найти множество статей, посвященных пластике крупных дефектов основания черепа, образовавшихся в результате применения расширенных доступов к образованиям хиазмально-селлярной области или при удалении новообразований, разрушающих структуры основания черепа [19–22]. Имеются публикации, в которых проанализированы серии случаев лечения назальной ликвореи разной этиологии. Авторы этих публикаций приводят данные о размерах дефектов, но не анализируют отдельно эффективность пластики крупных дефектов (только серии в целом) [23, 24]. Мы представляем ретроспективный анализ 30 случаев пластики именно крупных дефектов (>15 мм) различной этиологии. Почти половина случаев в нашей серии (14 (46,7 %)) – это спонтанные дефекты, которые могут быть обусловлены обменными нарушениями или изменением ликвородинамики. У 7 пациентов со спонтанными дефектами индекс массы тела превышал 30 кг/м^2 , а у 5 были эндокринные расстройства – сахарный диабет, нарушения кальциевого обмена. В 13 (43,3 %) случаях наблюдалось высокое ликворное давление.

Эндоскопическая трансназальная пластика дефектов основания черепа считается «золотым стандартом» лечения назальной ликвореи, так как преимущества

этого метода очевидны: отсутствие внешнего разреза, малый объем травмы мягких тканей и костей, лучшая визуализация, возможность расширения доступа, хорошие результаты, малое количество осложнений, быстрое восстановление, сокращение сроков госпитализации и стоимости лечения [25, 26]. В мировой научной периодике много статей, в которых эффективность данной методики доказана при небольших размерах дефектов. Сообщается, что успешность пластики достигает 95 % при применении различных видов трансплантатов [27]. Ранее считалось, что пластика крупных дефектов неосуществима с помощью эндоскопического доступа, так как невозможно выполнить адекватную реконструкцию дефекта. Разработка методики многослойной пластики типа underlay и применение различных материалов снизили частоту рецидивов, но она все равно оставалась неприемлемо высокой [28].

В 2004 г. врачи из Аргентины разработали и начали использовать назосептальный лоскут на сосудистой ножке для закрытия больших дефектов основания черепа. В 2006 г. было предложено несколько других типов трансплантатов (перикраниальных, небных) и разработаны методики забора лоскутов из нижних и средних носовых раковин. Это произвело своего рода революцию в хирургии основания черепа, так как эндоскопический доступ начали применять для реконструкции крупных дефектов, особенно при расширенных доступах после удаления опухолей [29]. Были получены впечатляющие доказательства эффективности пластики дефектов основания черепа: частота послеоперационных рецидивов назальной ликвореи снизилась с 30 % (при использовании свободных трансплантатов) до 4 % (при использовании назосептального лоскута) [30].

R. J. Harvey и соавт. выполнили обзор литературы и метаанализ на основе 38 исследований. По их данным, пластика дефектов основания черепа с помощью лоскутов на питающей ножке ассоциирована с более низкой частотой послеоперационной назальной ликвореи (6,7 %), чем реконструкция свободными трансплантатами (15,6 %, $\chi^2 = 11,88$, $p = 0,001$) [31].

Авторы также предложили классификацию лоскутов в зависимости от источника кровоснабжения и области наилучшего применения (табл. 2) [31].

Однако в научной литературе можно встретить сообщения о том, что выкраивание лоскутов ухудшает обоняние, мукоцилиарный клиренс и качество жизни [32, 33]. В нашей серии большинство пациентов (21 (70 %)) уже имели нарушения обоняния (вследствие повреждения обонятельного эпителия при травме, предыдущей операции), поэтому использование лоскута существенно не изменило их состояние и качество жизни. В случае сохранности обоняния авторы рекомендуют при формировании лоскута делать разрез слизистой оболочки ниже области обонятельного эпителия. В нашей серии как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде не зарегистрировано

Таблица 2. Интраназальные и местные васкуляризованные лоскуты, доступные для реконструкции основания черепа (адаптировано из [31])
Table 2. Intranasal and regional vascularized flaps available for reconstruction of the skull base (adapted from [31])

Лоскут Flap	Источник кровоснабжения Blood flow source	Применение Application
Интраназальные Intranasal		
Назосептальный Nasoseptal	Клиновидно-небная артерия Sphenopalatine artery	Оптимальны для пластики дефектов основания черепа Ideal for plastic surgery of defects of the base of the skull
Лоскут нижней носовой раковины Inferior turbinate flap	Латеральные ветви клиновидно-небной артерии Lateral branches of the sphenopalatine artery	Хорош при небольших дефектах ската, но не при дефектах ПЧЯ или турецкого седла Satisfactory for small defects of the clivus but not for defects of the PCF or the Turkish seat
Лоскут средней носовой раковины Middle turbinate flap	Ветви клиновидно-небной артерии и ветви передней решетчатой артерии Branches of the sphenopalatine artery and branches of the posterior ethmoid artery	Хорош при маленьких дефектах ПЧЯ или дефектах клиновидной пазухи, однако слизистая оболочки лоскута очень тонкая, легко рвется при укладывании на зону дефекта Satisfactory for small defects of the PCF or defects of the sphenoidal sinus, however, flap mucosa is very thin and easily torn during placement at the defect area
Местные Local		
Перикраниальный Precranial	Надглазничная и надблоковая артерия Supraorbital and supratrochlear arteries	Универсальный лоскут, применяется для пластики дефектов ПЧЯ. Лоскут не дотягивается до клиновидной пазухи Universal flap used for plastic surgery of defects of the PCF. The flap doesn't reach the sphenoid sinus
Темпоропариетальный Temporoparietal	Поверхностная височная артерия Superficial temporal artery	Хорош для закрытия дефектов ската или параселлярной области, но необходимость загиба на 90° не позволяет использовать его для пластики дефектов ПЧЯ Satisfactory for closing defects of the clivus or parasellar region but necessity of 90° turn doesn't allow its use for plastic surgery of PCF defects
Небный Palatal	Большая небная артерия Greater palatine artery	Лоскут, который достигает всех областей основания черепа, имеет ножку длиной 3 см, однако техника его выкраивания довольно сложна и требует опыта Flap that reaches all regions of the base of the skull, has 3 cm pedicle but the technique of its dissection is quite complex and requires experience

Примечание. ПЧЯ – передняя черепная ямка.
Note. PCF – posterior cranial fossa.

таких осложнений, как носовое кровотечение, спайки в полости носа, перфорация носовой перегородки, синдром пустого носа, синусит. J.R. de Almeida и соавт. разработали рекомендации по предотвращению осложнений во время операции, а также по уходу за полостью носа в раннем послеоперационном периоде. Они сообщают, что при правильном уходе у пациентов исчезают все жалобы приблизительно через 100 дней [34].

Нами выполнен обзор источников, в которых представлены результаты пластики крупных дефектов основания черепа (табл. 3) [7, 22, 30, 35–43].

Из таблицы видно, что применение васкуляризованных лоскутов более эффективно (85–100 %), чем применение свободных трансплантатов (57–96 %), что соответствует полученным нами данным (эффективность пластики свободными трансплантатами – 75 %, васкуляризованными лоскутами – 100 %). Отметим также, что при использовании васкуляризованных лоскутов, по данным литературы, часто возникают носовые кровотечения, тогда как при использовании свободных трансплантатов чаще встре-

чаются воспалительные осложнения (менингит, абсцесс мозга).

Вопрос о роли люмбального дренажа до сих пор остается спорным. Это инвазивная процедура, которая может вызвать ряд осложнений: головную боль, тошноту, менингит или пневмоцефалию [44]. Мы не установили взаимосвязи между применением люмбального дренажа и качеством выполнения и фиксации пластики. В.А. Senior и соавт. сообщают, что 67 % ринологов в США обычно используют люмбальный дренаж при операциях по поводу ликворных фистул [45]. А.Ж. Psaltis и соавт. в своем обзоре проанализировали данные 55 статей о лечении назальной ликвореи с применением люмбального дренажа (всего 761 случай его установки). Однако целью работы была разработка методики ведения пациентов с дефектами основания черепа, а не анализ влияния люмбального дренажа на эффективность пластики [46]. Интересные результаты получили N.T. Zwagerman и соавт., которые в 2011–2015 гг. провели в Пенсильванском университете оториноларингологии (США) проспективное

Таблица 3. Данные научной литературы о пластике крупных дефектов основания черепа

Table 3. Literature data on plastic surgery of large defects of the base of the skull

Авторы, год Authors, year	Число наблюдений Number of cases	Пластический материал Surgical material	Люмбальный дренаж, абс. (%) Lumbar drain, abs. (%)	Эффективность, % Effectiveness, %	Осложнения Complications
Hadad и соавт., [35], 2006	43	Васкуляризированные лоскуты Vascularized flaps	Нет данных No data	41 (95,0)	1 случай носового кровотечения 1 case of nasal bleeding
El-Sayed и соавт. [36], 2008	20	Васкуляризированные лоскуты Vascularized flaps	11 (55,0)	20 (100,0)	1 случай внутричерепного кровоизлияния 1 case of intracranial hemorrhage
Harvey и соавт. [37], 2009	30	Васкуляризированные лоскуты Vascularized flaps	0	29 (97,0)	2 случая носового кровотечения, 1 случай синусита 2 cases of nasal bleeding, 1 case of sinusitis
Zanation и соавт. [38], 2009	70	Васкуляризированные лоскуты Vascularized flaps	65 (93,0)	66 (94,0)	—
Kassam и соавт. [30], 2010	55	Васкуляризированные лоскуты Vascularized flaps	55 (100,0)	47 (85,0)	1 случай носового кровотечения 1 case of nasal bleeding
Eloy и соавт. [39], 2013	86	Васкуляризированные лоскуты Vascularized flaps	Нет данных No data	77 (89,0)	—
de Divitiis и соавт. [40], 2007	20	Свободные трансплантаты Free transplants	3 (15,0)	18 (90,0)	1 случай синусита 1 case of sinusitis
Esposito и соавт. [41], 2007	58	Свободные трансплантаты Free transplants	58 (100,0)	54 (93,0)	2 случая менингита 2 cases of meningitis
Germani и соавт. [42], 2007	55	Свободные трансплантаты Free transplants	11 (20,0)	52 (94,0)	1 случай носового кровотечения, 1 случай абсцесса мозга 1 case of nasal bleeding, 1 case of cerebral abscess
Gardner и соавт. [7], 2008	35	Свободные трансплантаты Free transplants	35 (100)	20 (57)	1 случай внутричерепного кровоизлияния, 1 случай синусита 1 case of intracranial hemorrhage, 1 case of sinusitis
Luginbuh и соавт. [22], 2010	24	Свободные трансплантаты Free transplants	8 (33)	14 (58)	Нет данных No data
Yildirim и соавт. [43], 2013	55	Свободные трансплантаты Free transplants	5 (9)	53 (96)	—

рандомизированное контролируемое исследование для оценки влияния люмбального дренажа на эффективность пластики крупных дефектов при удалении опухолей основания черепа. В исследование было включено 170 пациентов. Частота рецидивов ликвореи в группе пациентов, которым устанавливали люмбальный дренаж, была равна 8,2 %, а в контрольной группе (без люмбального дренажа) – 21,2 %. Ученые сделали вывод, что при крупных дефектах, связанных с удалением опухолей передней черепной ямки, люмбальный

дренаж статистически значимо уменьшает риск развития послеоперационной ликвореи ($p = 0,017$) [47].

Недостатками нашего исследования являются его ретроспективный дизайн и малое число пациентов. Также присутствует некоторая субъективность, так как оценка результатов хирургического вмешательства была основана только на клинических наблюдениях. Однако отсутствие назальной ликвореи и бактериального менингита в послеоперационном периоде позволяет нам считать произведенную пластику успешной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоскопическая трансназальная пластика в настоящее время может эффективно использоваться при крупных дефектах основания черепа (>1,5 см).

При выборе техники закрытия крупных дефектов основания черепа предпочтение следует отдавать многослойной пластике с использованием васкуляризованных лоскутов. Для снижения риска возникновения побочных эффектов в послеоперацион-

ном периоде следует выкраивать лоскут деликатно и соразмерно дефекту.

Использование люмбального дренажа при пластике крупных дефектов оправданно в случае наличия четких показаний к его применению, выявленных при сопоставлении возможной пользы и рисков, обусловленных инвазивностью метода. При наличии у пациента внутричерепной гипертензии или другой сопутствующей нейрохирургической патологии предпочтение следует отдавать шунтирующим операциям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schwartz T.H., Morgenstern P.F., Anand V.K. Lessons learned in the evolution of endoscopic skull base surgery. *J Neurosurg* 2019;130(2):337–46. DOI: 10.3171/2018.10.JNS182154.
- Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. Наш опыт освоения современной эндоскопической трансназальной хирургии патологии хиазмально-селлярной области. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии* 2017;(12):41–4. [Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M. A. Our experience in the development of modern endoscopic transnasal surgery of the pathology of the chiasmally-sellar region. *Vestnik nevrologii, psikhiiatrii i neyrokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 2017;(12):41–4. (In Russ.)].
- Капитанов Д.Н., Калинин П.Л., Черникова Н.А. и др. Современная эндоскопическая эндоназальная хирургия основания черепа. *Российская ринология* 2017;25(3):58–62. [Kapitanov D.N., Kalinin P.L., Chernikova N.A. et al. The modern endoscopic approaches for the endonasal surgical treatment of the base of the skull. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology* 2017;25(3):58–62. (In Russ.)].
- Phang S.Y., Whitehouse K., Lee L. et al. Management of CSF leak in base of skull fractures in adults. *Br J Neurosurg* 2016;30(6):596–604. DOI: 10.1080/02688697.2016.1229746.
- Almeida J.P., de Albuquerque L.A., Dal Fabbro M. et al. Endoscopic skull base surgery: evaluation of current clinical outcomes. *J Neurosurg Sci* 2019;63(1):88–95. DOI: 10.23736/S0390-5616.16.03386-5.
- Varshneya K., Rodrigues A.J., Medress Z.A. et al. Risks, costs, and outcomes of cerebrospinal fluid leaks after pediatric skull fractures: a MarketScan analysis between 2007 and 2015. *Neurosurg Focus* 2019;47(5):E10. DOI: 10.3171/2019.8.FOCUS19543.
- Gardner P.A., Kassam A.B., Thomas A. et al. Endoscopic endonasal resection of anterior cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 2008;63(1):36–52. DOI: 10.1227/01.neu.0000335069.30319.1e.
- Laws E.R., Kanter A.S., Jane J.A. Jr, Dumont A.S. Extended transsphenoidal approach. *J Neurosurg* 2005;102(5):825–8. DOI: 10.3171/jns.2005.102.5.0825.
- Hegazy H.M., Carrau R.L., Snyderman C.H. et al. Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2000;110(7):1166–72. DOI: 10.1097/00005537-200007000-00019.
- Briggs R.J., Wormald P.J. Endoscopic transnasal intradural repair of anterior skull base cerebrospinal fluid fistulae. *J Clin Neurosci* 2004;11(6):597–99. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.09.011.
- Harvey R.J., Smith J.E., Wise S.K. et al. Intracranial complications before and after endoscopic skull base reconstruction. *Am J Rhinol* 2008;22(5):516–21. DOI: 10.2500/ajr.2008.22.3223.
- Thorp B.D., Sreenath S.B., Ebert C.S., Zanation A.M. Endoscopic skull base reconstruction: a review and clinical case series of 152 vascularized flaps used for surgical skull base defects in the setting of intraoperative cerebrospinal fluid leak. *Neurosurgical Focus* 2014;37(4):E4. DOI: 10.3171/2014.7.focus14350.
- So J., Park H., Sung K.S. et al. Sandwich technique using fibrin-coated collagen fleece for sellar reconstruction in large dural defects during transsphenoidal surgery. *J Clin Neurosci* 2017;43:256–60. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.06.026.
- Cavallo L.M., Messina A., Cappabianca P. et al. Endoscopic endonasal surgery of the midline skull base: anatomical study and clinical considerations. *Neurosurg Focus* 2005;19(1):E2. DOI: 10.3171/foc.2005.19.1.3.
- Bernal-Sprekelsen M., Rioja E., Enseñat J. et al. Management of anterior skull base defect depending on its size and location. *BioMed Res Int* 2014;2014:346873. DOI: 10.1155/2014/346873.
- Kassam A., Carrau R.L., Snyderman C.H. et al. Evolution of reconstructive techniques following endoscopic expanded endonasal approaches. *Neurosurg Focus* 2005;19(1):E8. DOI: 10.3171/foc.2005.19.1.9.
- Locatelli D., Rampa F., Acchiardi I. et al. Endoscopic endonasal approaches for repair of cerebrospinal fluid leaks: nine-year experience. *Neurosurgery* 2006;58(4 Suppl 2):ONS-246-56. DOI: 10.1227/01.NEU.0000193924.65297.3F.
- Batra B.S., Luong A., Kanowitz S.J. et al. Outcomes of minimally invasive endoscopic resection of anterior skull base neoplasms. *Laryngoscope* 2010;120(1):9–16. DOI: 10.1002/lary.20680.
- Horiguchi K., Murai H., Hasegawa Y. et al. Endoscopic endonasal skull base reconstruction using a nasal septal flap: surgical results and comparison with previous reconstructions. *Neurosurg Rev* 2010;33:235–41. DOI: 10.1007/s10143-010-0247-8.
- Dehdashti A.R., Karabatsou K., Ganna A. et al. Expanded endoscopic endonasal approach for treatment of clival chordomas: early results in 12 patients. *Neurosurgery* 2008;63:299–309. DOI: 10.1227/01.neu.0000316414.20247.32.
- Folbe A., Herzallah I., Duvvuri U. et al. Endoscopic endonasal resection of esthesioneuroblastoma: a multicenter study. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:91–4. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3269.
- Luginbuhl A.J., Campbell P.G., Evans J., Rosen M. Endoscopic repair of high-flow cranial base defects using a bilayer button. *Laryngoscope* 2010;120:876–80. DOI: 10.1002/lary.20861.
- Kerr J.T., Chu F.W.K., Bayles S.W. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38(4):597–611. DOI: 10.1016/j.otc.2005.03.011.
- Rawal R.B., Sreenath S.B., Ebert C.S. et al. Zonation endoscopic sinonasal meningoencephalocele repair: a 13-year experience with stratification by defect and reconstruction type. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(2):361–8. DOI: 10.1177/0194599814561437.
- Komotar R.J., Starke R.M., Raper D.M. et al. Endoscopic endonasal versus open repair of anterior skull base CSF leak, meningocele, and encephalocele: a systematic review of outcomes. *J Neurol*

- Surg A Cent Eur Neurosurg 2013;74(4): 239–50. DOI: 10.1055/s-0032-1325636.
26. Зинкевич Д.Н., Капитанов Д.Н., Шелеско Е.В. и др. Диагностика и эндоскопическая эндоназальная хирургия менинго- и менингеоэнцефалоцеле основания черепа. Состояние вопроса на современном этапе. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2019;25(1):15–33. [Zinkevich D.N., Kapitanov D.N., Shelesko E.V. et al. Diagnostics and endoscopic endonasal management of meningo- and meningoencephalocele. the situation of the problem nowadays. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2019;25(1):15–33. (In Russ.)].
 27. Lobo B.C., Baumanis M.M., Nelson R.F. Surgical repair of spontaneous cerebrospinal fluid (CSF) leaks: a systematic review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017;2(5):215–24. DOI: 10.1002/lio2.75.
 28. Castelnuovo P.G., Delù G., Locatelli D. et al. Endonasal endoscopic duraplasty: our experience. *Skull Base* 2006;16:19–24. DOI: 10.1055/s-2005-922096.
 29. Tang I.P., Carrau R.L., Otto B.A. et al. Technical nuances of commonly used vascularised flaps for skull base reconstruction. *J Laryngol Otol* 2015;129(8):752–61. DOI: 10.1017/s002221511500167x.
 30. Kassam A.B., Thomas A., Carrau R.L. et al. Endoscopic reconstruction of the cranial base using a pedicled nasoseptal flap. *Neurosurgery* 2008;63(1 Suppl 1):ONS44–52. DOI: 10.1227/01.neu.0000297074.13423.f5.
 31. Harvey R.J., Parmar P., Sacks R., Zanation A.M. Endoscopic skull base reconstruction of large dural defects: a systematic review of published evidence. *Laryngoscope* 2012;122(2):452–9. DOI: 10.1002/lary.22475.
 32. Alobid I., Enseñat J., Mariño-Sánchez F. et al. Impairment of olfaction and mucociliary clearance after expanded endonasal approach using vascularized septal flap reconstruction for skull base tumors. *Neurosurgery* 2013;72(4):540–6. DOI: 10.1227/neu.0b013e318282a535.
 33. Alobid I., Enseñat J., Mariño-Sánchez F. et al. Expanded endonasal approach using vascularised septal flap reconstruction for skull base tumors has a negative impact on sinonasal symptoms and quality of life. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(5):426–31. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3932.
 34. De Almeida J.R., Witterick I.J., Gullane P.J. et al. Quality of life instruments for skull base pathology: systematic review and methodologic appraisal. *Head Neck* 2013;35(9):1221–31. DOI: 10.1002/hed.23120.
 35. Hadad G., Bassagasteguy L., Carrau R.L. et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope* 2006;116:1882–6. DOI: 10.1097/01.mlg.0000234933.37779.e4.
 36. El-Sayed I.H., Roediger F.C., Goldberg A.N. et al. Endoscopic reconstruction of skull base defects with the nasal septal flap. *Skull Base* 2008;18(6):385–94. DOI: 10.1055/s-2008-1093244.
 37. Harvey R.J., Sheahan P.O., Schlosser R.J. Inferior turbinate pedicle flap for endoscopic skull base defect repair. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:522–6. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3354.
 38. Zanation A.M., Snyderman C.H., Carrau R.L. et al. Minimally invasive endoscopic pericranial flap: a new method for endonasal skull base reconstruction. *Laryngoscope* 2009;119:13–8. DOI: 10.1002/lary.20022.
 39. Eloy J.A., Patel S.K., Shukla P.A. et al. Triple-layer reconstruction technique for large cribriform defects after endoscopic endonasal resection of anterior skull base tumors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(3):204–11. DOI: 10.1002/alr.21089.
 40. De Divitiis E., Cavallo L.M., Cappabianca P., Esposito F. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach for the removal of suprasellar tumors: part 2. *Neurosurgery* 2007;60(1):46–59. DOI: 10.1227/01.neu.0000249211.89096.25.
 41. Esposito F., Dusick J.R., Fatemi N., Kelly D.F. Graded repair of cranial base defects and cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2007;60(4 Suppl 2):295–304. DOI: 10.1227/01.neu.0000255354.64077.66.
 42. Germani R.M., Vivero R., Herzallah I.R., Casiano R.R. Endoscopic reconstruction of large anterior skull base defects using acellular dermal allograft. *Am J Rhinol* 2007;21(5):615–8. DOI: 10.2500/ajr.2007.21.3080.
 43. Yildirim A.E., Dursun E., Ozdol C. et al. Using an autologous fibrin sealant in the preventing of cerebrospinal fluid leak with large skull base defect following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Turk Neurosurg* 2013;23(6):736–41. DOI: 10.5137/1019-5149.jtn.7750-12.0.
 44. Doubi A.O., Aljomah D.S., Alhargan A.O., Alfawwaz F.S. The effect of lumbar drains on spontaneous cerebrospinal fluid leak repair. *Neurosciences (Riyadh)* 2018;23(4):281–5. DOI: 10.17712/nsj.2018.4.20180116.
 45. Senior B.A., Jafri K., Benninger M. Safety and efficacy of endoscopic repair of CSF leaks and encephaloceles: a survey of the members of the American rhinologic society. *Am J Rhinol* 2001;15(1):21–5. DOI: 10.2500/105065801781329356.
 46. Psaltis A.J., Schlosser R.J., Banks C.A. et al. A systematic review of the endoscopic repair of cerebrospinal fluid leaks. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147(2):196–203. DOI: 10.1177/0194599812451090.
 47. Zwagerman N.T., Wang E.W., Shin S.S. et al. Does lumbar drainage reduce postoperative cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal skull base surgery? A prospective, randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2018;131:1172–8. DOI: 10.3171/2018.4.jns.172447.

Вклад авторов

Е.В. Шелеско: проведение операций, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Н.А. Черникова: ассистирование, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 А.Д. Кравчук: научное редактирование;
 Д.Н. Зинкевич: ассистирование;
 А.И. Белов: проведение операций, научное консультирование.

Authors' contributions

E.V. Shelesko: surgical treatment, reviewing of publications on the article's theme, article writing;
 N.A. Chernikova: assistance, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's theme, article writing;
 A.D. Kravchuk: scientific editing;
 D.N. Zinkevich: assistance;
 A.I. Belov: surgical treatment, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Шелеско / E.V. Shelesko: <https://orcid.org/0000-0002-8249-9153>
 Н.А. Черникова / N.A. Chernikova: <https://orcid.org/0000-0002-4895-233X>
 А.Д. Кравчук / A.D. Kravchuk: <https://orcid.org/0000-0001-5711-3629>
 Д.Н. Зинкевич / D.N. Zinkevich: <https://orcid.org/0000-0003-1295-0612>
 А.И. Белов / A.I. Belov: <https://orcid.org/0000-0003-0269-2138>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-101-108



РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕНИНГИОМЫ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

А.С. Токарев¹, С.Е. Зуев¹, В.А. Рак¹, В.Н. Степанов¹, Г.В. Койнаш¹, О.Л. Евдокимова¹, А.А. Гринь^{1,2},
В.Е. Синицын³, А.В. Природов¹

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

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Сергей Евгеньевич Зуев zu85@bk.ru

Цель работы – описать клинический случай радиохирurgicalического лечения менингиомы основания черепа в режиме гипофракционирования.

Клиническое наблюдение. Пациентку С., 55 лет, в течение 5 лет беспокоила головная боль. В 2012 г. при магнитно-резонансной томографии обнаружена петрокливая менингиома слева, активно равномерно накапливающая контрастный препарат. Больная воздержалась от какого-либо лечения. Позже при контрольном исследовании головного мозга выявлено увеличение размеров опухоли до 24 × 45 × 27 мм; при этом по латеральному контуру она распространялась в левую височную область, по медиальному контуру обрастала левый зрительный нерв, хиазму и проникала в левую верхнечелюстную пазуху. Выполнено радиохирurgicalическое лечение менингиомы основания черепа в режиме гипофракционирования (3 фракции с предписанной дозой 7 Гр на фракцию) с межфракционным интервалом 2 дня. За время наблюдения (37 мес) отмечено уменьшение объема опухоли, зрение сохранилось на дооперационном уровне.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует возможности радиохирurgicalического лечения менингиом большого размера и сложной структуры.

Ключевые слова: менингиома, опухоли основания черепа, радиохирurgicalическое лечение

Для цитирования: Токарев А.С., Зуев С.Е., Рак В.А. Радиохирurgicalическое лечение менингиомы основания черепа в режиме гипофракционирования. Нейрохирургия 2021;23(1):101–8. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-101-108.

Hypofractionated skull base meningioma radiosurgery (case report)

A.S. Tokarev¹, S.E. Zuev¹, V.A. Rak¹, V.N. Stepanov¹, G.V. Koynash¹, O.L. Evdokimova¹, A.A. Grin^{1,2}, V.E. Sinitsyn³, A.V. Prirodov¹

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

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

³Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Contacts: Sergey Evgenievich Zuev zu85@bk.ru

The objective is to describe a case of hypofractionated skull base meningioma radiosurgery.

Clinical case. For 5 years, female patient S., 55 years old, suffered from headaches. In 2012, magnetic resonance imaging of the brain showed petroclival meningioma on the left actively and homogenously accumulating the contrast agent. The patient refrained from any type of treatment. Control magnetic resonance imaging showed an increase in tumor size up to 24 × 45 × 27 mm; at the lateral margin it spread to the left temporal area, at the medial margin it grew around the left optic nerve, chiasm spreading into the left maxillary sinus. We performed three-fraction radiosurgery for skull base meningioma according to hypofractionation scheme (7 Gr/fraction with 2 day interval). 37 months postoperatively, tumor volume had complete regression. There are no optic disturbances.

Conclusion. This case report demonstrates treatment results of difficult structure tumor and describe radiosurgical possibilities in big size meningiomas.

Key words: meningioma, skull base tumours, radiosurgery

For citation: Tokarev A.S., Zuev S.E., Rak V.A. et al. Hypofractionated skull base meningioma radiosurgery (case report). *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):101–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-101-108.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли основания черепа классифицируются в зависимости от гистологического типа и локализации [1]:

1. Опухоли передней черепной ямки (в том числе опухоли глазницы и области синусов):
 - менингиома;
 - ольфакторная нейробластома (эстезионейробластома);
 - рак слизистой оболочки околоносовых пазух.
2. Опухоли средней черепной ямки:
 - аденома гипофиза;
 - краниофарингиома;
 - киста кармана Ратке;
 - менингиома.
3. Опухоли задней черепной ямки:
 - акустическая шваннома;
 - хондросаркома;
 - хордома;
 - эпидермоидная опухоль;
 - менингиома.

Менингиомы – наиболее распространенные внутречерепные опухоли, на долю которых приходится 35–44 % всех случаев новообразований [2, 3].

Все менингеальные опухоли подразделяются на доброкачественные (grade I), агрессивные/атипичные менингиомы (grade II) и злокачественные, или анапластические менингиомы (grade III) [4].

Клиническая картина на момент выявления опухоли значительно варьирует – от бессимптомного течения до выраженного неврологического дефицита, что обусловлено различиями в размерах и локализации опухолей.

Микрохирургическое удаление играет главную роль в лечении менингиом, предотвращая развитие тяжелых неврологических нарушений. В 1957 г. D. Simpson доказал, что радикальность удаления опухоли – важный прогностический фактор, позволяющий оценить риск последующего прогрессирования или рецидивирования опухоли. По предложенной им классификации операция I степени радикальности – тотальное удаление опухоли с вовлеченной твердой мозговой оболочкой и костью; II степени – тотальное удаление опухоли с коагуляцией дуральных грануляций; III степени – тотальное удаление опухоли без резекции или коагуляции дуральных грануляций или внедуральных проявлений; IV степени – частичное удаление опухоли; V степени – декомпрессивная трепанация или биопсия [5].

Однако выбор метода лечения в том числе зависит от расположения опухоли, ее размера, скорости роста, степени злокачественности, оснащенности лечебного учреждения и общего состояния пациента [6].

Как альтернативу микрохирургической резекции на протяжении последних 30 лет применяют стереотаксическую радиохирургию. Она обеспечивает контроль над ростом опухоли в течение 5 и 10 лет более чем у 90 % больных и не сопровождается инвалидизацией пациента [7–15].

Однако возможность выполнения стереотаксических радиохирургических вмешательств ограничена размером опухоли (не более 30–40 мм) и расположенными в области мишени радиочувствительными структурами [16].

Когда невозможно осуществить однократное облучение ввиду больших размеров образования или сложности его расположения, проводят фракционную дистанционную лучевую терапию. В многочисленных исследованиях доказано, что она не только значительно снижает вероятность рецидива опухоли после удаления, но и эффективна в качестве самостоятельного метода лечения неоперабельных опухолей, таких как менингиомы оболочки зрительного нерва и кавернозного синуса [17–25].

Новые возможности нейровизуализации, планирования лечения и подведения дозы облучения существенно изменили концепцию лечения менингиом. Облучение используют в качестве самостоятельного метода, а также метода адьювантной терапии после операции или метода лечения рецидивов опухоли (это зависит от ее размеров, расположения, степени пролиферативной активности, степени радикальности удаления по классификации D. Simpson, общего состояния пациента и прогноза заболевания).

Совершенствование методики лечения на аппарате «гамма-нож» позволяет провести облучение больших и труднодоступных опухолей с хорошим функциональным исходом, придерживаясь принципов радиохирургии и фракционной лучевой терапии. Мы представляем случай радиохирургического лечения пациентки с петроклиальной менингиомой в режиме трехкратного гипофракционирования. В научной литературе имеются лишь отдельные сообщения о случаях лечения указанным способом больших менингиом основания черепа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентку С., 55 лет, в течение 5 лет беспокоила головная боль. В 2012 г. при магнитно-резонансной

томографии (МРТ) головного мозга обнаружена петро-кливальная менингиома слева, активно равномерно накапливающая контрастный препарат. Больная воздерживалась от какого-либо лечения.

При контрольной МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением от 25.11.2016 выявлено увеличение размеров опухоли до $24 \times 45 \times 27$ мм; при этом по латеральному контуру образование распространялось в левую височную область, по медиальному контуру обростало вокруг левого зрительного нерва, хиазмы и проникало в левую верхнечелюстную пазуху. Также по медиальному контуру образования визуализирован участок с менее активным накоплением контрастного препарата, распространяющийся вдоль кавернозного сегмента левой внутренней сонной артерии; примерные размеры этого участка $7,5 \times 11 \times 20$ мм, левый зрительный нерв вовлечен в структуру опухоли.

При неврологическом осмотре отмечено следующее: сознание ясное; менингеального синдрома, нистагма, общемозговой симптоматики нет. Движения глаз в полном объеме. Черепно-мозговая иннервация без особенностей. Двигательные и чувствительные нарушения отсутствуют. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет уверенно с обеих сторон. Высшие корковые функции сохранены. Индекс Карнофски 90 %. Результат офтальмоскопического осмотра: зрение сохранено, поля зрения не сужены с двух сторон.

Пациентка поступила в Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского 02.12.2016 для стереотаксического радиохирургического лечения на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta AB, Швеция).

Перед установкой стереотаксической рамы выполнена прицельная визуализация зрительных нервов в режиме диффузионного тензора (DTI) с построением объемных моделей проводящих путей (рис. 1). После выполнения МРТ-топометрии все полученные данные проанализированы. Ввиду большого объема опухоли, обростания ею функционально значимых структур, высокого риска развития лучевых повреждений при проведении однократного лечения (рис. 2) принято решение о проведении радиохирургического лечения в режиме трехкратного гипофракционирования (3 фракции с предписанной дозой 7 Гр и межфракционным интервалом 2 дня).

При облучении опухоли удалось достичь показателей покрытия (coverage) и селективности (selectivity) 98 и 90 % соответственно. В предполагаемой области прорастания левого зрительного нерва локальный максимум дозы не превышал 6,9 Гр. Разовая доза при каждой фракции на хиазму не превышала 7 Гр. Все 3 фракции были с одними параметрами и идентичной конфигурацией изоцентров, с предотвращением так называемых горячих точек — зон с чрезмерной дозой облучения (рис. 3, 4),

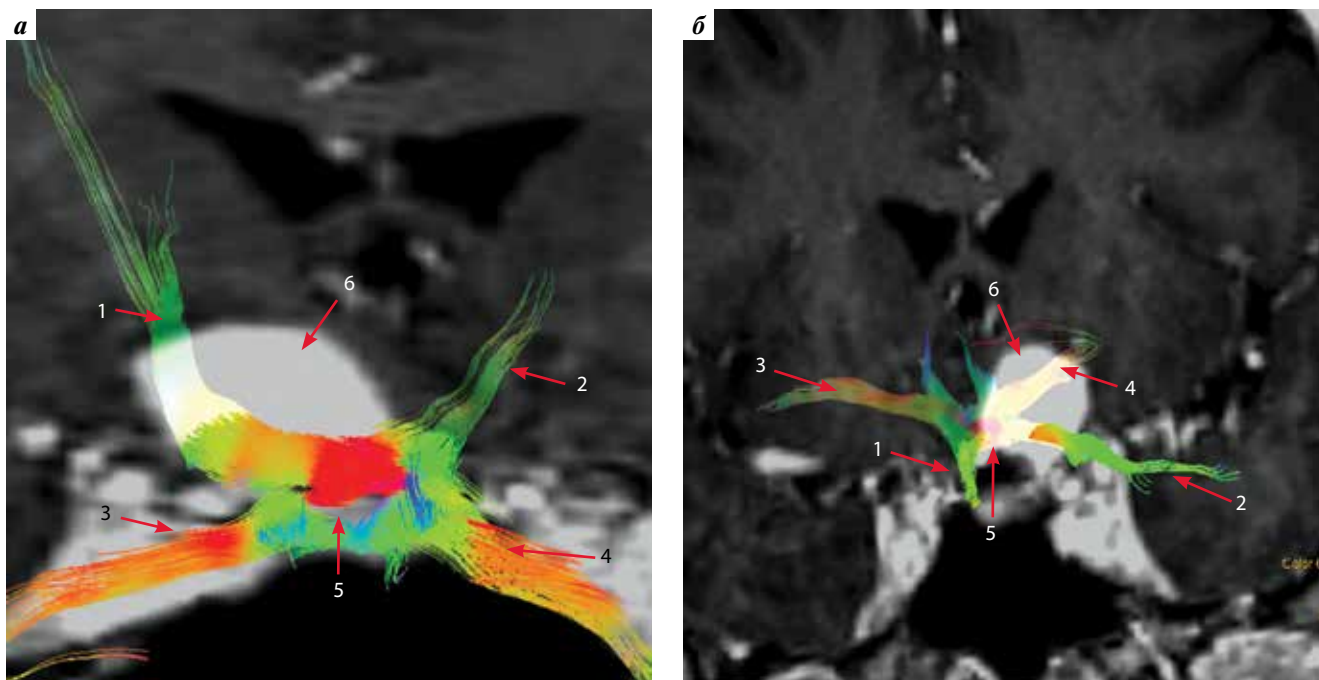


Рис. 1. Прицельная визуализация зрительных нервов у пациентки С. в режиме диффузионного тензора (DTI) с построением объемной модели проводящих путей на рабочей станции фирмы General Electric: а — вид сзади; б — вид спереди. 1 — правый зрительный нерв; 2 — левый зрительный нерв; 3 — правый зрительный тракт; 4 — левый зрительный тракт; 5 — хиазма; 6 — опухоль

Fig. 1. Targeted visualization of female patient S.'s optic nerves using diffusion tensor imaging (DTI) with reconstruction of a 3D model of the tracts using General Electric workstation: а — rear view; б — front view. 1 — right optic nerve; 2 — left optic nerve; 3 — right optic tract; 4 — left optic tract; 5 — chiasm; 6 — tumor

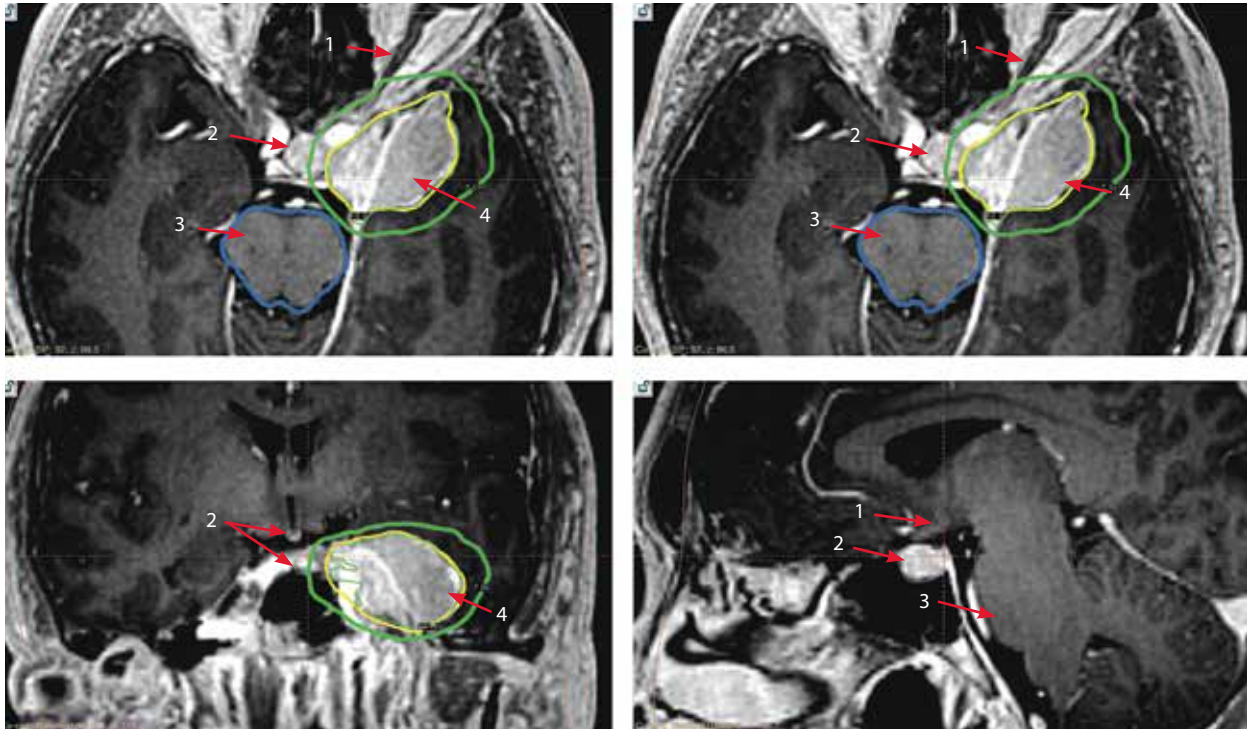


Рис. 2. Магнитно-резонансная топометрия пациентки С. Распределение дозы 7 Гр при планировании радиохирургического лечения с краевой предписанной дозой 12 Гр. Желтым цветом обозначено распределение дозы 12 Гр, зеленым цветом – кривая изодозы 7 Гр. 1 – зрительный нерв; 2 – гипофиз; 3 – ствол головного мозга; 4 – опухоль

Fig. 2. Magnetic resonance topometry of female patient S. Distribution of 7 Gy dose during planning of radiosurgical treatment with prescribed marginal dose 12 Gy. Yellow shows 12 Gy dose distribution, green – 7 Gy isodose. 1 – optic nerve; 2 – pituitary gland; 3 – brain stem; 4 – tumor

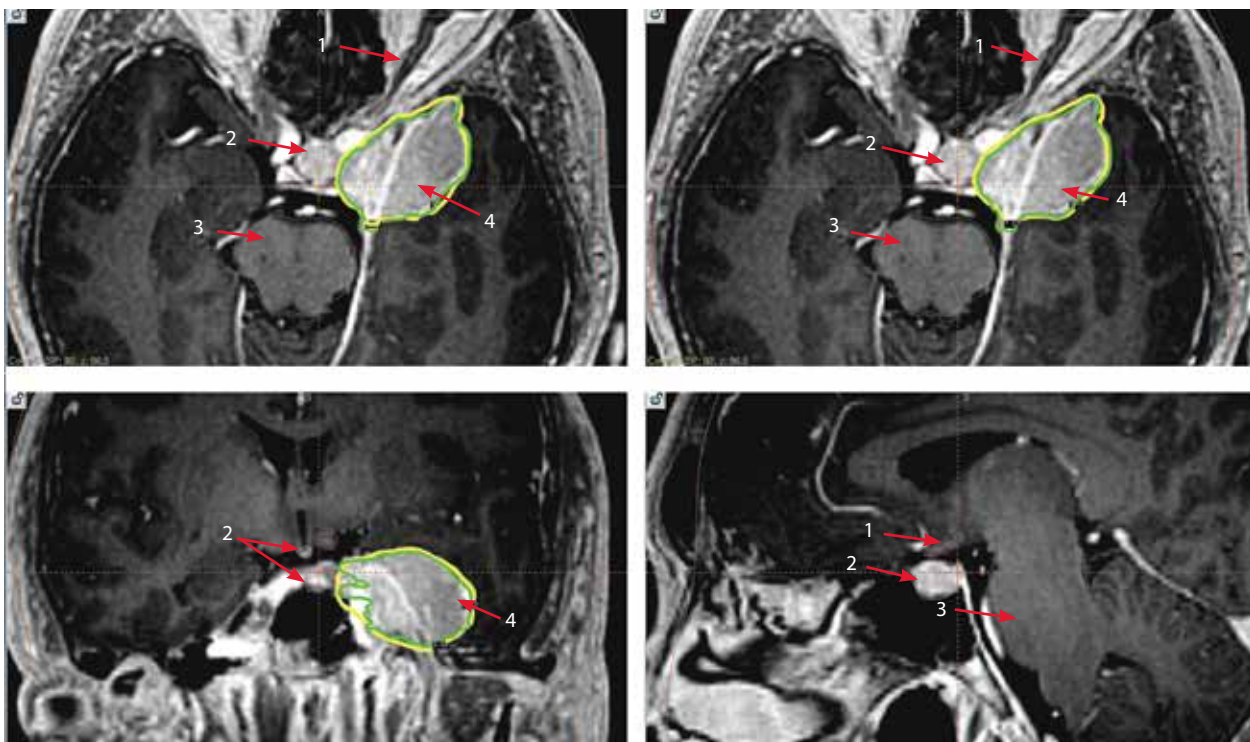


Рис. 3. План радиохирургического лечения пациентки С. в режиме гипофракционирования. Желтым цветом обозначено-распределение дозы 7 Гр – совпадает с контуром опухоли. 1 – зрительный нерв; 2 – гипофиз; 3 – ствол головного мозга; 4 – опухоль

Fig. 3. Plan of radiosurgical treatment of female patient S. in the hypofractionation mode. Yellow shows 7 Gy dose distribution – same as tumor perimeter. 1 – optic nerve; 2 – pituitary gland; 3 – brain stem; 4 – tumor

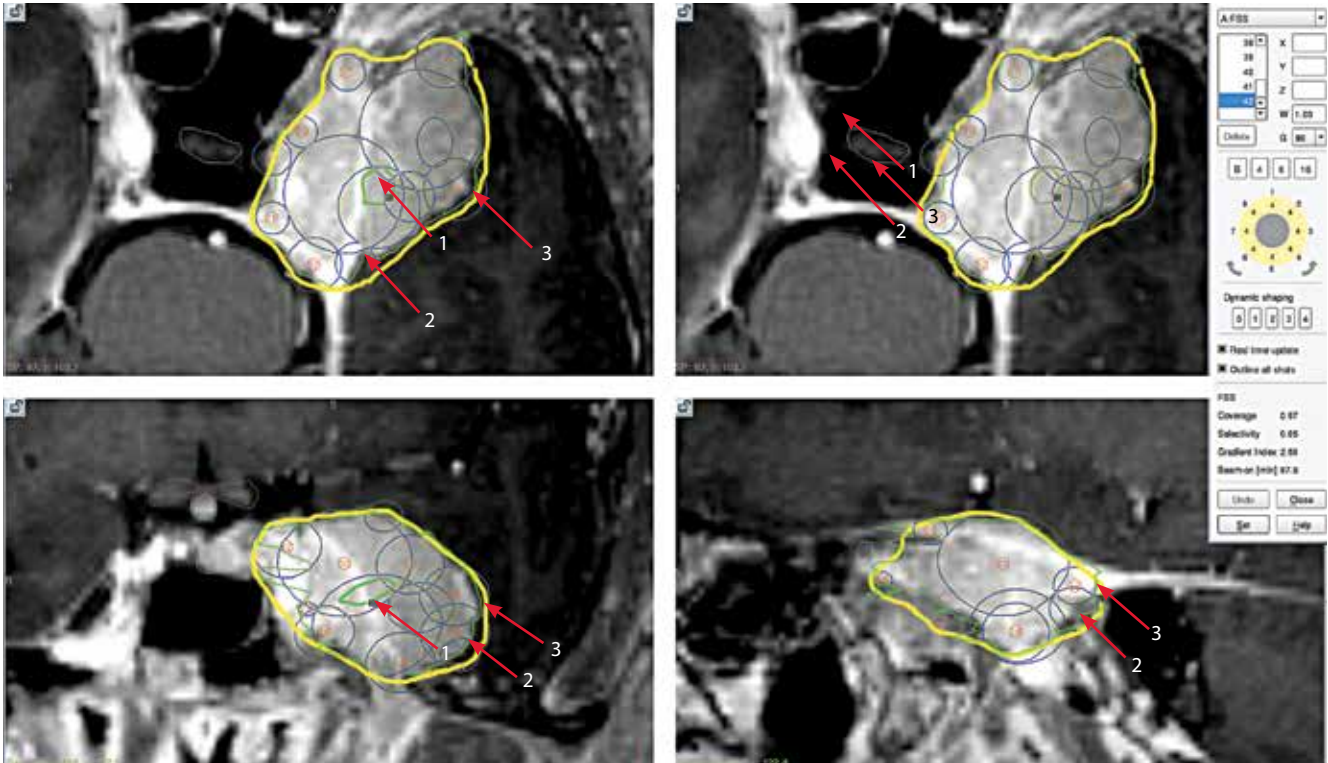


Рис. 4. Пример плана лечения с возникновением «горячих точек» при неправильном расположении радиохирургических «шотов». 1 – 95-процентная изодоза (зеленый контур); 2 – контур опухоли (зеленый); 3 – 50-процентная изодоза (желтый контур)

Fig. 4. An example of treatment plan with hot spots in case of incorrect placement of radiosurgical shots. 1 – 95-percent isodose (green contour); 2 – tumor perimeter (green); 3 – 50-percent isodose (yellow contour)

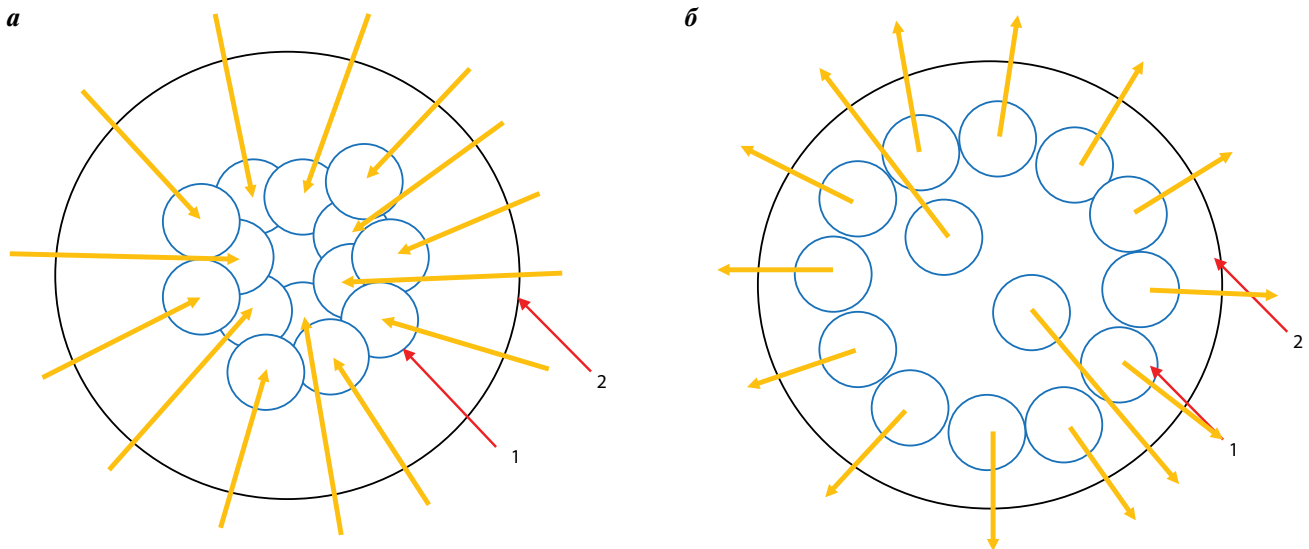


Рис. 5. Схема расположения радиохирургических «шотов» во время планирования лечения: а – неверное: возникают «горячие точки» в области мишени; б – верное: отсутствуют «горячие точки» в области мишени. 1 – радиохирургический «шот»; 2 – контур мишени

Fig. 5. Diagram of placement of radiosurgical shots during treatment planning: а – incorrect: hot spots at the target area; б – correct: no hot spots at the target area. 1 – radiosurgical shot; 2 – tumor perimeter

которые возникают при неправильном расположении «шотов» (рис. 5).

После операции каждые 6 мес проводили МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием на аппарате Signa HDxt (3,0 Тл, General Electric, США) (рис. 6).

Пациентка консультирована офтальмологом с обязательным проведением периметрии. За 37 мес наблюдения при волюметрическом анализе отмечено уменьшение объема опухоли (см. таблицу). Ухудшения зрения не зарегистрировано.

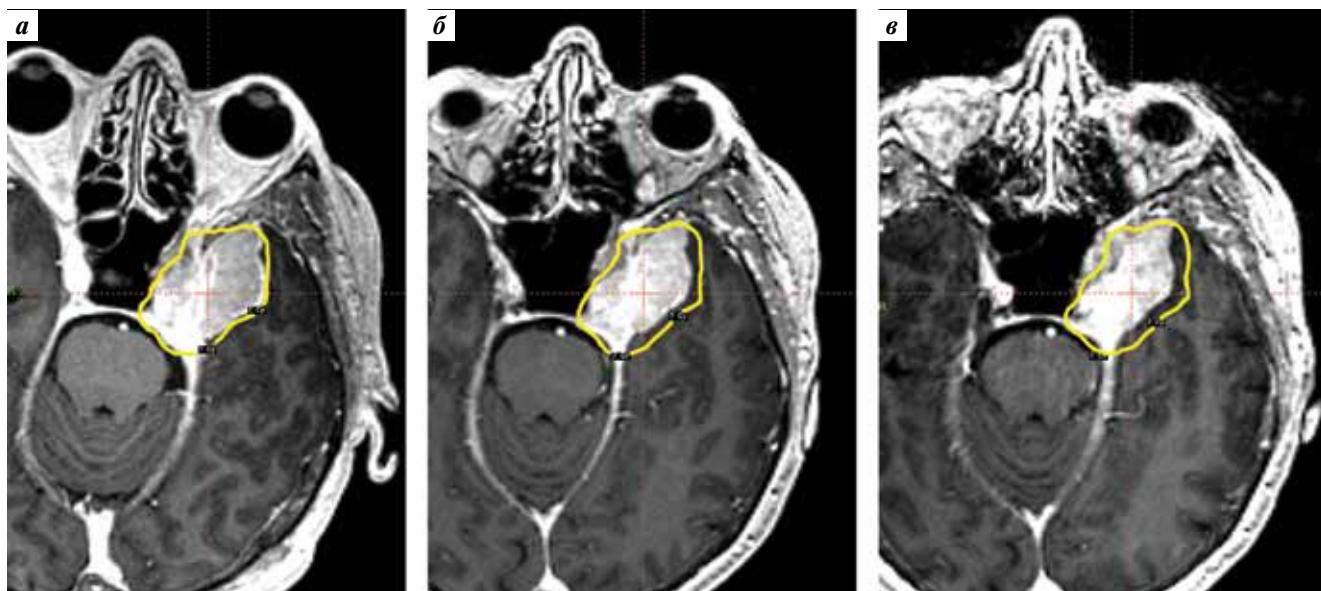


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография головного мозга в аксиальной проекции с контрастным усилением в режиме T1-взвешенных изображений: а – в день лечения. Размеры опухоли 46 × 27 × 25 мм. Объем опухоли 17,16 см³; б – через 12 мес. Размеры опухоли 44 × 23 × 24 мм. Объем опухоли 13,49 см³; в – через 30 мес. Размеры опухоли 42 × 21 × 24 мм. Объем опухоли 11,81 см³

Fig. 6. T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain in the axial projection: а – at treatment day. Tumor size 46 × 27 × 25 mm. Tumor volume 17.16 cm³; б – after 12 months. Tumor size 44 × 23 × 24 mm. Tumor volume 13.49 cm³; в – after 30 months. Tumor size 42 × 21 × 24 mm. Tumor volume 11.81 cm³

Динамика линейных размеров и объема опухоли у пациентки С.
Dynamics of the linear dimensions and volume of the tumor in patient S.

Дата Date	Объем, см ³ Volume, cm ³	Линейные размеры, мм Linear dimensions, mm
02.12.2016 Лечение Treatment	17,16	46 × 27 × 25
06.06.2017	14,96	43 × 26 × 24
06.12.2017	13,49	44 × 23 × 24
24.12.2018	12,11	43 × 22 × 23
26.06.2019	11,81	42 × 21 × 24
16.01.2020	11,06	42 × 20 × 23

ОБСУЖДЕНИЕ

Фракционная стереотаксическая радиохирургия объединяет такие качества, как прецизионность стереотаксического позиционирования и радиобиологические возможности фракционирования, что обеспечивает более высокие общие дозы при сохранении высокого покрытия. Это позволяет остановить рост и снизить риск некроза и постлучевой токсичности в отсроченном периоде.

В связи с вовлечением большого объема здоровых тканей в область облучения при классической лучевой терапии высок риск развития постлучевых реакций.

Преимущество классического радиохирургического лечения заключается в сохранении здоровых тканей

при диаметре опухоли <3,5 см и объеме ≤8 см³ [26–28]. Одним из наиболее важных факторов, обуславливающих успех радиохирургического лечения, является степень покрытия опухолевого объема. М. Shin и соавт. показали, что контроль над ростом менингиомы значительно ухудшается, если не весь объем мишени получил эффективную радиохирургическую дозу [29]. Таким образом, радиохирургия утрачивает свои преимущества, если поле облучения слишком большое или захватывает функциональные зоны, поэтому при опухолях диаметром >3 см и/или расположенных на расстоянии <3 мм от зрительного нерва предпочтение отдается хирургическому удалению опухоли, а не облучению [26, 29–34].

Однако с учетом тяжелого общего состояния и возраста некоторых пациентов, а также вовлечения в процесс крупных кровеносных сосудов проведение резекции опухоли сопряжено с крайне высоким риском развития осложнений. В данной ситуации современные возможности лучевой терапии и радиохирургии позволяют достичь контроля над ростом опухоли при сохранении высокой конформности и небольшой длительности лечения [26, 35, 36–39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами клинический случай демонстрирует эффективность радиохирургического лечения сфенопетрокливальной менингиомы, прилежащей к зрительному нерву, в режиме гиподифракционирования дозы на аппарате Leksell Gamma Knife. С учетом высокого градиента дозы между опухолью и здоровой

тканью риск развития постлучевых нейротоксических реакций в отдаленном периоде оказался низким.

Радиохирургическое лечение в режиме гипофракционирования может быть эффективным у пациентов

с менингиомами большого размера и/или расположенными вблизи функционально значимых структур, а также у пациентов с тяжелой соматической патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- DeMonte F., Marmor E., Al-Mefty O. Meningiomas. In: Brain tumors. Ed. by A. Kaye, E. Laws. 2nd edn. London: Churchill Livingstone, 2001. Pp. 719–750.
- Gigineishvili D., Gigineishvili T., Tsiskaridze A. et al. Incidence rates of the primary brain tumours in Georgia – a population-based study. *BMC Neurol* 2014; 14:29. DOI: 10.1186/1471-2377-14-29.
- Dolecek T.A., Propp J.M., Stroup N.E., Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 2012;14 Suppl 5:v1–49. DOI: 10.1093/neuonc/nos218.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97–109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):22–39. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.22.
- Ayoubi S., Dunn I.F., Al-Mefty O. Meningeal tumors. In: Brain tumors: an encyclopedic approach. Ed. by A.H. Kaye, E.R. Laws Jr. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Saunders Elsevier, 2012. Pp. 600–629.
- Pollock B.E., Stafford S.L., Link M.J. et al. Single-fraction radiosurgery of benign cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2013;119(3):675–82. DOI: 10.3171/2013.5.JNS13206.
- Pollock B.E., Stafford S.L., Link M.J. et al. Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas: treatment results on the basis of a 22-year experience. *Cancer* 2012;118(4):1048–54. DOI: 10.1002/cncr.26362.
- Williams B.J., Yen C.P., Starke R.M. et al. Gamma Knife surgery for parasellar meningiomas: long-term results including complications, predictive factors, and progression-free survival. *J Neurosurg* 2011;114(6):1571–7. DOI: 10.3171/2011.1.JNS091939.
- Park S.H., Kano H., Niranjan A. et al. Stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningiomas. *J Neurosurg* 2013;120(3):708–15. DOI: 10.3171/2013.11.JNS131607.
- Flannery T.J., Kano H., Lunsford L.D. et al. Long-term control of petroclival meningiomas through radiosurgery. *J Neurosurg* 2010;112(5):957–64. DOI: 10.3171/2009.8.JNS09695.
- Ding D., Xu Z., McNeill I.T. et al. Radiosurgery for parasagittal and parafalcine meningiomas. *J Neurosurg* 2013;119(4):871–7. DOI: 10.3171/2013.6.JNS13110.
- Ferraro D.J., Funk R.K., Blackett J.W. et al. A retrospective analysis of survival and prognostic factors after stereotactic radiosurgery for aggressive meningiomas. *Radiat Oncol* 2014;9:38. DOI: 10.1186/1748-717X-9-38.
- Spiegelmann R., Cohen Z.R., Nissim O. et al. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol* 2010;98(2):195–202. DOI: 10.1007/s11060-010-0173-1.
- Kondziolka D., Madhok R., Lunsford L.D. et al. Stereotactic radiosurgery for convexity meningiomas. *J Neurosurg* 2009;111(3):458–63. DOI: 10.3171/2008.8.JNS17650.
- Torrens M., Chung C., Chung H.T. et al. Standardization of terminology in stereotactic radiosurgery: report from the Standardization Committee of the International Leksell Gamma Knife Society. *J Neurosurg* 2014;121 Suppl:2–15. DOI: 10.3171/2014.7.GKS141199.
- Combs S.E., Adeberg S., Dittmar J.-O. et al. Skull base meningiomas: long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol* 2013;106(2):186–91. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.07.008.
- Tanzler E., Morris C.G., Kirwan J.M. et al. Outcomes of WHO grade I meningiomas receiving definitive or postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):508–13. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.032.
- Henzel M., Gross M.W., Hamm K. et al. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multi-center study. *Neurosurgery* 2006;59(6):1188–94. DOI: 10.1227/01.NEU.0000245626.93215.F6.
- Milker-Zabel S., Zabel-du Bois A., Huber P. et al. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):858–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.073.
- Milker-Zabel S., Zabel A., Schulz-Ertner D. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):809–16. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.669.
- Metellus P., Batra S., Karkar S. et al. Fractionated conformal radiotherapy in the management of cavernous sinus meningiomas: long-term functional outcome and tumor control at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):836–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.006.
- Correa S.F.M., Marta G.N., Teixeira M.J. Neurosymptomatic cavernous sinus meningioma: a 15-years experience with fractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Radiat Oncol* 2014;9:27. DOI: 10.1186/1748-717X-9-27.
- Soldà F., Wharram B., De Ieso P.B. et al. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiat Oncol* 2013;109(2):330–4. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.10.006.
- Maclean J., Fersht N., Bremner F. et al. Meningioma causing visual impairment: outcomes and toxicity after intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(4):e179–86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.10.032.
- Alheit H., Saran F.H., Warrington A.P. et al. Stereotactically guided conformal radiotherapy for meningiomas. *Radiat Oncol* 1999;50(2):145–50. DOI: 10.1016/s0167-8140(98)00133-9.
- Morita A., Coffey R.J., Foote R.L. et al. Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 1999;90(1):42–9. DOI: 10.3171/jns.1999.90.1.0042.
- Singh V.P., Kansal S., Vaishya S. et al. Early complications following gamma knife radiosurgery for intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 2000;93 Suppl 3:57–61. DOI: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
- Shin M., Kurita H., Sasaki T. et al. Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2001;95(3):435–9. DOI: 10.3171/jns.2001.95.3.0435.
- Black P.M., Villavicencio A.T., Rhouddou C., Loeffler J.S. Aggressive surgery and focal radiation in the management

- of meningiomas of the skull base: preservation of function with maintenance of local control. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143(6):555–62.
DOI: 10.1007/s007010170060.
31. Duma C., Lunsford L.D., Kondziolka D. et al. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery* 1993;32(5):699–704.
DOI: 10.1227/00006123-199305000-00001.
32. Maguire P.D., Clough R., Friedman A.H., Halperin E.C. Fractionated external-beam radiation therapy for meningiomas of the cavernous sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):75–9.
DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00558-6.
33. Pendl G., Schrtfner O., Eustacchio S. et al. Cavernous sinus meningiomas – what is the strategy: upfront or adjuvant gamma knife surgery? *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;70(Suppl 1):33–40.
DOI: 10.1159/000056404.
34. Vermeulen S., Young R., Li F. et al. A comparison of single fraction radiosurgery tumor control and toxicity in the treatment of basal and non basal meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72(Suppl 1):60–6.
DOI: 10.1159/000056440.
35. Chen J.C., Giannotta S.L., Yu C. et al. Radiosurgical management of benign cavernous sinus tumors: dose profiles and acute complications. *Neurosurgery* 2001;48(5):1022–30. DOI: 10.1097/00006123-200105000-00011.
36. Becker G., Schligel W., Major J. et al. Stereotactic convergent beam radiosurgery versus stereotactic conformation beam radiotherapy. *Acta Neurochir* 1995;63:44–51.
DOI: 10.1007/978-3-7091-9399-0_10.
37. Debus J., Hug E.B., Liebsch N.J. et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(5):967–75.
DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00364-7.
38. Pourel N., Auque J., Bracard S. et al. Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience. *Radiother Oncol* 2001;61(1):65–70.
DOI: 10.1016/s0167-8140(01)00391-7.
39. Solberg T.D., Selch M.T., Smathers J.B., DeSalles A.A. Fractionated stereotactic radiotherapy: rationale and methods. *Med Dosim* 1998;23(3):209–19.
DOI: 10.1016/s0958-3947(98)00016-8.

Вклад авторов

A.C. Токарев: определение тактики лечения больной и его организация, научное редактирование текста статьи;
 С.Е. Зуев: проведение послеоперационного контроля, написание текста статьи;
 В.А. Рак: лечение больной, научное редактирование текста статьи;
 В.Н. Степанов: обследование больной, научное редактирование текста статьи;
 Г.В. Койнаш: планирование радиохирургической операции;
 О.Л. Евдокимова: обзор публикаций по теме статьи, научное консультирование;
 А.А. Гринь: научное редактирование текста статьи;
 В.Е. Синицын, А.В. Природов: научное консультирование.

Authors' contributions

A.S. Tokarev: defining the tactics of patient treatment and its organization, scientific editing of the article;
 S.E. Zuev: postoperative control, article writing;
 V.A. Rak: treatment of the patient, scientific editing of the article;
 V.N. Stepanov: examination of the patient, scientific editing of the article;
 G.V. Koynash: planning of radiosurgical operation;
 O.L. Evdokimova: reviewing of publications on the topic of the article, scientific advice;
 A.A. Grin: scientific editing of the article;
 V.E. Sinitsyn, A.V. Prirodov: scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.C. Токарев / A.S. Tokarev: <https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>
 С.Е. Зуев / S.E. Zuev: <https://orcid.org/0000-0003-4860-6848>
 В.А. Рак / V.A. Rak: <https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>
 В.Н. Степанов / V.N. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0003-0007-8054>
 Г.В. Койнаш / G.V. Koynash: <https://orcid.org/0000-0001-9507-0797>
 О.Л. Евдокимова / O.L. Evdokimova: <https://orcid.org/0000-0001-8099-9544>
 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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
 The patient gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 20.02.2020. **Принята к публикации:** 16.12.2020.
Article submitted: 20.02.2020. **Accepted for publication:** 16.12.2020.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-109-118



НЕЙРОФИБРОМАТОЗ II ТИПА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.С. Макашова^{1,2}, С.В. Золотова¹, В.В. Костюченко³, М.В. Галкин¹, М.А. Гинзберг⁴, Г.В. Данилов¹,
Н.А. Антипина¹, Н.А. Коновалов¹, А.В. Голанов¹

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

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

³АО «Деловой центр нейрохирургии»; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Андрей Владимирович Голанов golanov@nsi.ru

Введение. Длительное время пациентам с нейрофиброматозом II типа могло быть предложено лишь наблюдение и хирургическое удаление. В настоящее время при нейрофиброматозе II типа широко применяется лучевая и системная терапия.

Клиническое наблюдение. Описано лечение пациентки с нейрофиброматозом II типа, которое включало (на разных стадиях заболевания) удаление опухоли, стереотаксическое облучение и таргетную терапию бевацизумабом. В результате лечения удалось достичь контроля над ростом опухолей интра- и экстракраниальной локализации.

Заключение. Для улучшения результатов лечения пациентов с нейрофиброматозом II типа необходимо сформировать алгоритм лечения с использованием современных методов, для чего требуется проведение хорошо организованных исследований с большим числом пациентов.

Ключевые слова: нейрофиброматоз II типа, стереотаксическое облучение, таргетная терапия, бевацизумаб

Для цитирования: Макашова Е.С., Золотова С.В., Костюченко В.В. и др. Нейрофиброматоз II типа: новые перспективы в лечении (клиническое наблюдение). Нейрохирургия 2021;23(1):109–18. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-109-118.

Neurofibromatosis 2: new perspectives in treatment (case report)

E.S. Makashova^{1,2}, S.V. Zolotova¹, V.V. Kostyuchenko³, M.V. Galkin¹, M.A. Ginzberg⁴, G.V. Danilov¹, N.A. Antipina¹,
N.A. Konovalov¹, A.V. Golanov¹

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

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Hwy, Moscow 111123, Russia;

³Business Center of Neurosurgery; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Hwy, Moscow 125367, Russia

Contacts: Andrey Vladimirovich Golanov golanov@nsi.ru

Neurofibromatosis 2 is one of the most prevalence disease among phakomatoses characterized by appearance of new central and peripheral nerve system tumors. The main treatment for this patient is a surgery, but in real time we observe the significant changes in treatment and rehabilitation in this patients including radiation therapy and pharmacotherapy. In this paper, we present the case of a different treatment options in young female with neurofibromatosis. She completed surgical treatment, Gamma Knife radiosurgery and bevacizumab on different stage of disease. Development of genetic and molecular methods and appearance of new way for treatment could help to achieve a good functional result and stable local control but new clinical and fundamental research are needed.

Key words: neurofibromatosis 2, stereotactic irradiation, targeted therapy, bevacizumab

For citation: Makashova E.S., Zolotova S.V., Kostyuchenko V.V. et al. Neurofibromatosis 2: new perspectives in treatment (case report). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-109-118.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз II типа – редкое заболевание из группы фактоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся появлением множественных доброкачественных новообразований центральной и периферической нервной системы с облигатным наличием билатеральных вестибулярных шванном [1]. Его распространенность составляет 1 случай на 56 161 человека; примерно в половине случаев пробанд является первым больным в семье [2].

Длительное время этим пациентам для обеспечения контроля над ростом опухолей могло быть предложено лишь хирургическое удаление или лучевая терапия. Такой подход не позволял уменьшить неврологический и функциональный дефицит и/или остановить прогрессирование заболевания. В последних фундаментальных и прикладных исследованиях все большее внимание уделяется роли молекулярно-генетических факторов в развитии заболевания и системной терапии, направленной на ингибирование важнейших сигнальных путей и белков, участвующих в патогенезе заболевания [3, 4].

По современным представлениям, в основе заболевания лежит мутация в гене *NF2*, кодирующем белок нейрофибромин-2, или мерлин (моэзинэзринрадиксиноподобный белок, moesin-ezrin-radixin-like protein) [5]. Течение нейрофиброматоза II типа имеет 3 основных фенотипа [6–8].

1. Врожденный, характеризующийся появлением билатеральных вестибулярных шванном в первые месяцы жизни, которые могут быть бессимптомными в течение 10–20 лет.
2. Тип Гарднера (среднетяжелый), дебютирующий у взрослых, преимущественно в промежутке между 22 и 27 годами, часто проявляющийся исключительно билатеральными вестибулярными шванномами;
3. Тип Вишарта (распространенный) с развитием множественных опухолей центральной нервной системы, часто с поздним (в 30 лет) появлением вестибулярных шванном.

Такая клиническая гетерогенность объясняется распространенностью соматического мозаицизма, т.е. явления, при котором в организме присутствуют клетки с мутантной и нормальной аллелью *NF2* [9]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, мозаичные формы составляют примерно 1/3 всех случаев заболевания и характеризуются лучшим прогнозом [4, 9]. При этом примерно в 50 % случаев мутации являются спорадическими, и, соответственно, в семейном анамнезе пациентов нет сведений о нейрофиброматозе [4, 10].

Диагностика нейрофиброматоза II типа основана на данных генетического обследования и клинической картине. Широко используются критерии, предложенные М.Е. Вазер в 2011 г. [11] и манчестерские критерии (Manchester criteria) 2017 г. [12].

Критерии, предложенные М.Е. Вазер, включают I степень родства с пациентом с подтвержденным нейрофиброматозом II типа, наличие менингиом, подкожных шванном, опухолей черепных нервов, уни- или билатеральных вестибулярных шванном, мононевропатии и катаракты. Эти критерии оцениваются в баллах, сумма ≥ 6 баллов соответствует несомненному диагнозу нейрофиброматоза, сумма ≥ 4 баллов – вероятному.

По манчестерским критериям диагноз нейрофиброматоза ставят при наличии одной из групп симптомов: 1) I степень родства с пациентом с подтвержденным нейрофиброматозом II типа и 1 вестибулярная шваннома у пациента в возрасте < 70 лет; 2) I степень родства с пациентом с подтвержденным нейрофиброматозом II типа или 1 вестибулярная шваннома у пациента в возрасте < 70 лет и 2 признака из следующих: менингиома, катаракта, глиома/шваннома, кальцификаты в головном мозге; 3) множественные менингиомы и 2 признака из следующих: вестибулярная шваннома, катаракта, глиома/шваннома, кальцификаты в головном мозге; 4) конституциональный патологический вариант гена *NF2* в крови или идентичный вариант в 2 опухолях. Манчестерские критерии обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [13, 14]: после первой консультации нейрофиброматоз удается заподозрить только у 14 % пациентов. Критерии М.Е. Вазер обладают большей специфичностью, но только входят в широкую клиническую практику и требуют дальнейших исследований [15–17].

У пациентов с нейрофиброматозом II типа развиваются только доброкачественные опухоли, но тем не менее их качество жизни прогрессивно снижается, что обусловлено генерализацией процесса, локализацией опухолей и побочными эффектами лечения. Общая выживаемость после верификации диагноза составляет 67 % через 10 лет и 38 % через 20 лет [1]. При этом во многих последних исследованиях показано, что применение современных методов диагностики и лечения, а также большая частота мозаичных форм заболевания привели к существенному повышению продолжительности жизни. Согласно данным регистра, опубликованного исследователями из Северо-Западной Англии, средняя продолжительность жизни пациентов с нейрофиброматозом составила 69 лет [2], что статистически значительно ниже соответствующего показателя в среднем по региону, но в то же время отражает прогресс в лечении этих больных.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 16 лет, наблюдается в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с 11-летнего возраста. Наследственность по нейрофиброматозу неотягощена, развитие раннее, по возрасту. В возрасте 10 лет появились пятна по типу «кофе с молоком» на коже туловища и конечностей, а также множественные подкожные новообразования. В возрасте 11 лет стали беспокоить боли в поясничном отделе позвоночника и по задней поверхности правого бедра. По рекомендации невролога по месту жительства впервые была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела спин-

ного мозга, выявлены множественные интрадуральные новообразования. В 2015 г. удалено новообразование спинномозгового нерва на уровне L₅ справа; по данным гистологического исследования верифицирована шваннома. При МРТ головного мозга диагностированы двусторонние вестибулярные шванномы, шванномы тройничного и каудальной группы нервов (рис. 1).

В ноябре 2016 г. появилось прогрессирующее снижение слуха слева до глухоты, нарастание дисфагии, дисфонии, назолалии, периферический парез лицевого нерва слева. При МРТ выявлены менигиома бугорка турецкого седла с незначительным эндоселлярным распространением, опухоль краниовертебрального перехода справа (вероятнее всего, шваннома корешка C₇), интрамедуллярная опухоль сегмента C₇. Ввиду больших размеров вестибулярной шванномы, а также глухоты слева и нарастающего неврологического дефицита было принято решение о проведении радиохирургического лечения вестибулярной шванномы слева, обеих шванном каудальной группы нервов и шванномы C₇. Лучевое лечение выполнено на аппарате «Гамма-нож», предписанная доза — 12 Гр по 50 % изодозе (рис. 2).

В 2017 г. по данным контрольной МРТ головного мозга при сопоставлении в режиме корегистрации и волюметрическом сравнении выявлено заметное увеличение облученной вестибулярной шванномы в области левого мостомозжечкового угла за счет типичного для этих сроков постлучевого патоморфоза, по поводу чего было рекомендовано динамическое наблюдение. Вместе с тем наблюдался продолжающийся рост вестибулярной шванномы справа

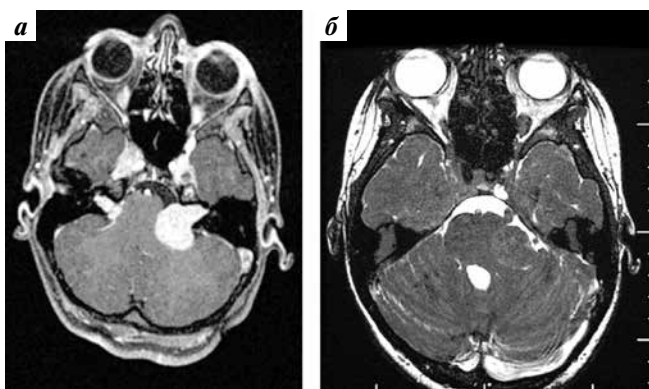


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография в режиме T1 с контрастным усилением (а) и режиме T2 (б) перед облучением

Fig. 1. Magnetic resonance imaging before irradiation, T1 with contrast (a) and T2 (b)

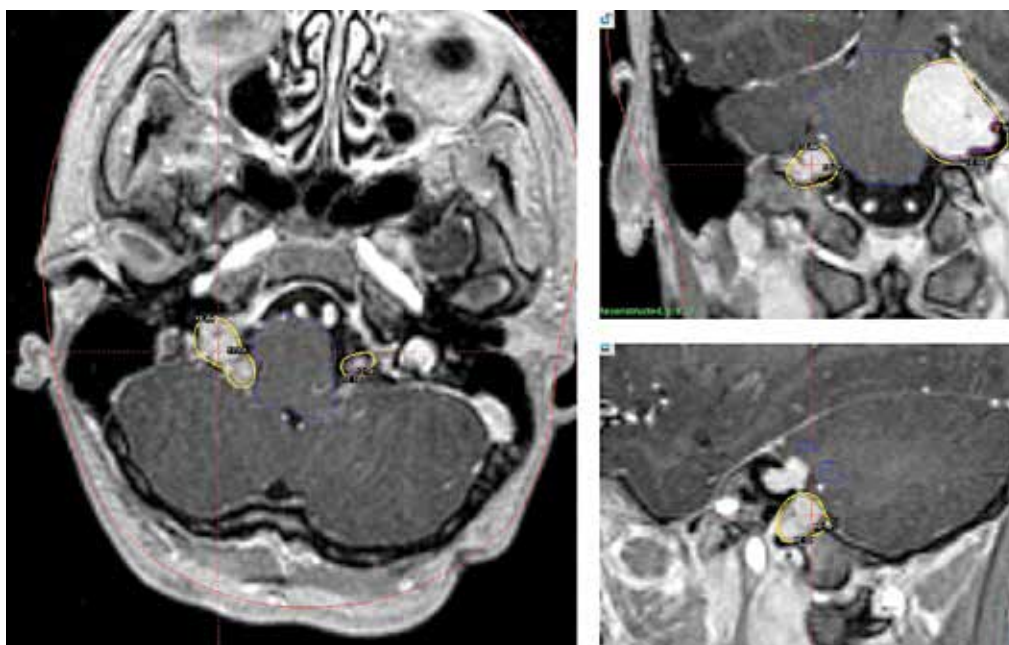


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, T1-взвешенные изображения в системе планирования GammaPlan в 3 проекциях на уровне мостомозжечкового угла. Желтая линия — предписанная изодоза

Fig. 2. Magnetic resonance imaging with contrast, T1-weighted images in the GammaPlan planning system in 3 projections at the level of the cerebellopontine angle. Yellow line — prescribed isodose

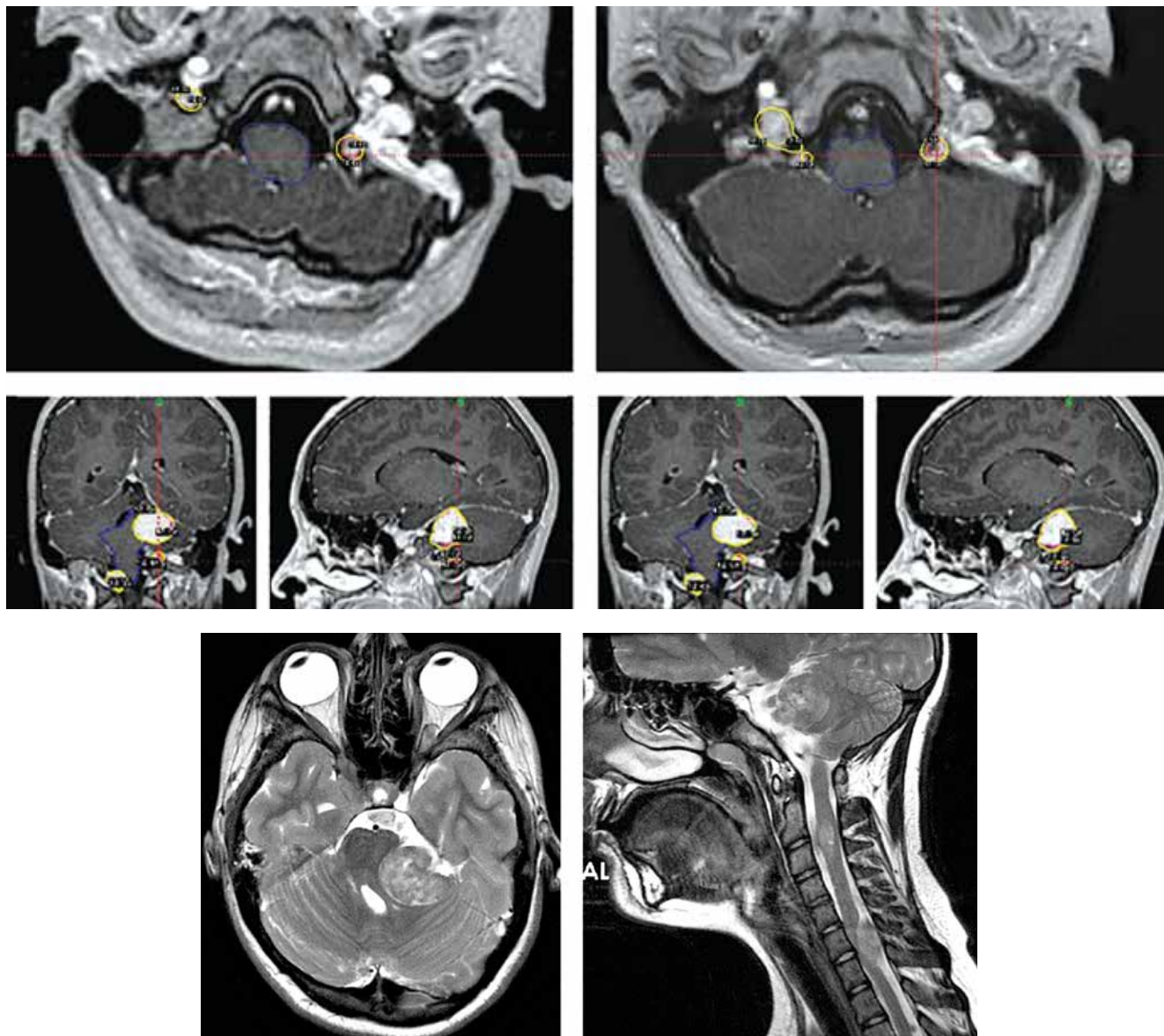


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография через 6 мес после облучения
Fig. 3. Magnetic resonance imaging 6 month after irradiation

и незначительное увеличение тригеминальных шванном, ранее не подвергнутых облучению. Остальные новообразования были прежних размеров, новых очагов роста не выявлено (рис. 3).

С августа по октябрь 2017 г. был проведен курс лучевой терапии (воздействие на область менингиомы бугорка турецкого седла) в режиме стандартного фракционирования на ЛУЭ «Новалис»; за 30 сеансов подведена средняя суммарная очаговая доза 57 Гр (рис. 4).

В июле 2018 г. в связи с прогрессирующим увеличением вестибулярной шванномы слева и ухудшением состояния пациентки проведено частичное удаление опухоли с последующим стереотаксическим облучением остатков опухоли на аппарате «Кибер-нож» (3 сеанса, разовая очаговая доза 6,5 Гр, предписанная доза 19,5 Гр по 83 % изодозе, максимальная доза составила 21,3 Гр) (рис. 5).

К июню 2019 г. у пациентки наблюдалось увеличение множественных экстрамедуллярных интрадуральных новообразований, компримирующих спинной мозг, а также признаки интрамедуллярного образования на уровне C_2-C_3 без признаков прогрессирования. При этом возможное хирургическое удаление наиболее крупных очагов было сопряжено с высоким риском развития неврологического дефицита (рис. 6).

С учетом клинико-рентгенологических данных и распространности процесса было принято решение о проведении системного лечения. С октября 2019 г. по февраль 2020 г. пациентка получила 6 введений бевацизумаба, на фоне чего наблюдалась выраженная положительная динамика — регресс болевого синдрома и стабилизация экстракраниальных очагов, сохранение контроля над ростом ранее облученных краниальных опухолей (рис. 7).

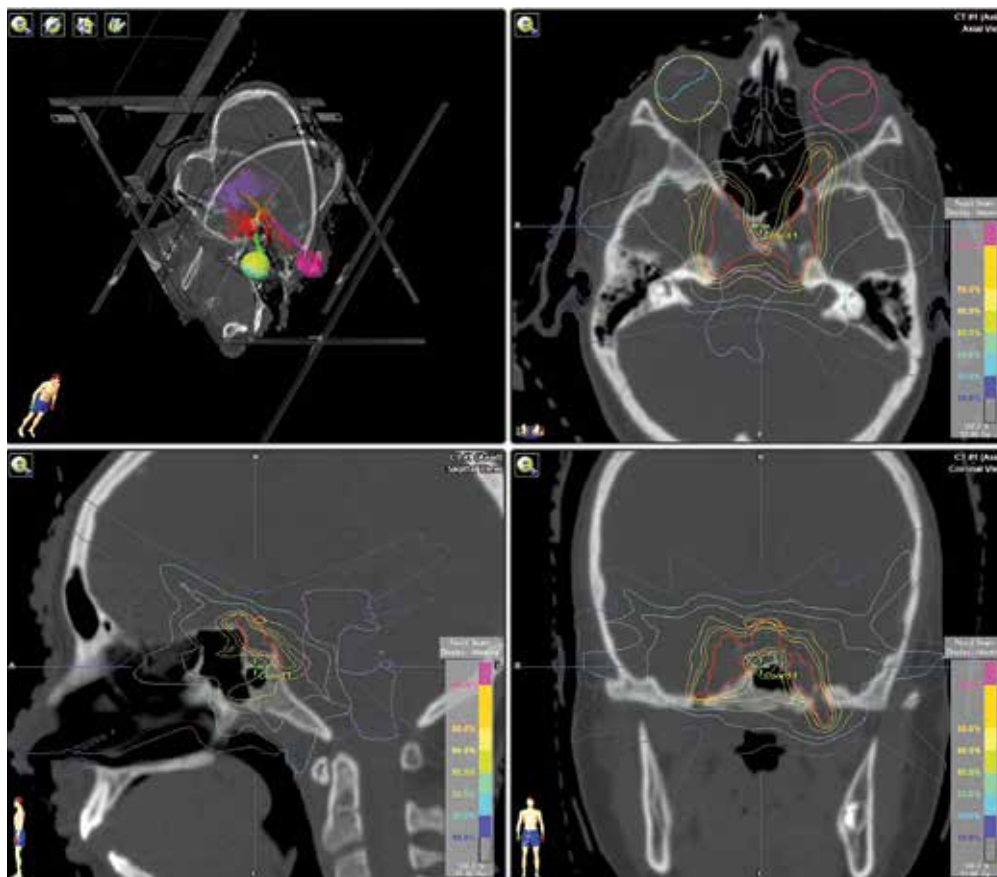


Рис. 4. План облучения менингиомы бугорка турецкого седла на аппарате «Новалис»

Fig. 4. Irradiation plan (Novalis) for parasellar meningioma

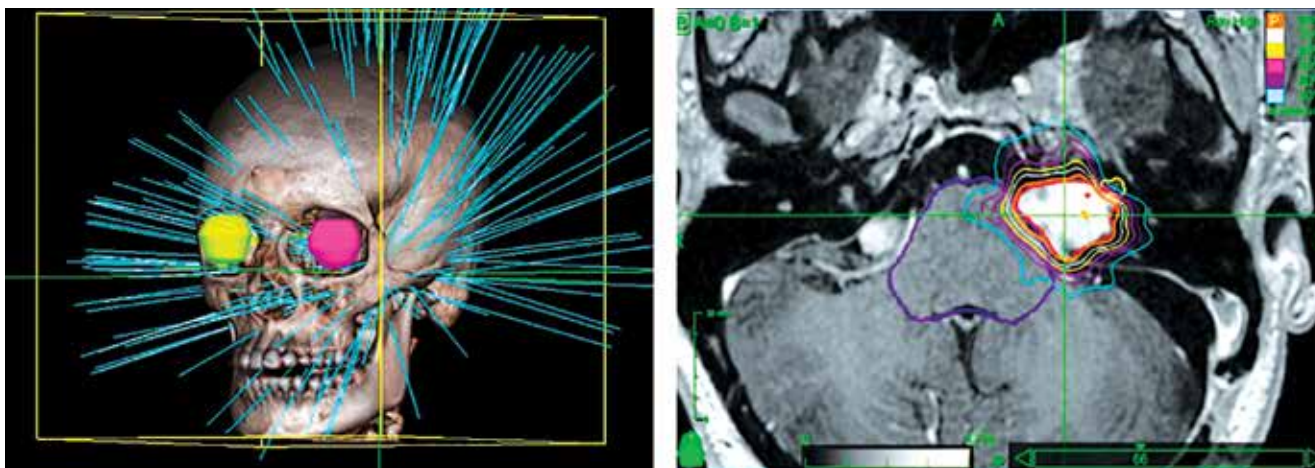


Рис. 5. План повторного облучения вестибулярной шванномы слева на аппарате «кибер-нож»

Fig. 5. Re-irradiation for vestibular schwannoma (Cyber Knife)

ОБСУЖДЕНИЕ

Стратегия лечения нейрофиброматоза должна заключаться в обсуждении следующих принципиальных моментов:

- 1) возможность контроля опухолевого роста;
- 2) предотвращение развития неврологического дефицита и его коррекция;

- 3) реабилитация (в том числе и с применением современных методов воздействия на неврологический и функциональный дефицит, включая кохлеарную имплантацию у пациентов с потерей слуха из-за билатеральных вестибулярных шванном).

Следует помнить о других неврологических проблемах, часто сопровождающих диагноз нейрофиброматоза

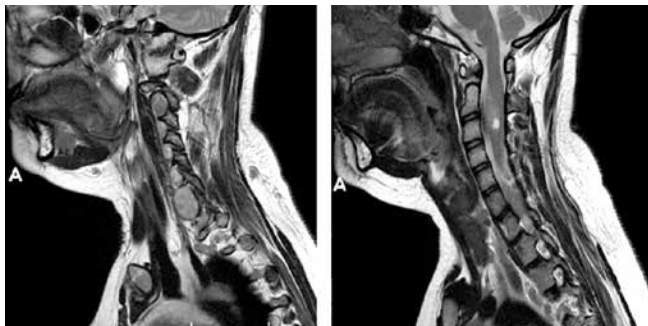


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника в режимах T1 и T2 в июне 2019 г.

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the cervical spine in T1 and T2 modes in June 2019

II типа и не связанных с развитием опухолей. Описаны случаи множественной мононевропатии и полиневропатии, в том числе фенотипически и электрофизиологически близкой к изменениям при болезни Шарко–Мари–Тута [16–18].

Последний консенсус по поводу выбора лечебно-диагностического алгоритма для пациентов с нейрофиброматозом II типа был опубликован в 2011 г. [1]. В последние годы подходы к системной терапии у этой группы больных существенно изменились, что диктует необходимость внедрения в практику новых методов лечения.

Лучевое лечение длительное время было «камнем преткновения», даже в отношении вестибулярных шванном. Признавая приоритет радиохирургии при небольших спорадических вестибулярных шванномах, многие авторы не рекомендовали стереотаксического облучение пациентам с нейрофиброматозом II типа в связи с неэффективностью в плане сохранения слуха и контроля над ростом опухоли [1, 19]. Но хирургическое лечение также не является оптимальным методом: примерно у 20 % пациентов с нейрофиброматозом II типа после операции усиливается тиннитус, а у 27 % он появляется впервые после хирургического лечения, кроме того, несмотря на использование нейрофизиологического интраоперационного мониторинга, сохраняется риск повреждения лицевого нерва [1, 20, 21]. В настоящее время у пациентов с критическим снижением или полной потерей слуха проводят кохлеарную и стоволово-мозговую слуховую имплантацию, в том числе после лучевого лечения [22, 23].

Предпринимаются попытки повышения чувствительности клеток опухоли к облучению. В 2019 г. Y. Zhao и соавт. продемонстрировали улучшение результатов стереотаксического радиохирургического лечения вестибулярных шванном на животной модели при условии одновременного ингибирования сигнального пути HGF/c-MET, для этого применяли препарат кризотиниб [24]. В 2017 г. I Paldor и соавт. на культуре клеток вестибулярной шванномы проанализировали результаты различных вариантов комбинированного

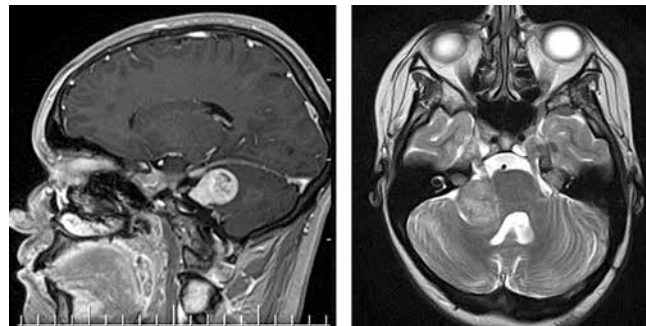


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме T1 в октябре 2019 г.

Fig. 7. T1 Magnetic resonance imaging of the brain in October 2019

химиолучевого лечения (с использованием лапатиниба, нилотиниба, бевацизумаба и эверолимуса) [25]. Статистически значимое уменьшение объема опухоли зарегистрировано у пациентов, получавших нилотиниб и лапатиниб.

В научной литературе описана возможность злокачественной трансформации опухолей после лучевого лечения, но, согласно данным современных популяционных исследований, этот риск не превышает 0,025 % [19, 26, 27].

Поскольку при радиохирургическом лечении пациентов с нейрофиброматозом II типа частота достижения контроля над ростом опухоли достаточно низка (по сравнению с таковой при спорадических шванномах и менингиомах), обсуждается возможность повышения предписанной дозы облучения. Вместе с тем показано, что это ведет к нарастанию токсичности, в том числе существенно увеличивает риск развития неврологического дефицита после облучения [28]. В настоящее время наиболее распространено применение дозы в 14 Гр по краю мишени, в то время как при спорадических вестибулярных шванномах доза не превышает 13,5 Гр.

Нерешенным остается вопрос о лечении опухолей, прежде всего спинальных шванном и менингиом, образовавшихся *de novo* и не проявляющихся клиническими симптомами либо не влияющих на качество жизни пациента. S. Goutagny и M. Kalamarides [29], а также V.F. Mautner и соавт. [30] в случае бессимптомных экстракраниальных опухолей рекомендуют наблюдение с дальнейшим хирургическим лечением при развитии неврологического дефицита, но некоторые другие исследователи выступают за проведение постоянного подробного неврологического и электрофизиологического мониторинга с целью назначения лечения, прежде всего лучевого, в наиболее ранние сроки для предотвращения развития дефицита и снижения качества жизни. Многие авторы отмечают необходимость детального клинического описания опухолей разной локализации. Так, G. Dow и соавт. продемонстрировали, что опухоли, локализующиеся

в области конского хвоста, чаще всего имеют тенденцию к медленному росту и редко приводят к выраженному неврологическому дефициту, что может облегчать выбор тактики лечения у пациентов с распространенным опухолевым процессом [31].

Современные методики стереотаксического облучения, том числе радиохirurgия и гипофракционирование, благодаря повышению селективности, конформности и прецизионности при подведении высоких доз позволяют увеличить эффективность лечения при минимальной его токсичности.

Системное лечение, активно развивающееся в последнее время, основано на новых данных о молекулярных путях, отвечающих за генерацию опухолей, в которых участвует белок мерлин: Ras/Raf/MEK/ERK (MAPK), mTORC1, Rac/p21-активированная серинтреонинкиназа и Wnt/ β -катенин [3]. Все перечисленные внутриклеточные пути передачи сигнала и являются потенциальными мишенями для таргетной терапии. Кроме того, известно, что мерлин регулирует синтез внутриклеточной убиквитинлигазы (CRL4 (DCAF1)), отвечающей за инактивацию белков в протеосомах, и в настоящее время ведутся испытания препаратов, воздействующих на DCAF1 [32].

Другой путь поиска мишени для лечения нейрофиброматоза II типа — изучение молекулярно-генетических особенностей опухолей у этой группы пациентов. Стало известно о повышении экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецептора 1-го типа VEGFR1 в вестибулярных шванномах, при этом наблюдается прямая зависимость между активностью роста опухоли и концентрацией VEGF [33]. В клетках вестибулярных шванном и менингиом также обнаружены активация путей рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) и mTOR [34, 35].

Наиболее изучены и уже применяются в клинической практике следующие препараты: ингибитор VEGF бевацизумаб, ингибитор EGFR лапатиниб и ингибитор mTOR эверолимус [36]. Бевацизумаб применяют в дозе 5 мг/кг (внутривенные введения 2 раза в месяц). В пилотной работе S.R. Plotkin и соавт. бевацизумаб в дозе 5 мг/кг получали 10 пациентов с нейрофиброматозом II типа и вестибулярными шванномами, возникшими *de novo*. У 6 из них удалось достигнуть уменьшения объема опухоли на 20 % и более. Аудиологический ответ расценивался как улучшение распознавания слов и наблюдался у 4 из 10 больных [37]. В 2015 г. J.O. Blakeley и соавт. опубликовали результаты II стадии исследования эффективности и безопасности бевацизумаба у пациентов с вестибулярными шванномами и нейрофиброматозом II типа. Первичной конечной точкой было улучшение слуха или отсутствие его ухудшения, этого удалось достигнуть у 5 (36 %) из 14 пациентов, при этом у 3 из них эффект сохранялся и через 6 мес после отмены бевацизумаба [38].

В 2019 г. V.M. Lu и соавт. опубликовали систематический обзор, посвященный влиянию бевацизумаба на рост опухоли и слух у пациентов с вестибулярными шванномами и нейрофиброматозом II типа [39]. В окончательный анализ были включены 8 публикаций с результатами лечения 196 вестибулярных шванном у 161 пациента. Уменьшение размеров опухоли наблюдалось у 41 % пациентов, стабилизация — у 47 %, прогрессирование опухоли — у 7 %. Из пациентов с доступными данными аудиометрии, улучшения слуха удалось добиться у 20 %, стабилизации у 69 %. Ухудшение слуха, несмотря на проводимое лечение, наблюдалось у 6 % пациентов. Среди побочных эффектов преобладали аменорея, артериальная гипертензия и протеинурия.

Эффект бевацизумаба в отношении контроля роста и неврологического дефицита при менингиомах не столь значительный [40, 41]. В настоящее время отсутствуют рекомендации по назначению этого препарата пациентам с множественными менингиомами и нейрофиброматозом II типа, хотя в некоторых сериях и клинических наблюдениях исследователи получили хорошие результаты его применения [42, 43]. Отмечен драматический эффект применения бевацизумаба в лечении эпэндимом, как в отношении контроля роста, так и для регресса неврологического дефицита [44]. Предикторы ответа на терапию бевацизумабом изучены недостаточно.

Среди факторов недостаточного ответа или отсутствия клинического эффекта многие исследователи отмечают молодой возраст пациента [45].

Ингибитор EGFR/ErbB2 лапатиниб — один из перспективных препаратов для лечения менингиом. Изначально он был предложен в качестве альтернативы бевацизумабу для контроля роста шванном, но новые данные о взаимосвязи гена *NF2* и EGFR и усилении экспрессии EGFR в менингеальных опухолях, в том числе не ассоциированных с нейрофиброматозом II типа, позволили предположить, что он может быть эффективен при этих опухолях [41].

В 2018 г. D.S. Osorio и соавт. представили результаты ретроспективного анализа эффективности лапатиниба в лечении менингеальных опухолей у пациентов с нейрофиброматозом II типа. Для исследования использовались данные медицинской документации пациентов с нейрофиброматозом II типа, которые были включены в клиническое исследование эффективности лапатиниба в лечении вестибулярных шванном. Проанализированы данные пациентов, у которых на момент лечения была найдена хотя бы одна менингеальная опухоль и которые смогли пройти не менее 5 курсов терапии лапатинибом. В результате были проанализированы данные 8 пациентов в общей сложности с 17 менингиомами к началу лечения. В среднем лечение продолжалось 15,5 мес (5,0–21,9 мес). На фоне терапии уменьшение объема опухоли наблюдалось

в 8 (47 %) случаях. В 7 (41 %) случаях опухоль увеличилась менее чем на 20 %, в 2 (12 %) — более чем на 20 %. По завершении исследования различные виды системного лечения получали только 2 пациента. При этом в 1 случае связь с пациентом была потеряна. Из пациентов, не проходивших в дальнейшем системное лечение, у 18 % образования не увеличивались, у 35 % увеличение не превысило 20 %. Один из пациентов после завершения исследования прошел несколько курсов терапии бевацизумабом и затем 1 курс терапии эверолимусом с положительным эффектом в виде продолжения уменьшения объема менингеальных опухолей [46].

В самой большой на сегодняшний день опубликованной серии случаев применения лапатиниба для лечения вестибулярных шванном уменьшение объема опухоли наблюдалось у 4 (23,5 %) из 17 пациентов, улучшение слуха — у 4 (30,7 %) из 13 пациентов. Безрецидивная выживаемость через 12 мес составила 64,2 % [47].

Публикации об эффективности эверолимуса в основном описывают отдельные клинические случаи или небольшие серии случаев. В работе S. Goutagny и соавт. описаны результаты лечения 9 пациентов с нейрофиброматозом II типа и вестибулярными шванномами. Ни в одном из случаев не наблюдалось уменьшения размеров опухоли более чем на 20 % через 12 мес после лечения, тем не менее у 5 (55,5 %) пациентов существенно снизилась скорость роста опухоли — с 65 % в год до 0,5 % [48].

Широко обсуждается возможность назначения различных комбинаций препаратов: как правило, авторы комбинируют лапатиниб или эверолимус с бевацизумабом [49]. Но проводятся и доклинические и клинические исследования трастузумаба, сорафениба, селуметиниба, иматиниба и других широко применяющихся в общей онкологии препаратов. Основной принцип при поиске идеальных лекарственных комбинаций: лечение должно не только эффективно останавливать рост опухолей, но и влиять на неврологический дефицит, обладать широким спектром действия в отношении различных типов опухолей, быть безопасным для пациента, а его результаты должны сохранять-

ся после отмены терапии [41]. Отмечено синергическое улучшение результатов лечения при комбинации таргетной терапии и радиохирургического подхода, в том числе к лечению вестибулярных шванном.

Существуют определенные проблемы при выборе лечебно-диагностической тактики, в том числе организационные. В Российской Федерации на сегодняшний день отсутствуют специальные клиники для больных нейрофиброматозом I и II типов, шванноматозом, хотя подобные центры уже несколько десятилетий успешно функционируют в Западной Европе и США. Создание таких отделений позволяет сократить время диагностики заболевания, провести комплексное лечение и реабилитацию, в том числе кохлеарную или стволовомозговую слуховую имплантацию. Эти вмешательства позволяют сохранить слух у этой группы пациентов и существенно улучшают их социальную адаптацию и качество жизни [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным имеющихся работ можно констатировать значительную гетерогенность клинического течения и, соответственно, прогноза для продолжительности и качества жизни больных с нейрофиброматозом II типа. С развитием и активным внедрением в клиническую практику методов молекулярной генетики и нейрофизиологии, с появлением в литературе результатов больших исследований клинических особенностей опухолей различной локализации при нейрофиброматозе II типа, расширением арсенала терапевтических и радиохирургических опций выбор тактики лечения будет более обоснованным и основываться в том числе на выявлении определенных мутаций и клинической картины.

Представленное клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует возможности применения у пациентов с нейрофиброматозом II типа различных методов лечения: лучевого, хирургического и системной терапии. Работа междисциплинарной команды, включающей радиотерапевта, невролога, медицинского генетика, нейрохирурга, может позволить улучшить результаты лечения в отношении контроля роста опухоли с минимально возможным в конкретной клинической ситуации неврологическим дефицитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blakeley J.O., Evans D.G., Adler J. et al. Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Med Genet A* 2012;158A(1):24–41. DOI: 10.1002/ajmg.a.34359.
2. Evans D.G., Howard E., Giblin C. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A(2):327–32. DOI: 10.1002/ajmg.a.33139.
3. Blakeley J. Development of drug treatments for neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20(5):372–9. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328357d2ee.
4. Ruggieri M., Praticò A.D., Evans D.G. Diagnosis, management, and new therapeutic options in childhood neurofibromatosis type 2 and related forms. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22(4):240–58. DOI: 10.1016/j.spen.2015.10.008.
5. Ammoun S., Hanemann C.O. Emerging therapeutic targets in schwannomas and other merlin-deficient tumors. *Nat Rev Neurol* 2011;7(7):392–9. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.82.

6. Huson S.M., Hughes R.A.C. The neurofibromatoses: a pathogenetic and clinical overview. London: Churchill Livingstone, 1994.
7. Wishart J.H. Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinb Med Surg J* 1822;18(72):393–7.
8. Gardner W.J., Frazier C.H. Hereditary bilateral acoustic tumors. *J Hered* 1933;22:7–8.
9. Moyhuddin A., Baser M.E., Watson C. et al. Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: prevalence and risk of disease transmission to offspring. *J Med Genet* 2003;40(6):459–63. DOI: 10.1136/jmg.40.6.459.
10. Kluwe L., Mautner V., Heinrich B. et al. Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet* 2003;40:109–14. DOI: 10.1136/jmg.40.2.109.
11. Baser M.E., Friedman J.M., Joe H. et al. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med* 2011;13(6):576–81. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318211faa9.
12. Smith M.J., Bowers N.L., Bulman M. et al. Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exclude LZTR1-related schwannomatosis. *Neurology* 2017;88(1):87–92. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003418.
13. Evans D.G., King A.T., Bowers N.L. et al. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med* 2019;21(7):1525–33. DOI: 10.1038/s41436-018-0384-y.
14. Baser M.E., Friedman J.M., Joe H. et al. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med* 2011;13(6):576–81. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318211faa9.
15. Hanemann C.O., Blakeley J.O., Nunes F.P. et al. Current status and recommendations for biomarkers and biobanking in neurofibromatosis. *Neurology* 2016;87(7 Suppl 1):S40–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002932.
16. Kuo H.C., Chen S.R., Jung S.M. et al. Neurofibromatosis 2 with peripheral neuropathies: electrophysiological, pathological and genetic studies of a Taiwanese family. *Neuropathology* 2010;30(5):515–23. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2009.01099.x.
17. Sperfeld A.D., Hein C., Schröder J.M. et al. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain* 2002;125(Pt 5):996–1004. DOI: 10.1093/brain/awf115.
18. Pegat A., Ducray F., Jeannin-Mayer S. et al. Charcot-Marie-Tooth (CMT)-like polyneuropathy revealing neurofibromatosis type 2: a case report and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175(7–8):486–9. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.10.011.
19. Wentworth S., Pinn M., Bourland J.D. et al. Clinical experience with radiation therapy in the management of neurofibromatosis-associated central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):208–13. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.073.
20. Slattery W.H., Lev M.H., Fisher L.M. et al. MRI evaluation of neurofibromatosis 2 patients: a standardized approach for accuracy in interpretation. *Otol Neurotol* 2005;26(4):733–40. DOI: 10.1097/01.mao.0000169048.15889.80.
21. Grey P.L., Moffat D.A., Palmer C.R. et al. Factors which influence the facial nerve outcome in vestibular schwannoma surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21(5):409–13. DOI: 10.1046/j.1365-2273.1996.00816.x.
22. Lustig L.R., Yeagle J., Driscoll C.L. et al. Cochlear implantation in patients with neurofibromatosis type 2 and bilateral vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2006;27(4):512–8. DOI: 10.1097/01.mao.0000217351.86925.51.
23. Trotter M.I., Briggs R.J. Cochlear implantation in neurofibromatosis type 2 after radiation therapy. *Otol Neurotol* 2010;31(2):216–9. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181c348e7.
24. Zhao Y., Liu P., Zhang N. et al. Targeting the cMET pathway augments radiation response without adverse effect on hearing in NF2 schwannoma models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115(9):E2077–84. DOI: 10.1073/pnas.1719966115.
25. Paldor I., Abbadì S., Bonne N. et al. The efficacy of lapatinib and nilotinib in combination with radiation therapy in a model of NF2 associated peripheral schwannoma. *J Neurooncol* 2017;135(1):47–56. DOI: 10.1007/s11060-017-2567-9.
26. Baser M.E., Evans D.G., Jackler R.K. et al. Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer* 2000;82(4):998. DOI: 10.1054/bjoc.1999.1030.
27. Evans D.G., Birch J.M., Ramsden R.T. et al. Malignant transformation and new primary tumors after therapeutic radiation for benign disease: Substantial risks in certain tumor prone syndromes. *J Med Genet* 2006;43:289–94. DOI: 10.1136/jmg.2005.036319.
28. Mathieu D., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery* 2007;60(3):460–70. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255340.26027.53.
29. Goutagny S., Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol* 2010;99(3):341–7. DOI: 10.1007/s11060-010-0339-x.
30. Mautner V.F., Lindenau M., Baser M.E. et al. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 1996;38(5):880–6. DOI: 10.1097/00006123-199605000-00004.
31. Dow G., Biggs N., Evans G. et al. Spinal tumors in neurofibromatosis type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history? *J Neurosurg Spine* 2005;2:574–9. DOI: 10.3171/spi.2005.2.5.0574.
32. Li W., Cooper J., Zhou L. et al. Merlin/NF2 loss-driven tumorigenesis linked to CRL4 (DCAF1)-mediated inhibition of the hippo pathway kinases Lats1 and 2 in the nucleus. *Cancer Cell* 2014;26(1):48–60. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.05.001.
33. Cayé-Thomasen P., Werther K., Nalla A. et al. VEGF and VEGF receptor-1 concentration in vestibular schwannoma homogenates correlates to tumor growth rate. *Otol Neurotol* 2005;26:98–101. DOI: 10.1097/00129492-200501000-00017.
34. Ling B.C., Wu J., Miller S.J. et al. Role for the epidermal growth factor receptor in neurofibromatosis-related peripheral nerve tumorigenesis. *Cancer Cell* 2005;7(1): 65–75. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.10.016.
35. James M.F., Stivison E., Beauchamp R. et al. Regulation of mTOR complex 2 signaling in neurofibromatosis 2-deficient target cell types. *Mol Cancer Res* 2012;10(5):649–59. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0425-T.
36. Lim S.H., Ardern-Holmes S., McCowage G., de Souza P. Systemic therapy in neurofibromatosis type 2. *Cancer Treat Rev* 2014;40(7):857–61. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.05.004.
37. Plotkin S.R., Stemmer-Rachamimov A.O., Barker F.G. 2nd et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009;361(4):358–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0902579.
38. Blakeley J.O., Ye X., Duda D.G. et al. Efficacy and biomarker study of bevacizumab for hearing loss resulting from neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannomas. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1669–75. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3817.
39. Lu V.M., Ravindran K., Graffeo C.S. et al. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Neurooncol* 2019;144(2):239–48. DOI: 10.1007/s11060-019-03234-8.
40. Goutagny S., Raymond E., Sterkers O. et al. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab. *Ann Oncol* 2011;22(4):990–1. DOI: 10.1093/annonc/mdr012.
41. Goutagny S., Kalamarides M. Medical treatment in neurofibromatosis type 2. Review of the literature and presentation of clinical reports. *Neurochirurgie*

- 2018;64(5):370–4.
DOI: 10.1016/j.neuchi.2016.09.004.
42. Nunes F.P., Merker V.L., Jennings D. et al. Bevacizumab treatment for meningiomas in NF2: a retrospective analysis of 15 patients. *PLoS One* 2013;8(3):e59941.
DOI: 10.1371/journal.pone.0059941.
43. Alanin M.C., Klausen C., Caye-Thomasen P. et al. Effect of bevacizumab on intracranial meningiomas in patients with neurofibromatosis type 2 – a retrospective case series. *Int J Neurosci* 2016;126(11):1002–6.
DOI: 10.3109/00207454.2015.1092443.
44. Morris K.A., Afridi S.K., Evans D. et al. The response of spinal cord ependymomas to bevacizumab in patients with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg Spine* 2017;26(4):474–82.
DOI: 10.3171/2016.8.SPINE16589.
45. Morris K.A., Golding J.F., Axon P.R. et al. Bevacizumab in neurofibromatosis type 2 (NF2) related vestibular schwannomas: a nationally coordinated approach to delivery and prospective evaluation. *Neurooncol Pract* 2016;3(4):281–9.
DOI: 10.1093/nop/npv065.
46. Osorio D.S., Hu J., Mitchell C. et al. Effect of lapatinib on meningioma growth in adults with neurofibromatosis type 2. *J Neurooncol* 2018;139(3):749–55.
DOI: 10.1007/s11060-018-2922-5.
47. Karajannis M.A., Legault G., Hagiwara M. et al. Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas. *Neuro Oncol* 2012;14(9): 1163–70.
DOI: 10.1093/neuonc/nos146.
48. Goutagny S., Giovannini M., Kalamarides M. A 4-year phase II study of everolimus in NF2 patients with growing vestibular schwannomas. *J Neurooncol* 2017;133(2): 443–5.
DOI: 10.1007/s11060-017-2447-3.
49. Ouerdani A., Goutagny S., Kalamarides M. et al. Mechanism-based modeling of the clinical effects of bevacizumab and everolimus on vestibular schwannomas of patients with neurofibromatosis type 2. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(6): 1263–73.
DOI: 10.1007/s00280-016-3046-2.

Вклад авторов

Е.С. Макашова: написание текста статьи;
 С.В. Золотова: описание клинического случая, научное редактирование статьи
 В.В. Костюченко: расчет физических параметров лучевого лечения;
 М.В. Галкин: описание клинического случая;
 М.А. Гинзберг, Г.В. Данилов, Н.А. Антипина, Н.А. Коновалов, А.В. Голанов: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.S. Makashova: article writing;
 S.V. Zolotova: case report, scientific editing of the article;
 V.V. Kostyuchenko: calculation of physical parameters of radiation treatment;
 M.V. Galkin: case report;
 M.A. Ginzberg, G.V. Danilov, N.A. Antipina, N.A. Konovalov, A.V. Golanov: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Макашова: <https://orcid.org/0000-0003-2441-8818>
 С.В. Золотова: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>
 В.В. Костюченко: <https://orcid.org/0000-0002-6242-5683>
 М.А. Гинзберг: <https://orcid.org/0000-0003-4728-1498>
 Г.В. Данилов: <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>
 А.В. Голанов: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 20.10.2020. **Принята к публикации:** 16.12.2020.

Article submitted: 20.10.2020. **Accepted for publication:** 16.12.2020.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-119-123



СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЦЕМЕНТНОЙ ЭМБОЛИЕЙ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА ПОСЛЕ ВЕРТЕБРОПЛАСТИКИ

Р.М. Муратов, А.Г. Храмченков, А.С. Сачков, С.И. Бабенко, Б.В. Мещанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России; Россия, 121552 Москва, Рублевское ш., 135

Контакты: Андрей Германович Храмченков andrew-best89@yandex.ru

Цементная эмболия правых камер сердца – редкое осложнение вертебропластики, встречающееся в 4 % случаев. При данном осложнении проводят операцию на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения, или консервативное лечение, или эндоваскулярное вмешательство. В случае фатальных осложнений самой эмболии, таких как перфорация сердца с развитием тампонады или жизнеугрожающая аритмия, пациенту показана именно открытая операция в условиях искусственного кровообращения. В научной литературе описано лишь 14 случаев выполнения подобной операции с целью спасения жизни пациента. Нами проведено успешное удаление эмбола из правых камер сердца у пациента 69 лет, который ранее перенес вертебропластику грудных позвонков.

Ключевые слова: цементная эмболия камер сердца, легочная цементная эмболия, вертебропластика

Для цитирования: Муратов Р.М., Храмченков А.Г., Сачков А.С. и др. Случай успешного хирургического лечения пациента с цементной эмболией правых камер сердца после вертебропластики. Нейрохирургия 2021;23(1): 119–23. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-119-123.

A case of successful surgical treatment of a patient with a cement embolism of the right heart chambers after vertebroplasty

R. M. Muratov, A. G. Khranchenkov, A. S. Sachkov, S. I. Babenko, B. V. Meshchanov

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; 135 Rublevskoe Hwy, Moscow 121552, Russia

Contacts: Andrey Germanovich Khranchenkov andrew-best89@yandex.ru

Cement embolism of the right chambers of the heart after vertebral surgery is an extremely rare complication and occurs in 4 % of cases. The strategies for choosing the treatment of this complication are open-heart surgery under conditions of cardiopulmonary bypass, conservative treatment, or endovascular support. In the case of a fatal complication of embolism, such as perforation of the heart with the development of tamponade or life-threatening arrhythmias, the patient is shown an open operation with infrared. According to the literature, only 14 such operations are described, performed to save the patient's life. We performed a successful operation of embolectomy from the right heart chambers in a 69-year-old patient who had previously undergone vertebroplasty of the thoracic vertebrae.

Key words: cement embolism of the heart chambers, pulmonary cement embolism, vertebroplasty

For citation: Muratov R.M., Khranchenkov A.G., Sachkov A.S. et al. A case of successful surgical treatment of a patient with a cement embolism of the right heart chambers after vertebroplasty. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2021;23(1):119–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-119-123.

ВВЕДЕНИЕ

Чрескожная вертебропластика (кифопластика) — малоинвазивная процедура, выполняемая при переломах и опухолях позвоночника и заключающаяся в транспедикулярном введении костного цемента (полиметилметакрилата) в тело позвонка. Операция хорошо изучена, достаточно безопасна и дает стабильные отдаленные результаты. Однако, по данным научной литературы, во время процедуры в 25 % случаев возможен выход цемента из тела позвонка, а в 4 % он мигрирует по позвоночным венам в правые камеры сердца и легочные артерии, вызывая их эмболию [1]. В имеющихся публикациях нет четких выводов о клинической значимости осложнений, но в некоторых описанных случаях эмболия протекала достаточно тяжело, что потребовало хирургического вмешательства. Представляем аналогичный случай хирургического лечения пациента с цементной эмболией правых камер сердца.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Н., 69 лет, в 2018 г. перенес вертебропластику III–IV грудных позвонков по поводу гемангиомы и выраженного болевого синдрома. В 2019 г. планировалось проведение 2-го этапа вертебропластики. Во время предоперационного дообследования выявлено затемнение на рентгенограмме в проекции сердца. Компьютерная томография грудной клетки и эхокардиография подтвердили наличие инородного тела в правых камерах сердца и в ветвях легочной артерии. Хирургическое лечение не было предложено, рекомендовано динамическое наблюдение и антикоагулянтная терапия. В течение последующих 6 мес у пациента участились перебои в работе сердца. По данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы выявлено более 20 тыс. полиморфных желудочковых экстрасистол, вероятной причиной которых было инородное тело правых камер сердца.

Пациент проконсультирован в Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Проведены стандартные диагностические исследования: эхокардиография, рентгенография, компьютерная томография, коронарография (рис. 1). Диагноз подтвержден: инородное тело правых камер сердца. Рекомендовано выполнение операции в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Доступ к сердцу осуществлен путем срединной стернотомии. Основной этап операции выполнен в условиях нормотермического ИК на работающем сердце. После правосторонней атриотомии выявлено частично эндотелизированное инородное тело (рис. 2), которое в средней трети крепилось к септальной створке трикуспидального клапана, а дистальным острым концом к верхушке правого желудочка. Тупым и острым способом инородное тело удалено; выполнена шовная пластика трикуспидального клапана с удовлетворительной гидроробой. При ревизии правого предсердия и правого

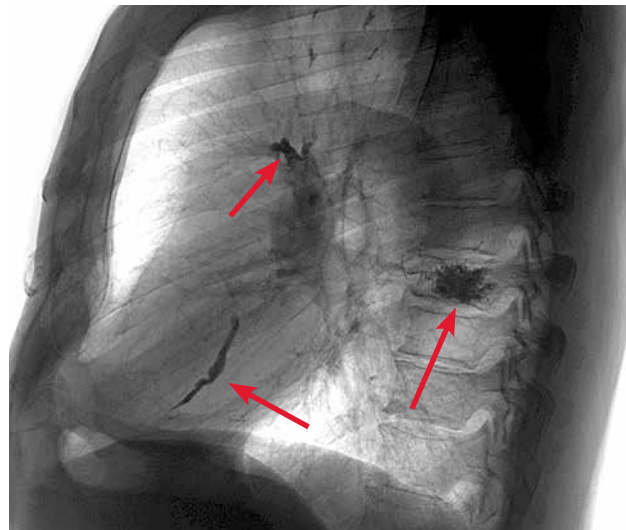


Рис. 1. Рентгенограмма. В проекции сердца визуализируется тень цементного эмбола, эмболия легочных артерий более мелкими отломками цемента, первичный «очаг» эмболии — грудной позвонок

Fig. 1. Radiograph. In the projection of the heart, the shadow of a cement embolus is visualized, the embolism of the pulmonary arteries with smaller fragments of cement, the primary “focus” of the embolism — the thoracic vertebra



Рис. 2. Интраоперационная фотография. Цементный эмбол в правых камерах сердца

Fig. 2. Intraoperative photo. A cement embolus in the right chambers of the heart

желудочка патологических эмболов не обнаружено. Длина удаленного эмбола иглообразной формы составила 8 см (рис. 3). Операция завершена без осложнений.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 7-е сутки после операции. По данным эхокардиографии, фракция выброса левого желудочка составила 73 %, дополнительные эхосигналы от полостей сердца отсутствовали, пластика трикуспидального клапана была состоятельной. Морфологическое исследование подтвердило полиметилметакрилатный состав эмбола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Чрескожная вертебропластика (кифопластика) — крайне востребованная операция. В 1984 г. впервые



Рис. 3. Удаленный цементный эмбол

Fig. 3. Removed cement embolus

задокументировано выполнение чрескожной вертебропластики у пациентки с сильным болевым синдромом в области малого таза. Операцию провели P. Galibert и H. Degamond в Университетской клинике г. Амьена (Франция). При обследовании ими была выявлена большая гемангиома поясничного позвонка. После операции болевой синдром полностью регрессировал, а удачный оперативный прием позже был улучшен врачами Университетской клиники г. Лиона (Франция), которые предложили использовать чрескожные иглы большого диаметра [1].

В настоящий момент вертебропластика по поводу заболеваний позвоночника в Европе требуется приблизительно 1 % женщин и 0,6 % мужчин в возрасте от 50 до 79 лет [2]. Операция хорошо изучена и дает удовлетворительные отдаленные результаты. Но по мере внедрения в практику данной процедуры накапливались данные о таком ее осложнении, как цементная эмболия. Она встречается у 18–25 % пациентов. Имеются сообщения о выявлении цементных эмболов в легких (эмболия, сдавление корня легкого, острый респираторный дистресс-синдром), почках (эмболия), сердце (эмболия, аритмия, гипотония, перфорация) и головном мозге (парадоксальная эмболия и параплегия). Выход цемента в венозную систему, как правило, является безболезненным или приносит незначительный общий дискомфорт, а цементный эмбол обнаруживается примерно через год при плановой контрольной рентгенографии позвоночника. Однако возможны и молниеносные массивные эмболии с летальным исходом. По данным многоцентрового исследования VERTOS II, приблизительно у 25 % пациентов нейрохирургического профиля вертебропластика по поводу переломов позвонков осложняется цементной эмболией [3]. S.-E. Chung и соавт. описали случай цементной эмболии почки с развитием синдрома острого повреждения почки и последующим излечением [4].

При анализе научной литературы по проблеме цементной эмболии сердца и крупных кровеносных сосудов нами не найдены крупные многоцентровые исследования: большинство статей описывают единичные клинические случаи или представляют собой обзор литературы, что затрудняет стандартизацию

подхода к этой проблеме. Описаны случаи наджелудочковых аритмий, вызванных цементным эмболом спустя 2–5 лет после кифопластики; ввиду бессимптомного течения и стабильного состояния пациентам рекомендована антикоагулянтная терапия и динамическое наблюдение [5–7]. S.F. Hassani и соавт. изучили данные 1512 пациентов, перенесших вертебропластику, и выявили 72 (3,9 %) случая эмболии, из них в 87 % произошла эмболия легочной артерии, в 13 % – эмболия сердца (в том числе в 38 % – правого желудочка, в 32 % – правого предсердия, в 30 % – ушка правого предсердия). Подавляющее большинство пациентов не имело каких-либо симптомов или жалоб, указывающих на заболевание сердечно-сосудистой системы, и лишь в 7 % случаев отмечены незначительные перебои в работе сердца или слабовыраженные боли за грудиной. Пациенты без симптомов со случайно выявленным эмболом получали антикоагулянты (сначала низкомолекулярный гепарин, а затем непрямые антикоагулянты) в течение 3–6 мес с целью предотвращения образования тромбов на цементных эмболах во время их эндотелизации. Пациентам с жизнеугрожающими аритмиями, массивной эмболией сердца и легочной артерии, риском перфорации стенки сердца, а также прогрессированием одышки или риском развития инфекционного эндокардита проводили кардиохирургическое вмешательство на открытом сердце [8].

Описано 15 случаев кардиохирургического лечения цементной эмболии (14 операций в условиях ИК и 1 эндоваскулярная процедура). A. Dash, D.R. Brinster сообщили об успешном удалении эмбола из правых камер сердца в условиях ИК по причине жизнеугрожающей аритмии [9]. Описан 1 случай летального исхода у пациентки 72 лет спустя 3 ч после кифопластики 3 грудных позвонков. Непосредственной причиной летального исхода стала тампонада сердца на фоне перфорации стенки правого предсердия остроконечным цементным эмболом размером 10 мм [10]. S. Vouchez и соавт. успешно провели экстренную операцию в условиях ИК у пациента с перфорацией правого желудочка: пациент был госпитализирован с входным диагнозом острого коронарного синдрома, но при обследовании выявлены пикообразные эмболы в правом предсердии и правом желудочке; пациента удалось спасти [11].

Несоблюдение пропорций между компонентами цемента также может обусловить массивную эмболию легочной артерии с летальным исходом. F. Monticelli и соавт. сообщили о первом задокументированном случае массивной цементной эмболии легочной артерии после вертебропластики позвонка по поводу его перелома: спустя 15 мин после операции у пациентки развилась десатурация и шок; реанимационные мероприятия были безуспешны. При аутопсии выявлена массивная эмболия обеих ветвей легочной артерии и паравертебральных венозных сплетений полиметилметакрилатом [12].

Многие авторы уточняют, что причинами могут быть недостаточная полимеризация полиметилметакрилата при нарушении технологии приготовления цементной смеси, неправильная скорость подачи смеси в позвонок и излишний ее объем, а также недостаточная изученность анатомии паравerteбральных венозных сплетений [13].

Отсутствует системный подход и к лечению массивных эмболий нижней полой вены и периферических вен: описаны случаи как консервативного лечения прямыми и непрямыми антикоагулянтами, так и эндоваскулярные вмешательства: катетерная эмболизация, стентирование и установка кава-фильтров с удовлетворительными результатами [14–16]. Отметим, что во всех статьях указаны предпосылки развития эмболии после вертебропластики: сниженная вязкость цемента, увеличение объема цемента для конкретного вмешательства, недостаточная изученность анатомии венозного сплетения позвонка конкретного пациента,

отсутствие флюороскопического мониторинга процесса заполнения позвонка цементом для предотвращения выхода цемента из тела позвонка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам анализа описанного нами случая и данных медицинской литературы, можно сделать вывод о том, что пациентам, перенесшим вертебропластику позвонков, в послеоперационном периоде необходимы контрольная эхокардиография, компьютерная томография органов грудной клетки для исключения эмболии, а в случае обнаружения эмбола выбор тактики лечения (операции или консервативной терапии) с целью снижения риска фатальных осложнений. Показаниями к эмболизации в подобных ситуациях будут стойкие жизнеугрожающие желудочковые аритмии, прогрессирование признаков сердечной недостаточности, риск развития массивной тромбозной системы легочной артерии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Galibert P., Deramond H., Rosat P., Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987;33(2):166–8.
- Yue J.J., Guyer R., Johnson J.P. et al. The comprehensive treatment of the aging spine: minimally invasive and advanced techniques. Philadelphia: Elsevier, 2011. 496 p.
- Venmans A., Klazen C.A.H., Lohle P.N.M. et al. Percutaneous vertebroplasty and pulmonary cement embolism: results from VERTOS II. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(8):1451–3. DOI: 10.3174/ajnr.A2127.
- Chung S.-E., Lee S.-H., Kim T.-H. Renal cement embolism during percutaneous vertebroplasty. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 5):590–4. DOI: 10.1007/s00586-005-0037-0.
- Cianciulli T.F., Mc Loughlin D.E., Morita L.A. et al. Bone cement cardiac and pulmonary embolism. *Echocardiography* 2017;34(8):1239–41. DOI: 10.1111/echo.13580.
- Cohen J., Lane T. Right intra-atrial and ventricular polymethylmethacrylate embolus after balloon kyphoplasty. *Am J Med* 2010;123(10):5–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.01.037.
- Hatzantonis C., Czyz M., Pyzik R. et al. Intracardiac bone cement embolism as a complication of vertebroplasty: management strategy. *Eur Spine J* 2017;26(12):3199–205. DOI: 10.1007/s00586-016-4695-x.
- Hassani S.F., Cormier E., Shotar E. et al. Intracardiac cement embolism during percutaneous vertebroplasty: incidence, risk factors and clinical management. *Eur Radiol* 2019;29(2):663–73. DOI: 10.1007/s00330-018-5647-0.
- Dash A., Brinster D.R. Open heart surgery for removal of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty. *Ann Thorac Surg* 2011;91(1):276–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.106.
- D'Errico S., Niballi S., Bonuccelli D. Fatal cardiac perforation and pulmonary embolism of leaked cement after percutaneous vertebroplasty. *J Forensic Leg Med* 2019;63:48–51. DOI: 10.1016/j.jflm.2019.03.004.
- Bouchez S., Mauermann E., Philipsen T., Wouters P. 3D echocardiographic diagnosis of right ventricular perforation with polymethylmethacrylate particles after vertebroplasty. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31(6):2123–6. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.053.
- Monticelli F., Meyer H.J., Tutsch-Bauer E. Fatal pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty. *Forensic Sci Int* 2005;149(1):35–8. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.06.010.
- Son K.H., Chung J.H., Sun K. et al. Cardiac perforation and tricuspid regurgitation as a complication of percutaneous vertebroplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(3):508–9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.11.027.
- Kao F.-C., Tu Y.-K., Lai Po.-L. et al. Inferior vena cava syndrome following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. *Spine* 2008;33(10):E329–33. DOI: 10.1097/brs.0b013e31816f6a10.
- Kim S.M., Min S.-K., Jae H.J. et al. Successful thrombolysis, angioplasty, and stenting of delayed thrombosis in the vena cava following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate cement. *J Vasc Surg* 2012;56(4):1119–23. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.02.039.
- Li Z., Ni R., Zhao X. et al. Cement embolus trapped in the inferior vena cava filter during percutaneous vertebroplasty. *Korean J Radiol* 2013;14(3):451–4. DOI: 10.3348/kjr.2013.14.3.451.

Вклад авторов

Р.В. Муратов: выполнение операции, научное редактирование статьи;
А.Г. Храмченков: участие в операции, написание текста статьи, написание обзора литературы;
А.С. Сачков: участие в операции, научное редактирование статьи, оформление статьи;
С.И. Бабенко: научное редактирование статьи, отбор пациента на операцию;
Б.В. Мещанов: участие в операции.

Authors' contributions

R.M. Muratov: performing the operation, scientific editing of the article;
A.G. Khramchenkov: participating in an operation, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
A.S. Sachkov: participation in the operation, scientific editing of the article, design of the article;
S.I. Babenko: scientific editing of the article, selecting a patient for surgery;
B.V. Meshchanov: participation in the operation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Муратов / R.M. Muratov: <https://orcid.org/0000-0003-3321-9028>
А.Г. Храмченков / A.G. Khramchenkov: <https://orcid.org/0000-0003-1489-2305>
А.С. Сачков / A.S. Sachkov: <https://orcid.org/0000-0002-7796-4292>
С.И. Бабенко / S.I. Babenko: <https://orcid.org/0000-00022621-4504>
Б.В. Мещанов / B.V. Meshchanov: <https://orcid.org/0000-0003-1852-7022>

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-124-134



ГЛИОМЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ

К. В. Грецких, А. С. Токарев
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3
Контакты: Константин Валерьевич Грецких mail@rsklif.ru

Злокачественные опухоли головного мозга считаются наиболее опасными не только из-за плохого прогноза, но и из-за непосредственного ухудшения качества жизни и когнитивных функций. Предполагается, что число таких больных будет увеличиваться по мере роста продолжительности жизни населения.

Летальность пациентов со злокачественными глиомами остается самой высокой среди пациентов с онкологическими заболеваниями. Медиана их выживаемости не превышает 24,5 мес. Несмотря на то что молекулярная биология серьезно продвинулась в изучении данного типа опухолей, остается открытым вопрос об эффективном применении этих знаний в лечебном процессе.

В обзоре освещены передовые методы диагностики и преимущества мультидисциплинарного подхода к лечению. Особое внимание уделено радиохирургическому лечению глиом высокой степени злокачественности, способному увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество.

Обзор разделен на 2 части. В 1-й части освещаются эпидемиология, клиника и диагностика глиом высокой степени злокачественности, а также комбинированный подход к их лечению.

Ключевые слова: стереотаксическая радиохирurgia, гамма-нож, глиома высокой степени злокачественности, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Грецких К. В., Токарев А. С. Глиомы высокой степени злокачественности: обзор литературы. Часть 1. Эпидемиология, классификация и подходы к комбинированному лечению. Нейрохирургия 2021; 23(1):124–34. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-124-134.

High-grade gliomas: a literature review. Part 1. Epidemiology, classification and approaches to combination treatment

K. V. Gretsikh, A. S. Tokarev
N. F. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia
Contacts: Konstantin Valerievich Gretsikh mail@rsklif.ru

Malignant brain tumors remain one of the most complex problem in modern oncology, being among the most dangerous types of cancer not only because of their poor prognosis, but also due to the immediate consequences for quality of life and cognitive functions. It is expected that the number of such patients will increase as the life expectancy of the population increases.

The mortality rate of patients with malignant gliomas remains the highest among all cancer patients. The median survival rate in this population does not exceed 24.5 months. Despite serious progress in the study of the molecular biology of this type of tumor, the question of effective application of this knowledge in the treatment process remains open.

The review highlights the most advanced diagnostic methods and analyzes the effectiveness of a multidisciplinary therapeutic strategy. Special attention is given to the search for new approaches to radiosurgical treatment of high-grade gliomas in order to increase the duration and improve the quality of life of patients.

The literature review is divided into 2 parts. Part 1 covers the epidemiology, clinic, and diagnosis of high-grade gliomas, as well as a combined approach to the treatment of the disease.

Key words: stereotactic radiosurgery, gamma knife, high-grade glioma, radiation therapy, chemotherapy

For citation: Gretskikh K.V., Tokarev A.S. High-grade gliomas: a literature review. Part 1. Epidemiology, classification and approaches to combination treatment. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2021;23(1):124–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-124-134.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы головного мозга (ГМ) считаются самыми агрессивными первичными нейроэпителиальными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) и характеризуются высокой смертностью и частотой локальных и отдаленных рецидивов [1–4].

Несмотря на то что молекулярная биология серьезно продвинулась в изучении данного типа опухолей, остается открытым вопрос об эффективном применении этих знаний в лечебном процессе [5, 6].

Широкое использование для решения этой проблемы самых передовых методов диагностики, обязательное применение мультидисциплинарного подхода (максимальная хирургическая резекция, лучевое воздействие на ложе опухоли, химиотерапия (ХТ)) не предотвращает неизбежное появление рецидива опухоли и не снижает почти абсолютную смертность [6–8]. Изучение данной проблемы осложняется высокой агрессивностью опухоли, ее склонностью к диффузному инфильтративному росту, невосприимчивостью к химическим агентам и лучевой терапии (ЛТ) [9, 10]. Все перечисленное значительно затрудняет выработку тактики лечения [11]. Однако следует признать, что все чаще продолжительность жизни пациентов после комбинированного лечения стала превышать 1 год, и именно у таких пациентов наиболее часто возникают дистантные рецидивы глиом [12]. Все это требует нового подхода к лечению, способного увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Первичные опухоли ГМ в Международной классификации болезней 10-го пересмотра обозначены кодом С71. Они встречаются редко и составляют около 2 % от общего числа случаев злокачественных новообразований. Наиболее распространенными вариантами первичных опухолей ГМ являются нейроэпителиальные опухоли, в группу которых входят глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ) [13].

Злокачественные опухоли ГМ относятся к наиболее опасным онкологическим заболеваниям не только из-за плохого прогноза, но и из-за непосредственных последствий для качества жизни. Ожидается, что число пациентов будет увеличиваться по мере роста продолжительности жизни населения [18].

По данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, в 2007 г. заболеваемость первич-

ными опухолями ЦНС в США составила 6,6 случая на 100 тыс. человек, а ожидаемая смертность – 4,22 случая на 100 тыс. [14].

По официальным статистическим данным, в Российской Федерации заболеваемость первичными опухолями ЦНС в 2010 г. составила 4,2 случая на 100 тыс. человек, в 2015 г. – 4,8 случая. Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена сообщил, что абсолютное число впервые установленных диагнозов злокачественных новообразований ГМ и других отделов ЦНС (С70 – С72) в 2015 г. достигло 4377. Средний возраст пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования ЦНС (С71 – С72) в России в 2015 г. равняется 53,5 года (в 2005 г. – 48,7 года). Общая заболеваемость опухолями данной локализации в России в 2015 г. составила 8896 случаев, в том числе 655 – среди детей (в возрасте до 17 лет) [15].

Глиомы возникают из клеток глии, входящих в паренхиму мозга. На их долю в структуре первичных опухолей ГМ приходится 15,6 %. В этой группе новообразований глиобластома является самой распространенной первичной злокачественной опухолью ГМ у взрослых [16].

Несмотря на то что глиомы могут развиваться в любом возрасте, как правило, они обнаруживаются у больных 30–60 лет [17–19], т.е. эти опухоли поражают наиболее трудоспособную часть населения. У мужчин риск развития глиом выше, чем у женщин, в 1,5 раза, а у пожилых людей выше, чем у молодых, в 3,2 раза [16].

Медиана выживаемости большинства пациентов с глиобластомой с момента постановки диагноза не превышает 15 мес, при этом 2-летняя выживаемость составляет 26–33 % [20].

Единственная достоверно известная причина возникновения опухолей ГМ – воздействие радиации [17]. Высказываются также предположения о том, что этиологическими факторами могут быть винилхлорид, аспартам (заменитель сахара) и электромагнитные поля мобильных телефонов или линий высоковольтных передач [21]. Существует и ряд наследственных синдромов, в клинической картине которых могут встречаться ГВСЗ: нейрофиброматоз I и II типов, синдром Ли–Фраумени, туберозный склероз, болезнь Олье и синдром Маффуччи, синдром Линча и др. [22].

2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИИ

Первичный диагноз верифицируют с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования, в ходе которого выявляют в клетках глиомы глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein), который является основным промежуточным филаментным белком зрелых астроцитов [23]. Повышение злокачественности опухолей астроцитарного происхождения связано с утратой экспрессии этого белка [24].

В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подтипы ГВСЗ выделяются на основании их гистологического и ИГХ сходства с предполагаемыми клетками происхождения. Градация проводится согласно гистологическим признакам биологической агрессивности опухоли: количеству некрозов, митотическому индексу и степени гиперплазии эндотелия сосудов [25].

Глиобластомы принято подразделять на первичные и вторичные. Первичные глиобластомы возникают *de novo* без каких-либо признаков предшествующего поражения. Вторичные глиобластомы развиваются из ранее существовавших астроцитом низкой степени злокачественности [26]. Типичные изменения, характерные для первичной глиобластомы, – мутация и амплификация гена *EGFR* (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста), делеция *P16* и утрата гетерозиготности на длинном плече 10-й хромосомы, содержащей *PTEN* (phosphatase and tensin homolog, гомолог фосфатазы и тензина). Визитная карточка вторичной глиобластомы – избыточная экспрессия PDGFA/PDGFR α (platelet-derived growth factor ligand A/platelet-derived growth factor receptor α , лиганд А фактора роста тромбоцитов и его рецептор α -типа), утрата гетерозиготности на длинном плече 19-й хромосомы и мутации *IDH1/2* (isocitrate dehydrogenase 1/2, изоцитратдегидрогеназа 1 и 2), *TP53*, *ATRX* [25, 27, 28].

Отметим, что если мнение о природе опухоли и степени малигнизации совпадает у 3 специалистов-патоморфологов, то формулируется диагноз, включающий название опухоли с указанием степени злокачественности: grade I–II по ВОЗ при доброкачественных опухолях и grade III–IV при злокачественных (это стандарт диагностики). В некоторых случаях необходимо ИГХ исследование опухоли с определением индекса Ki-67 для уточнения степени малигнизации опухоли (это рекомендация) [29, 30]. Прогноз при опухолях III степени злокачественности лучше, чем при опухолях IV степени, но они также прогрессируют и характеризуются аналогичным клиническим течением.

Прогностическое значение имеют мутации генов, кодирующих *IDH1/2*, которые играют важную роль в метаболизме глюкозы [31]. Метилирование гена *MGMT* (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, O-6-ме-

тилгуанин-ДНК-метилтрансфераза) ассоциировано с чувствительностью к ХТ и ЛТ [29].

При олигодендроглиальных опухолях коделеция или утрата гетерозиготности короткого плеча 1-й хромосомы и длинного плеча 19-й хромосомы указывает на лучший прогноз (при опухолях III степени злокачественности по ВОЗ) [29].

Малигнизация глиом низкой степени злокачественности продолжается от 4 до 29 мес. Примерно у 45 % пациентов диффузные низкодифференцированные глиомы II степени злокачественности по ВОЗ трансформируются в анапластические глиомы (grade III) в течение 5 лет [32].

Классификация ВОЗ является действующим международным стандартом номенклатуры и диагностики глиом. Она была впервые опубликована в 1979 г. и пересмотрена с тех пор 4 раза, последний раз – в 2016 г. В основу современных классификаций опухолей группы глиом по гистогенетическим признакам легла классификация, опубликованная в 1926 г.; она выделяла 3 степени злокачественности [33].

По классификации ВОЗ глиомы, которые имеют низкий пролиферативный потенциал и могут быть излечены хирургическим путем, относятся к поражениям I степени злокачественности. Глиомы II степени – относительно незлокачественные: они также имеют слабую склонность к росту и распространению, но способны рецидивировать после лечения. Глиомы III–IV степени являются высокозлокачественными и инвазивными. IV степень присваивают глиобластомам ввиду их максимальной агрессивности и инвазивности; для нее типичны участки некрозов и обширные поля *de novo* образованных сосудов [33].

Согласно последнему изданию классификации ВОЗ глиобластомы должны быть определены с обязательным указанием на наличие или отсутствие мутаций гена *IDH*: мутированный или «дикий тип». Для разграничения диффузных глиом и олигодендроглиом в классификации использован новый критерий – наличие или отсутствие мутаций генов *IDH* и *ATRX* на фоне отсутствия или наличия коделеции 1p19q [34].

Следует упомянуть о системе оценки St. Anne–Mayo, также известной как система оценки Daumas–Durot (введена в 1988 г.). Она некоторое время была популярна при оценке диффузных астроцитом, но сейчас практически полностью заменена классификацией ВОЗ.

Пациенты с диагнозом ГВСЗ имеют одинаково плохой прогноз, с медианой выживаемости после рецидива 39–47 нед при III степени злокачественности и 25–30 нед при IV степени [35, 36]. Традиционные прогностические факторы выживаемости включают возраст, работоспособность, гистологические признаки, тяжесть симптомов и степень полноты резекции [37].

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Признаки рецидива ГВСЗ очень разнородны и определяются как расположением и распространенностью новообразования, так и степенью выраженности перифокального отека.

Прямое воздействие, при котором мозговая ткань разрушается в результате некроза, приводит к возникновению общемозговой (головные боли, ликворно-гипертензионный синдром) и очаговой неврологической симптоматики (симптомы выпадения/снижения функции движения, нарушение функций черепных нервов, чувствительности, выпадение высших корковых функций, бульбарные и вестибулярные расстройства).

В финальной стадии заболевания и в целом при рецидивировании преобладает дислокационная симптоматика.

Нередко рецидив опухоли манифестирует судорожным синдромом. В зависимости от локализации опухоли в 20–40 % случаев также могут наблюдаться судорожные припадки, обычно с очаговым началом, которые могут быть простыми частичными, сложными частичными или генерализованными [13, 14, 38].

К опосредованным эффектам относится повышенное внутричерепное давление вследствие постепенного увеличения размеров опухоли и усиления отека вокруг нее, что проявляется головными болями у 30–50 % пациентов с глиобластомами [39].

Методы нейровизуализации, которыми мы располагаем на сегодняшний день, позволяют получить достоверную информацию о расположении, распространенности, вероятной гистоструктуре опухоли и наличии перифокального отека.

У лиц с подозрением на ГВСЗ применяют инвазивные (катетерная ангиография) и неинвазивные (компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)) методы диагностики. Для выявления ранних послеоперационных осложнений проводят нативную и контрастную КТ и МРТ; для исключения рецидива глиомы требуется сочетание МРТ (включая перфузионные последовательности) и позитронной эмиссионной томографии с мечеными аминокислотами (чаще всего метионином или тирозином) [41, 42].

При КТ ГВСЗ обычно визуализируются как гипointенсивные участки, вызывающие смещение срединных структур ГМ вследствие перифокального отека.

И все же стандартом нейровизуализации считается МРТ, выполненная в T1- и T2-взвешенных последовательностях, которая позволяет с высокой точностью заподозрить ГВСЗ, что обусловлено отличным контрастированием мягких тканей, визуализацией неоднородности опухолевого поражения и анатомо-топографических особенностей новообразования [40]. Результаты МРТ, усиленной гадолиниевым контрастом, позволяют точно выявить центральную область

некроза, область накопления контрастного вещества и зону отека белого вещества [14, 18].

ГВСЗ почти всегда выглядят как очаг гетерогенного усиления накопления гадолиния на T1-взвешенных изображениях; при анапластических глиомах усиление более вариабельно. Наиболее полезными для полной визуализации отека, ассоциированного с ГВСЗ, являются T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR) [41, 42].

Ряд авторов считает, что при расположении опухоли в функционально значимых областях для верификации расположения речевых, чувствительных и двигательных зон необходимо выполнение МРТ-трактографии и функциональной МРТ [43, 44]. С их точки зрения, применение этих методик позволяет картировать функционально значимые зоны мозга и свести к минимуму риск возникновения неврологического дефицита в послеоперационном периоде [45]. При определении объема лечения следует также учитывать потенциальное распространение глиомы по срединной линии через мозолистое тело («симптом бабочки») [40].

Многие авторы полагают, что важным и информативным дополнением при визуализации ГВСЗ могут быть позитронная эмиссионная томография с мечеными аминокислотами [41], однофотонная эмиссионная КТ [46], транскраниальная магнитная стимуляция [47].

L. Nayak, D.A. Reardon считают, что окончательный диагноз возможно поставить только после исследования удаленной опухоли или ее частей, взятых при биопсии, с использованием гистологических, цитологических и ИГХ методов [36].

О.В. Абсалямова и др. отмечают, что истинная зона распространения ГВСЗ обширнее, чем часть опухоли, визуализируемая при любом виде томографии [21]. Этот инфильтративный тип роста в значительной степени препятствует точному определению границы между опухолью, перифокальным отеком и интактной частью мозга, что снижает радикальность лечения [48].

Многие авторы считают полезной перфузионную МРТ (функциональную нейронавигацию) как на этапе планирования операции, так и во время ее проведения для оценки васкуляризации опухоли и проницаемости эндотелия, а также диффузионно-тензорную трактографию для отображения подкорковых трактов белого вещества, окружающих глиому [29, 40, 42].

Таким образом, использование данных МРТ и КТ для планирования лечения в настоящее время рассматривается как стандарт оказания медицинской помощи при ГВСЗ [29, 40].

4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Резекция играет главную роль в лечении ГВСЗ. Однако инфильтративная природа глиом, их склонность к микроскопическому рассеянию в мозге по-прежнему представляют собой серьезное препятствие для полной резекции.

Y.R. Lawrence и соавт. полагают, что даже при четко очерченном поражении МРТ обычно недооценивает распространение инфильтрирующих глиом. Опухолевые клетки обнаруживаются на расстоянии до 20 мм от визуализированных границ ГВСЗ, а также во всем вовлеченном полушарии и даже в контралатеральном [49]. Как результат, рецидив опухоли часто возникает в непосредственной близости от пострезекционной полости [50].

Хирургическое лечение опухолей ГМ выполняет 3 функции: постановка гистологического диагноза, улучшение состояния больного (благодаря быстрому уменьшению объема опухоли) и прогноза. Если резекция невозможна, необходимо провести биопсию для получения образца ткани и постановки окончательного диагноза [29].

Следует признать, что хирургическое лечение может привести к излечению только в случае глиом I степени злокачественности по ВОЗ, а при опухолях II–IV степени злокачественности получить подобный результат в настоящее время нельзя. Глиомы II и III степени злокачественности в конечном итоге претерпевают трансформацию в опухоли более высокой злокачественности, и поэтому хирургическое удаление в сочетании с химиолучевой терапией позволяет только замедлить прогрессирование и в некоторой мере продлить жизнь.

Растет количество доказательств повышения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования и улучшения качества жизни по мере увеличения объема резекции [29].

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что опухолевые клетки могут быть обнаружены (хотя и с меньшей частотой) в участках, отдаленных от первичного очага, что указывает на то, что «полной» резекции опухоли может быть недостаточно [51]. Несмотря на это, доказано, что почти полная резекция опухоли (>98 % объема), после которой остается не более 1–2 см³ опухоли, может значительно продлить жизнь пациентов [52–54]. При глиомах низкой степени злокачественности 10-летняя выживаемость больных составляет 91 %, если объем резекции превышает 90 %. У пациентов с ГВСЗ также наблюдается улучшение выживаемости и качества жизни при максимальной резекции [29].

В то же время всегда следует помнить, что стремление получить оптимальный онкологический результат ограничено вероятностью выпадения неврологических функций после радикального иссечения тканей ГМ [55].

Остаточный объем опухоли определяется как область накопления контрастного препарата, выявленная при послеоперационной МРТ. В ряде ретроспективных исследований подтверждено, что меньший остаточный объем ассоциирован с более высокой выживаемостью без прогрессирования и общей выжива-

емостью [54, 56]. В частности, определен максимальный остаточный объем, ассоциированный с высокой выживаемостью при ГВСЗ; он составил 5 см³ [56]. Помимо этого остаточный объем, накапливающий контрастное вещество, и остаточный объем, выявленный по соотношению T2/FLAIR, могут быть независимыми предикторами выживаемости в дополнение к расширенному объему резекции [50].

Кроме того, высказано предположение, что объем резекции ≥80 % является минимумом, обеспечивающим преимущество в выживаемости при рецидивирующей глиобластоме [3].

Хирургическое вмешательство по-прежнему остается первым шагом в лечении пациентов с подозрением на ГВСЗ. Биопсию выполняют при мультифокальном поражении или при высоком риске серьезной инвалидизации пациентов после резекции опухоли [57].

Следует отметить, что такие интраоперационные технологии, как картирование функционально значимых зон ГМ, кортикальная и подкорковая стимуляция, МРТ, функциональная, ультразвуковая метаболическая нейронавигация, используются для идентификации границ опухоли и сохранения важных структур ГМ [50].

По данным ряда авторов, предикторами исхода заболевания следует считать также возраст пациента, гистологические особенности опухоли, индекс Karnofsky и некоторые молекулярные маркеры (коделецию 1p19q, статус *IDH*, статус метилирования промотора *MGMT*, мутация *ATRX*) [29, 31, 52].

R.S. D'Amico и соавт. полагают, что целью нейрохирурга должен оставаться оптимальный баланс между максимально полным удалением опухоли и сохранением неврологических функций [50]. Поддержание качества жизни после резекции глиомы является критически важным и оказывает существенное влияние на выживаемость.

5. ХИМИОТЕРАПИЯ

Исторически сложилось так, что опухоли ЦНС трудно поддавались стандартной хирургической резекции, ЛТ и ХТ. Однако за последние десятилетия наметился прогресс благодаря пониманию молекулярных процессов, протекающих в глиомах со злокачественным фенотипом. Это привело к появлению нескольких новых химиотерапевтических подходов.

A.P. Kyritsis, V.A. Levin указывают, что отсутствует единое мнение о том, существуют ли иные варианты ХТ при рецидивирующем или прогрессирующем течении заболевания после отказа от темозоломида. Причинами низкой эффективности препаратов являются низкая проницаемость для них гематоэнцефалического барьера, продукция белков множественной лекарственной устойчивости в клетках глиомы и ассоциированных с ней капиллярах [58], генетическая и метаболическая гетерогенность клеток глиомы, резистентность к алкилирующим агентам [59].

Стволовые клетки глиомы могут провоцировать ее развитие, обеспечивать устойчивость к ХТ и ЛТ, что обуславливает неэффективность стандартных методов лечения и возникновение рецидивов [60]. Кроме того, ЛТ, являющаяся основным методом лечения глиом, запускает несколько путей передачи сигналов и токсических событий в опухоли, таких как прямое повреждение ДНК. Это может привести либо к гибели клеток, либо к мутациям в выживших опухолевых клетках, которые могут способствовать появлению резистентных клонов и рецидивам [59].

Послеоперационная адьювантная ЛТ и ХТ монофункциональным алкилирующим агентом 2-го поколения темозоломидом стала стандартным методом 1-й линии лечения впервые диагностированных злокачественных глиом [20, 59, 61].

Темозоломид — это алкилирующий цитостатик, который имеет тот же активный метаболит, что и даркарбазин. Это относительно небольшая молекула (194 Да), и она легко проникает через гематоэнцефалический барьер благодаря своей липофильности. Стандартная схема монотерапии темозоломидом: 150–200 мг/м² в течение 1–5 дней каждые 4 нед [59].

К сожалению, ГВСЗ обычно рецидивируют, несмотря на лечение темозоломидом, что требует решения вопроса о необходимости повторной операции. Однако для больных с рецидивирующей глиомой, не проходивших адьювантной терапии темозоломидом, этот вариант лечения по-прежнему остается хорошим выбором [58].

Стандартное лечение впервые диагностированной глиобластомы после хирургической резекции — ЛТ (60 Гр в 18–20 фракциях) с одновременным ежедневным приемом темозоломида и последующие 6 или более циклов адьювантной терапии темозоломидом [3, 58].

Проспективное рандомизированное исследование 573 пациентов в возрасте ≤70 лет с впервые диагностированной глиобластомой показало, что после ЛТ с непрерывным ежедневным приемом темозоломида (75 мг/м²/сут) и последующей 6-месячной адьювантной терапии темозоломидом (150–200 мг/м²/сут в течение 5 дней 28-дневного цикла) медиана выживаемости была больше (14,6 мес), чем после ЛТ без терапии темозоломидом (12,1 мес). Что еще более важно, 2-летняя выживаемость также была выше — соответственно 26,5 и 10,4 % [62, 63].

В нескольких исследованиях с целью улучшения выживаемости пациентов были протестированы несколько алкилирующих агентов 2-й линии ХТ глиобластом: кармустин (BCNU, 1,3-бис (2-хлорэтил) — 1-нитрозомочевина) и ломустин (CCNU, 1-(2-хлорэтил)-3-циклогексил-1-нитрозомочевина) [63, 64]. Кармустин и ломустин оказались резко цитотоксичными и приводили к раннему развитию резистентности и многим побочным эффектам, что ограничило их применение [64, 65].

Требует дальнейшего изучения применение винкристина [66] и гиадела [67] при рецидиве ГВСЗ из-за опасений по поводу высокого риска побочных эффектов и сомнительной эффективности.

6. ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Большинство авторов полагает, что только ту терапию, которая воздействует на конкретные сигнальные пути, будь то рецепторы клеточной поверхности, сигнальные белки в цитозоле или ферменты, важные для транскрипции ДНК в ядре, можно назвать таргетной терапией [68–74]. Но многие из новых методов таргетного лечения нацелены на 3–5 или более белков и поэтому далеки от того, чтобы считаться специфичными [58].

По мнению С. Izquierdo и соавт., доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что комбинированное ингибирование серин-/треониновой протеинкиназы B-raf (BRAF) и митогенактивированных протеинкиназных ферментов (MEK) может быть более эффективным, чем ингибирование только BRAF [68].

С. J. Wheeler указывает, что в качестве дополнения к стандартным методам лечения ГВСЗ могут быть использованы репликационно-некомпетентные или компетентные вирусы в качестве векторов либо в качестве средств индуцирования онколиза с предотвращением повреждения соседних нормальных клеток [69].

J. A. Carrillo и соавт. отмечают, что углубление знаний о молекулярных подтипах глиом и лежащих в их основе изменениях в специфических сигнальных путях до сих пор не привело к успеху таргетной терапии, как это имело место в случае других солидных опухолей. Сегодня единственным препаратом для таргетной терапии глиом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) США, является бевацизумаб, который воздействует на фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor), представляющий собой потенциально перспективную мишень [70].

Бевацизумаб — гуманизированное (приближенное к человеческому) моноклональное антитело, которое инактивирует циркулирующий VEGF-A и изменяет его связывание с эндотелиальными клетками, тем самым блокируя ангиогенез [70]. При этом предотвращается образование новых кровеносных сосудов, что крайне важно при рецидивирующей глиобластоме [7, 13].

Такие антиангиогенные агенты, как седираниб (ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF) и цилегитид (ингибитор интегрин), в исследованиях III фазы не изменяли исход [72, 73].

Продолжается рандомизированное проспективное клиническое исследование (RTOG 1205) эффективности одновременного применения бевацизумаба и облучения в сравнении с изолированным применением

бевацизумаба при рецидивирующих глиобlastомах [24, 75].

По мнению М. Ameratunga и соавт., антиангиогенная терапия стала основой лечения рецидивов ГВБЗ, несмотря на отсутствие достаточных клинических доказательств ее эффективности [72]. Ретроспективный анализ исследования показал, что люди с пронеуральной глиобlastомой с диким типом *IDH1* получают преимущество в выживаемости от первичной терапии бевацизумабом, однако это не было подтверждено на независимом наборе данных [76].

Исследование CABARET показало, что в обеих группах лечения, получавших бевацизумаб, качество жизни улучшилось у одинаковой доли участников. Тем не менее бевацизумаб как самостоятельно, так и в комбинации с ХТ, не превосходил ХТ по эффективности или качеству жизни [77].

На данном этапе влияние бевацизумаба на качество жизни и исход остается неясным [72]. Однако, по мнению О.С. Andronesi и соавт., при рецидивирующей ГВБЗ у пациентов с метилированным MGMT следует применять только бевацизумаб, а затем 13-цис-ретиноевую кислоту (сРА). У пациентов с неметилированным MGMT (вероятно, резистентным к алкилирующим агентам) можно было бы использовать бевацизумаб или иринотекан с последующим назначением сРА [78].

Последовательный анализ мутаций в первичной глиоме и каждом последующем рецидиве позволил предположить, что хирургическое вмешательство и химиолучевая терапия заставляют опухоль выбирать альтернативные пути злокачественного прогрессирования [12, 79].

В связи с тем, что мутации в генах *IDH1/2* занимают центральное место в онкогенезе глиом II и III степени злокачественности, в настоящее время проводятся исследования вакцин против *IDH1*, малых молекул – ингибиторов *IDH1* и *IDH2*, а также метаболитических компонентов, включая истощение NAD⁺, нацеленных на глиомы с мутацией *IDH* [79, 80].

К методам терапевтического воздействия на ГВБЗ, которые не отражены в данном обзоре, но интенсивно изучаются, относятся лазерная интерстициальная термическая терапия, иммунотерапия, онколитическая вирусотерапия, конвективно-усиленная доставка, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция, ТТФ-терапия и применение наночастиц. Исследуемые препараты – ингибиторы контрольных точек, вакцины против опухолеассоциированных антигенов и опухолеспецифических антигенов, импульсные дендритные клетки и CAR-T-клетки [71] и др.

7. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Метод ЛТ основан на эффектах, возникающих при прохождении ионизирующего излучения сквозь ткани организма: фотоэффекте, эффекте Комптона

и эффекте образования пар. Подобное воздействие приводит к ионизации вещества и появлению радиобиологического ответа, который подробно описан в соответствующих работах [81].

Высокая эффективность ЛТ при лечении злокачественных новообразований объясняется известным правилом, сформулированным в 1906 г. французскими учеными J. Bergonie и L. Tribondeau: в живой ткани клетки тем более радиочувствительны, чем менее они дифференцированы, чем больше выражена их пролиферативная активность и продолжительнее у них процесс митоза [82].

Стандартное лечение глиобlastомы включает фракционированное облучение в суммарной дозе 60 Гр, которая делится на 30–33 фракции, доставляемые в течение примерно 6 нед. К общему объему облучаемой опухоли добавляют запас в 2–3 см для облучения ее инфильтрирующей части [81]. Лучевая терапия была первым методом лечения, чья эффективность у пациентов с ГВБЗ была доказана в рандомизированных исследованиях. Послеоперационная ЛТ улучшила медиану ОВ пациентов с глиобlastомами с 3–5 до 8–10 мес [81].

Хирургическая резекция обычно ограничивается участком глиобlastомы, который накапливает гадолиний. Оставшаяся рядом инфильтрированная опухолевыми клетками мозговая ткань обрабатывается комбинацией ЛТ и ХТ [74, 81]. Стандартным режимом послеоперационной терапии для пациентов с впервые диагностированной глиобlastомой в хорошем общем состоянии является ЛТ в сочетании с ежедневным приемом темозоломида в дозе 75 мг/м² с последующим интервалом примерно 4 нед без терапии и дальнейшим проведением до 6 циклов терапии темозоломидом в дозе 150–200 мг/м² в течение 5 дней (цикл длительностью 28 дней) [60, 83].

В ряде исследований изучена эффективность доз, превышающих 60 Гр, в лечении глиобlastом различными методами ЛТ, включая 3D-конформную ЛТ, стереотаксическую радиохимию, брахитерапию. Однако даже при дозах, достигающих 90 Гр, возникал рецидив опухоли, и повышение дозы в ходе брахитерапии не увеличило выживаемость в рандомизированном исследовании. Радиационный некроз также часто оказывается лимитирующим фактором, препятствующим увеличению дозы [60, 84].

В исследовании А. Sourati с учетом плохих исходов после стандартной ЛТ и недостаточной ее эффективности даже при увеличении дозы было изучено несколько других подходов, включая гиперфракционирование, но доказательства улучшения выживаемости не получены [84].

В настоящее время режимы гиподифракционирования достаточно широко распространены и внедрены в практическую радиологию, в основном при рецидивах заболевания. По мнению G.M. Clark и соавт., курс

ЛТ из 5 фракций по 7 Гр у пациентов с рецидивом ГВСЗ позволяет поддерживать удовлетворительное качество жизни в приемлемые сроки, сопоставимые с результатами ХТ [75].

Необходимо отметить, что с целью повышения эффективности ЛТ ведутся работы по поиску эффективных радиосенсибилизаторов — препаратов, синергически взаимодействующих с ионизирующей радиацией. Для этого системную терапию часто проводят одновременно с ЛТ или с применением других повреждающих ДНК агентов для усиления местного контроля за ГВСЗ. С этой целью темозоломид назначают в качестве радиосенсибилизатора в рамках действующего стандарта оказания медицинской помощи после хирургической резекции глиобластомы [14, 21, 85].

Потенциальные острые токсические реакции после ЛТ включают усталость, эритему кожи, головную боль, алопецию, тошноту, реже судороги. Долгосроч-

ные последствия облучения — постоянная усталость, катаракта, потеря зрения, слуха, ксеростомия, лейкоэнцефалопатия, эндокринопатия и нейрокогнитивные нарушения.

Вторичный (вызванный ЛТ) некроз головного мозга является дозозависимым и может потребовать применения кортикостероидов или хирургического вмешательства (при наличии тяжелых симптомов).

По мнению ряда авторов, риск развития радиационно-ассоциированных вторичных злокачественных новообразований через 20 лет после облучения ЦНС составляет 1–3 %; обычно это наблюдается у тех, кто прошел ЛТ в детском или молодом возрасте [83].

До появления КТ и МРТ облучение всего мозга обычно использовали в качестве адъювантной ЛТ при ГВСЗ [86]. На современном этапе по мере развития планирования ЛТ на основе МРТ-изображений стало возможным более локальное облучение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thakkar J.P., Dolecek T.A., Horbinski C. et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):1985–96. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-14-0275.
- Бельский К.К., Гуров Д.Ю., Колесников А.Е. Заболеваемость злокачественными глиомами головного мозга в Волгоградской области. *Российский онкологический журнал* 2010;(4): 39–42. [Belskiy K.K., Gurov D.Yu., Kolesnikov A.E. The incidence of malignant gliomas of the brain in the Volgograd region. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2010;(4):39–42. (In Russ.)].
- Gilbert M.R., Wang M., Aldape K.D. et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4085–91. DOI: 10.1200/jco.2013.49.6968
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Farah P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol* 2013;15 Suppl 2:ii1–56. DOI: 10.1093/neuonc/not151.
- Malignant Brain Tumors. Ed. by J. Moliterno Gunel, J.M. Piepmeier, J.M. Baehring. New York: Springer, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-49864-5.
- Chen J., McKay R.M., Parada L.F. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. *Cell* 2012;149(1):36–47. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.009.
- Chamberlain M.C. The paradoxical effect of bevacizumab in the therapy of malignant gliomas. *Neurology* 2011;77(8):803–4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182247068.
- Cheon Y.J., Jung T.Y., Jung S. et al. Efficacy of Gamma Knife radiosurgery for recurrent high-grade gliomas with limited tumor volume. *J Korean Neurosurg Soc* 2018;61(4):516–24. DOI: 10.3340/jkns.2017.0259.
- Oppenlander M.E., Wolf A.B., Snyder L.A. et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg* 2014;120(4):846–53. DOI: 10.3171/2013.12.JNS13184.
- Hong B., Wiese B., Bremer M. et al. Multiple microsurgical resections for repeated recurrence of glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol* 2013;36(3):261–8. DOI: 10.1097/COC.0b013e3182467bb1.
- 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.
- Mazor T., Pankov A., Johnson B.E. et al. DNA methylation and somatic mutations converge on the cell cycle and define similar evolutionary histories in brain tumors. *Cancer Cell* 2015;28(3):307–17. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.07.012.
- Zikou A., Sioka C., Alexiou G.A. et al. Radiation necrosis, pseudoprogression, pseudoresponse, and tumor recurrence: imaging challenges for the evaluation of treated gliomas. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:6828396. DOI: 10.1155/2018/6828396.
- Omuro A., DeAngelis L.M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA* 2013;310(17):1842–50. DOI: 10.1001/jama.2013.280319.
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. (In Russ.)].
- Трашков А.П., Спиринов А.Л., Цыган Н.В. и др. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения. *Педиатр* 2015;6(4):75–84. DOI: 10.17816/PED6475-84. [Trashkov A.P., Spirin A.L., Tsygan N.V. et al. Cerebral glial tumors: general principles of diagnostics and treatment. *Pediatr = Pediatrician* 2015;6(4):75–84. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PED6475-84.
- Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. и др. Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы в Архангельской области: структура и динамика эпидемиологических показателей в 2000–2011 гг. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2013;(13-1):12. [Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmaylov T.R. et al. Primary malignant tumors of the central nervous system in the Arkhangelsk Region, Russia: structure and dynamics of epidemiological indicators in 2000–2011. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology* 2013;(13-1):12. (In Russ.)].

18. Hanif F, Muzaffar K., Perveen K. et al. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(1):3–9. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3.
19. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даченко П.В. Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1): возраст и степень злокачественности. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;(2):11–7. [Izmaylov T.R., Panshin G.A., Datsenko P.V. Choice of fractionation regimen for treatment of high-grade gliomas (part 1): age and tumor grade. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2012;(2):11–7. (In Russ.)].
20. Kamiya-Matsuoka C., Gilbert M.R. Treating recurrent glioblastoma: an update. *CNS Oncol* 2015;4(2):91–104. DOI: 10.2217/cns.14.5.
21. Абсалимова О.В., Алешин В.А., Аникеева О.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга. М., 2014. 60 с. [Absalyamova O.V., Aleshin V.A., Anikeeva O.Yu. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with primary brain tumors. Moscow, 2014. 60 p. (In Russ.)].
22. Rice T., Lachance D.H., Molinaro A.M. et al. Understanding inherited genetic risk of adult glioma – a review. *Neurooncol Pract* 2016;3(1):10–6. DOI: 10.1093/nop/npv026.
23. Baumgarten P., Quick-Weller J., Gessler F. et al. Pre- and early postoperative GFAP serum levels in glioma and brain metastases. *J Neurooncol* 2018;139(3):541–6. DOI: 10.1007/s11060-018-2898-1.
24. Van Bodegraven E.J., van Asperen J.V., Robe P.A.J., Hol E.M. Importance of GFAP isoform-specific analyses in astrocytoma. *Glia* 2019;67(8):1417–33. DOI: 10.1002/glia.23594.
25. Cloughesy T.F., Cavenee W.K., Mischel P.S. Glioblastoma: from molecular pathology to targeted treatment. *Annu Rev Pathol* 2014;9:1–25. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130324.
26. Agnihotri S., Burrell K.E., Wolf A. et al. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013;61(1):25–41. DOI: 10.1007/s00005-012-0203-0.
27. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(4):764–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
28. Malta T.M., de Souza C.F., Sabedot T.S. et al. Glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP): biological and clinical implications. *Neuro Oncol* 2018;20(5):608–20. DOI: 10.1093/neuonc/nox183.
29. Hervey-Jumper S.L., Berger M.S. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *J Neurooncol* 2016;130(2):269–82. DOI: 10.1007/s11060-016-2110-4.
30. Chen W.J., He D.S., Tang R.X. et al. Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(2):411–20. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.2.411.
31. Yan H., Parsons D.W., Jin G. et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765–73. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.
32. Snyder L.A., Wolf A.B., Oppenlander M.E. et al. The impact of extent of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas. *J Neurosurg* 2014;120(2):309–14. DOI: 10.3171/2013.10.JNS13368.
33. Ferguson S., Lesniak M.S. Percival Bailey and the classification of brain tumors. *Neurosurg Focus* 2005;18(4):e7. DOI: 10.3171/foc.2005.18.4.8.
34. Huse J.T., Diamond E.L., Wang L., Rosenblum M.K. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true “oligoastrocytoma”? *Acta Neuropathol* 2015;129(1):151–3. DOI: 10.1007/s00401-014-1359-y.
35. Elaimy A.L., Mackay A.R., Lamoreaux W.T. et al. Clinical outcomes of Gamma Knife radiosurgery in the salvage treatment of patients with recurrent high-grade glioma. *World Neurosurg* 2013;80(6):872–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.02.030.
36. Nayak L., Reardon D.A. High-grade gliomas. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(6, Neuro-oncology):1548–63. DOI: 10.1212/con.0000000000000554.
37. Stupp R., Roila F. Malignant glioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:126–8. DOI: 10.1093/annonc/mdp151.
38. Hanif F, Muzaffar K., Perveen K. et al. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(1):3–9. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3.
39. Davis M.E. Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20(5 Suppl):S2–8. DOI: 10.1188/16.CJON.S1.2-8.
40. Klein J.P., Dietrich J. Neuro-radiologic pearls for neuro-oncology. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(6, Neuro-oncology):1619–34. DOI: 10.1212/con.0000000000000543.
41. Mihovilovic M.I., Kertels O., Hänscheid H. et al. O-(2-(¹⁸F) fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the differentiation of tumour recurrence from late pseudoprogression in glioblastoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(2):238–9. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317155.
42. Трофимова Т.Н., Олюшин В.Е., Порсаев А.И. и др. Комплексная оценка радикальности удаления супратенториальных глиом. Лучевая диагностика и терапия 2015;(2):54–62. [Trofimova T.N., Olyushin V.E., Porsaev A.I. et al. Complex assessment of radical resection of supratentorial gliomas. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2015;(2):54–62. (In Russ.)].
43. Токарев А.С., Рак В.А., Евдокимова О.Л. и др. Оценка ранних результатов радиохирургического лечения рецидивирующих глиобластом головного мозга с использованием мультимодальной нейровизуализации. *Русский медицинский журнал* 2017;25(16):1200. [Tokarev A.S., Rak V.A., Evdokimova O.L. et al. Evaluation of early results of radio-surgical treatment of recurrent brain glioblastomas using multimodal neuroimaging. *Russkiy medicinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;25(16):1200. (In Russ.)].
44. Токарев А.С., Чувиллин С.А., Степанов В.Н., Рак В.А. Роль функциональной магнитно-резонансной томографии при удалении опухолей в функционально значимых зонах головного мозга. *Нейрохирургия* 2017;(3):64–9. [Tokarev A.S., Chuvililn S.A., Stepanov V.N., Rak V.A. Role of functional magnetic resonance imaging during removal of tumors in brain eloquent areas. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2017;(3):64–9. (In Russ.)].
45. Hassani D.F., Melhaoui A., Dif Y. et al. Integration of three-dimensional magnetic resonance imaging spectroscopy with the Leksell GammaPlan radiosurgical planning station for the treatment of brain tumors. *Cureus* 2019;11(10):e5946. DOI: 10.7759/cureus.5946.
46. Arora G., Sharma P., Sharma A. et al. ^{99m}Tc-methionine hybrid SPECT/CT for detection of recurrent glioma: comparison with 18F-FDG PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Clin Nucl Med* 2018;43(5):e132–8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002036.
47. Butenschön V.M., Ille S., Sollmann N. et al. Cost-effectiveness of preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation in patients with high-grade glioma. *Neurosurg Focus* 2018;44(6):E18. DOI: 10.3171/2018.3.FOCUS1830.
48. Порсаев А.И., Олюшин В.Е., Трофимова Т.Н. и др. Сравнительный анализ информативности магнитно-резонансной томографии и УЗИ при оценке степени радикальности удаления супратенториальных глиом в раннем послеоперационном периоде. *Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова* 2013;5(4):33–39. [Porsaev A.I., Olushin V.E., Trofimova T.N. A comparative analysis

- of informational content of magnetic resonance tomography and ultrasound in assessing the extent of radical removal of supratentorial gliomas in the early post-operative period. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal n. a. A.L. Polenov* 2013;5(4):33–39. (In Russ.).
49. Lawrence Y.R., Wang M., Dicker A.P. et al. Early toxicity predicts long-term survival in high-grade glioma. *Br J Cancer* 2011;104(9):1365–71. DOI: 10.1038/bjc.2011.123.
 50. D'Amico R.S., Englander Z.K., Canoll P., Bruce J.N. Extent of resection in glioma – a review of the cutting edge. *World Neurosurg* 2017;103:538–49. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.041.
 51. Kageji T., Nagahiro S., Uyama S. et al. Histopathological findings in autopsied glioblastoma patients treated by mixed neutron beam BNCT. *J Neurooncol* 2004;68(1):25–32. DOI: 10.1023/b:neon.0000024725.31515.22.
 52. Lacroix M., Abi-Said D., Fourney D.R. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95(2):190–8. DOI: 10.3171/jns.2001.95.2.190.
 53. de Leeuw C.N., Vogelbaum M.A. Supratotal resection in glioma: a systematic review. *Neuro Oncol* 2019;21(2):179–88. DOI: 10.1093/neuonc/ny166.
 54. Grabowski M.M., Recinos P.F., Nowacki A.S. et al. Residual tumor volume *versus* extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg* 2014;121(5):1115–23. DOI: 10.3171/2014.7.JNS132449.
 55. Sanai N., Berger M.S. Surgical oncology for gliomas: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(2):112–25. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.171.
 56. Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R. et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol* 2014;16(1):113–22. DOI: 10.1093/neuonc/not137.
 57. Weller M., van den Bent M., Hopkins K. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 2014;15(9):e395–403. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7.
 58. Kyritsis A.P., Levin V.A. An algorithm for chemotherapy treatment of recurrent glioma patients after temozolomide failure in the general oncology setting. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(5):971–83. DOI: 10.1007/s00280-011-1617-9.
 59. Taal W., Bromberg J.E., van den Bent M.J. Chemotherapy in glioma. *CNS Oncol* 2015;4(3):179–92. DOI: 10.2217/cns.15.2.
 60. Van den Bent M.J. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 2010;120(3):297–304. DOI: 10.1007/s00401-010-0725-7.
 61. Yung W.K., Albright R.E., Olson J. et al. A phase II study of temozolomide *vs.* procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83(5):588–93. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1316.
 62. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide *versus* radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459–66. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70025-7.
 63. Perry J.R., Rizke P., Cashman R. et al. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: the “rescue” approach. *Cancer* 2008;113(8):2152–7. DOI: 10.1002/cncr.23813.
 64. Shin J.Y., Diaz A.Z. Utilization and impact of adjuvant therapy in anaplastic oligodendroglioma: an analysis on 1692 patients. *J Neurooncol* 2016;129(3):567–75. DOI: 10.1007/s11060-016-2212-z.
 65. Brada M., Stenning S., Gabe R. et al. Temozolomide *versus* procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4601–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1932.
 66. Van Den Bent M.J., Erdem-Eraslan L., Idbaih A. et al. MGMT-STP27 methylation status as predictive marker for response to PCV in anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. A report from EORTC study 26951. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5513–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1157.
 67. Ashby L.S., Smith K.A., Stea B. Gliadel wafer implantation combined with standard radiotherapy and concurrent followed by adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic literature review. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):225. DOI: 10.1186/s12957-016-0975-5.
 68. Izquierdo C., Joubert B., Ducray F. Anaplastic gliomas in adults: an update. *Curr Opin Oncol* 2017;29(6):434–42. DOI: 10.1097/cco.0000000000000409.
 69. Wheeler C.J. Dendritic cell vaccines to combat glioblastoma. *Expert Rev Neuroth* 2010;10(4):483–6. DOI: 10.1586/ern.10.26.
 70. Carrillo J.A., Hsu F.P.K., Delashaw J., Bota D.A. Efficacy and safety of bevacizumab and etoposide combination in patients with recurrent malignant gliomas who have failed bevacizumab. *Rev Health Care* 2014;5(1):23–32. DOI: 10.7175/rhc.v5i1.668.
 71. Chen R., Cohen A.L., Colman H. Targeted therapeutics in patients with high-grade gliomas: past, present, and future. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(8):42. DOI: 10.1007/s11864-016-0418-0.
 72. Ameratunga M., Pavlakis N., Wheeler H. et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11(11):CD008218. DOI: 10.1002/14651858.CD008218.pub4.
 73. Batchelor T.T., Mulholland P., Neyns B. et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, *versus* lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3212–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.2464.
 74. Bokstein F., Blumenthal D.T., Corn B.W. et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) in high-grade glioma: judicious selection of small target volumes improves results. *J Neurooncol* 2016;126(3):551–7. DOI: 10.1007/s11060-015-1997-5.
 75. Clark G.M., McDonald A.M., Nabors L.B. et al. Hypofractionated stereotactic radiosurgery with concurrent bevacizumab for recurrent malignant gliomas: the University of Alabama at Birmingham experience. *Neurooncol Pract* 2014;1(4):172–177. PMID: 26034629. DOI: 10.1093/nop/npu028.
 76. Chinot O.L., Wick W., Mason W. et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):709–22.
 77. Field K.M., King M.T., Simes J. et al. Health-related quality of life outcomes from CABARET: a randomized phase 2 trial of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2017;133(3):623–31. DOI: 10.1007/s11060-017-2479-8.
 78. Andronesi O.C., Loebel F., Bogner W. et al. Treatment Response Assessment in IDH-mutant glioma patients by noninvasive 3D functional spectroscopic mapping of 2-hydroxyglutarate. *Clin Cancer Res* 2016;22(7):1632–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0656.
 79. Johnson B.E., Mazar T., Hong C. et al. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science* 2014;343(6167):189–93. DOI: 10.1126/science.1239947.
 80. Picca A., Berzeto G., Di Stefano A.L., Sanson M. The clinical use of IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18(12):1041–51. DOI: 10.1080/14737159.2018.1548935.
 81. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Ч. 2. Лучевая терапия пучками протонов, ионов, нейтронов и пучками с модулированной интенсивностью, стереотаксис, брахитерапия, радионуклидная терапия, оптимизация, гарантия. М.: НИЯУ МИФИ, 2011. 604 с.

- [Klimanov V.A. Radiobiological and dosimetric planning of radiation and radionuclide therapy. Part 2. Radiation therapy with proton, ion, neutron beams and beams with modulated intensity, stereotaxis, brachytherapy, radionuclide therapy, optimization, guarantee. Moscow: NRNU MEPhI, 2011. 604 p. (In Russ.)].
82. Bergonie J., Tribondeau L. De quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences. 1906;143:983–5.
83. Dalesandro M.F., Andre J.B. Posttreatment Evaluation of Brain Gliomas. *Neuroimaging Clin N Am* 2016;26(4):581–99. DOI: 10.1016/j.nic.2016.06.007.
84. Sourati A., Ameri A., Malekzadeh M. Radiation brain injury. In: *Acute side effects radiation therapy*. Springer, 2017. Pp. 27–37. DOI: 10.1007/978-3-319-55950-6_3.
85. Malmström A., Grønberg B.H., Marosi C. et al. Temozolomide *versus* standard 6-week radiotherapy *versus* hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9): 916–26. DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70265-6.
86. Warren L.E.G., Bussi ere M.R., Shih H.A. Radiation therapy for malignant gliomas: current options. In: *Malignant brain tumors*. Ed. by J.M. Gunel, J.M. Piepmeier, J.M. Baehring. Springer, 2016. Pp. 217–231. DOI: 10.1007/978-3-319-49864-5_14.

Вклад авторов

К.В. Грецких, А.С. Токарев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

K.V. Gretsikh, A.S. Tokarev: reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.В. Грецких / K.V. Gretsikh: <https://orcid.org/0000-0003-1042-0837>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.05.2020. **Принята к публикации:** 16.12.2020.

Article submitted: 08.05.2020. **Accepted for publication:** 16.12.2020.

DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-135-145



МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИХ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.С. Токарев^{1,2}, С.А. Чувиллин, М.В. Незнанова²

¹Департамент здравоохранения г. Москвы; Россия, 127006 Москва, Оружейный пер., 43;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Контакты: Мария Викторовна Незнанова mashaneznanova@inbox.ru

Артериовенозные мальформации (АВМ), несмотря на достаточно низкую распространенность, считаются опасной для жизни патологией в связи с риском внутримозгового кровоизлияния, которое в большинстве случаев приводит к инвалидизации. В обзоре освещена эпидемиология, особенности клинической картины, современные методы диагностики и лечения АВМ, а также прогноз и исходы при данной патологии. В настоящее время для лечения АВМ проводят микрохирургическое удаление, эндоваскулярную эмболизацию, стереотаксическое радиохирургическое вмешательство или используют комбинацию методов. Особое внимание в статье уделено стереотаксической радиохирургии – высокоэффективному неинвазивному методу, позволяющему достичь высокой степени облитерации АВМ при низком риске развития осложнений. Представлены результаты использования магнитно-резонансной томографии в оценке степени облитерации и диагностике постлучевых осложнений. Уточнение алгоритма этого обследования необходимо для выявления статистически значимых факторов, влияющих на процесс облитерации.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, стереотаксическая хирургия, гамма-нож, магнитно-резонансная томография, постлучевые осложнения

Для цитирования: Токарев А.С., Чувиллин С.А., Незнанова М.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике артериовенозных мальформаций сосудов головного мозга и оценке результатов их стереотаксического радиохирургического лечения (обзор литературы). Нейрохирургия 2021;23(1):135–45. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-135-145.

Magnetic resonance imaging in the diagnosis of brain arteriovenous malformations and in the evaluation of the results of stereotactic radiosurgery (review)

A.S. Tokarev^{1,2}, S.A. Chuvilin, M.V. Neznanova²

¹Moscow Healthcare Department; 43 Oruzheyny Ln., Moscow 127006, Russia;

²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia

Contacts: Maria Viktorovna Neznanova mashaneznanova@inbox.ru

Arteriovenous malformations (AVM) are quite rare, but they are dangerous pathology due to the risk of rupture and intracranial hemorrhage, which leads to disability. This review enlightens the epidemiology of AVM and their symptoms, current methods of diagnostics and treatment as well as prognosis and treatment outcomes. Nowadays microsurgical removal, endovascular embolization, stereotactic radiosurgery and combination of these methods are used in clinical practice for AVMs treatment. Stereotactic radiosurgery is a highly effective non-invasive technique resulting in high degree of AVM obliteration with low risk of complications. The results of magnetic resonance imaging usage

in assessing the degree of obliteration and the development of post-radiation complications are presented in this article. The optimization of magnetic resonance imaging algorithm is necessary for determination of statistically significant factors affecting the obliteration process.

Key words: arteriovenous malformation, stereotactic radiosurgery, Gamma Knife, magnetic resonance imaging, post-radiation complications

For citation: Tokarev A.S., Chuvilin S.A., Neznanova M.V. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of brain arteriovenous malformations and in the evaluation of the results of stereotactic radiosurgery (review). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23 (1):135–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-135-145.

ВВЕДЕНИЕ

Внутричерепные артериовенозные мальформации (АВМ) — это врожденные аномалии сосудов головного мозга, которые представляют собой клубок патологически сформированных сосудов, по которым кровь попадает из артериального русла в венозное без участия нормальной капиллярной сети. Мышечная стенка сосудов АВМ неполноценная, истонченная [1]. Вследствие высокого давления и высокой скорости потока в АВМ претерпевают изменения и дренирующие вены: как правило, они расширены и извиты [1, 2]. Достоверные данные, свидетельствующие о наличии генетических факторов риска развития АВМ, отсутствуют, однако известна определенная предрасположенность пациентов к формированию АВМ при синдроме Osler–Weber–Rendu (наследственных геморрагических телеангиэктазиях), болезни Sturge–Weber, нейрофиброматозе и синдроме von Hippel–Lindau [2].

Первое упоминание о сосудистых мальформациях встречается в 1757 г. в работе W. Hunter [3]. В дальнейшем эта патология не освещалась в научной литературе, и лишь в 1854 г. Н. Luschka и в 1863 г. R. Virchow представили первые результаты морфологических исследований. С 1928 г. начинают выходить работы Н. Cushing, P. Bailey, W. Dandy с результатами наблюдения за больными с сосудистыми мальформациями. После внедрения E. Moniz в клиническую практику метода церебральной ангиографии в 1929 г. появилась возможность предоперационной диагностики данной патологии. Первый анализ результатов хирургического лечения 60 пациентов был опубликован в 1948 г. Н. Olivecrona и J. Riives, после чего началось систематизированное изучение сосудистых мальформаций церебральных сосудов [4]. Наиболее часто из пороков развития сосудов головного мозга встречаются АВМ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности церебральных АВМ различаются в зависимости от источника информации. По мнению российских исследователей, она колеблется от 2 до 6 случаев на 100 тыс. человек в год [5]. W.F. McCormick на основании результатов 5754 аутопсий сообщает о частоте 0,52 % [6]. При этом у женщин АВМ встречаются в 1,78 раза чаще, чем у мужчин. При анализе данных 300 тыс. человек R.D. Brown и соавт. установили, что АВМ имеются у 0,1 % населе-

ния [7]. По сведениям других исследователей, частота АВМ составляет 18 случаев на 100 тыс. человек, частота операций по поводу АВМ сосудов головного мозга — 0,9 случая на 100 тыс. в год [8, 9]. По последним данным, заболеваемость АВМ составляет 1,34 случая на 100 тыс. в год [10]. Несмотря на то что АВМ являются врожденной патологией, семейные случаи встречаются крайне редко [8]. АВМ составляют 1,5–4,0 % от общего числа внутричерепных объемных образований и являются причиной 8,6 % нетравматических субарахноидальных кровоизлияний, 1 % инсультов. Клинические проявления АВМ наблюдаются чаще всего у лиц молодого возраста (20–40 лет), реже — у пациентов старше 40 лет или у детей. Практически одинаково часто встречаются АВМ у мужчин и женщин [1, 11]. Риск разрыва АВМ и внутричерепного кровоизлияния составляет 1–4 % в год, риск повторных кровоизлияний достигает 18 % в год [12–16]. Получают инвалидность после кровоизлияния из АВМ 48–81 % больных. Ежегодный риск смерти вследствие кровоизлияния из АВМ невысок — 1 % [14], однако суммарная смертность вследствие рецидива кровоизлияния за 20 лет достигает 58 % [2, 5, 7, 14, 17], что указывает на социальную значимость проблемы.

ПАТОГЕНЕЗ

Закладка АВМ в головном мозге происходит еще в период эмбриогенеза; морфологически они представляют собой патологическую сеть извитых артериальных и венозных сосудов, соединенных между собой, со сформированным ядром (*nidus*) и без сообщения с капиллярной сетью. Ядро АВМ может быть фистулезным, ангиоматозным или смешанной формы. Из-за особенностей строения АВМ периферические отделы мозга не получают достаточно насыщенной кислородом крови и в них происходят патологические изменения. Данные изменения вместе с повышением скорости кровотока в АВМ с течением времени приводят к расширению, удлинению афферентных артерий, нарушению их хода (патологической извитости), а также к расширению и утолщению дренирующих вен (эфферентов). Это впоследствии обуславливает либо увеличение размеров ядра АВМ, либо увеличение количества афферентов [2, 18]. На фоне повышения скорости кровотока по афферентным артериям у 10–15 % больных могут образовываться аневризмы,

которые располагаются как на самих афферентных артериях, так и в ядре АВМ (интранидальные аневризмы). Риск разрыва интранидальных аневризм АВМ гораздо выше, чем аневризм сосудов за ее пределами [19].

Структурные изменения артерий заключаются в значительном уплотнении интимы и дегенерации (расщеплении и фрагментации) внутренней эластической мембраны. Структурные изменения вен — расширение и истончение их стенки и очаговое утолщение интимы. В просвете сосудов могут встречаться пристеночные или обтурирующие тромбы, некоторые с признаками реканализации. Из-за описанных структурных изменений сосудистой стенки определить тип сосуда (артериальный или венозный) не представляется возможным. Изменения стенок сосудов АВМ происходят на уровне ультраструктуры клеток и характеризуются недостаточностью субэндотелиального слоя с повышением уровня тирозинкиназы, специфически связанной с рецепторами в эндотелиальных клетках. В веществе головного мозга, окруженном сетью сосудов АВМ, а также за ее пределами наблюдаются участки глиоза, включений гемосидерина (старые микрокровоизлияния), разнокалиберные кисты [2, 20].

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для диагностики АВМ могут применяться различные методы: церебральная ангиография, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Выбор метода диагностики зависит от клинической картины, состояния пациента, а также от вида планируемого лечения.

Церебральная ангиография. Этот метод считается «золотым стандартом» диагностики АВМ. Он позволяет оценить размеры ядра, количество афферентных артерий, их строение, обнаружить артериальные аневризмы внутри узла АВМ и за его пределами, оценить характер венозного дренажа и выявить участки связанного с ним варикозного расширения и стеноза. Афферентные артерии могут быть представлены крупными кортикальными или мелкими перфорирующими ветвями, проходящими сквозь белое вещество или желудочки. Церебральная ангиография — метод выбора при планировании радиохирургического лечения АВМ, но эта процедура не подходит для обследования пациентов с АВМ без разрыва и может выполняться только в условиях стационара [21–23] ввиду риска кровотечения, нефротоксических и аллергических реакций, тромбоэмболии (0,1–1,0 %) [1, 24].

КТ. Как правило, АВМ диагностируют по данным КТ у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями. В соответствии со стандартами лечения больных с острым нарушением мозгового кровоснабжения при обнаружении внутричерепного кровоизлияния проводят КТ-ангиографию с внутривенным введением йодсодержащего контрастного препарата для выявления причины кровоизлияния: аневризм афферентных ар-

терий или интранидальных аневризм, венозных варикозно расширенных сосудов.

Современные компьютерные томографы позволяют различать 3 паттерна паренхиматозных нарушений перфузии по периферии узла АВМ [25]. Первый паттерн — гемодинамические изменения, связанные с перенаправлением кровотока от вещества головного мозга к периферии АВМ с последующим нарушением нормального функционирования головного мозга. Эти изменения представлены снижением объемной скорости церебрального кровотока (cerebral blood flow, CBF), церебрального объема крови (cerebral blood volume, CBV) и среднего времени прохождения крови (mean transit time, МТТ) из-за эффекта «колодца», образующегося за счет артерий, питающих АВМ. У пациентов с данными гемодинамическими нарушениями чаще, чем у других, присутствует пароксизмальная симптоматика. Второй паттерн — ишемические изменения, а именно уменьшение CBF, CBV и увеличение МТТ в паренхиме мозга вследствие формирования непрямого коллатерального кровотока в шунт из соседних артерий. У этих пациентов чаще всего имеется очаговая неврологическая симптоматика. Третий паттерн — венозный застой, который характеризуется увеличением CBV и МТТ в дистальных отделах мозга из-за высокого давления крови в дренирующих венах АВМ. У этих пациентов наблюдается прогрессирующий неврологический дефицит [21]. Как и любая процедура, требующая введения контрастного препарата, перфузионная КТ несет риск развития побочных реакций [26].

МРТ. Данные МРТ позволяют получить информацию как о строении АВМ и ее размерах, так и о структурных изменениях вещества головного мозга, таких как внутричерепные кровоизлияния, отложения гемосидерина, атрофические изменения, состояние желудочковой системы. Импульсная последовательность T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery, режим с подавлением сигнала от свободной жидкости) позволяет выявить перифокальный отек и оценить его распространение, а совместно с T2-взвешенными изображениями позволяет обнаружить перинидальный глиоз. Острые перинидальные инфаркты диагностируют при помощи диффузионно-взвешенных изображений (diffusion-weighted imaging). Импульсная последовательность SWAN (T2-star weighted angiography, градиентное эхо, вид импульсной последовательности T2 GRE) основана на различиях магнитной восприимчивости разных тканей и позволяет выявить дезоксигемоглобин, железо и кальций [27, 28]. Режим SWAN позволяет визуализировать следы мелких кровоизлияний по истечении длительного времени, отложения железосодержащих веществ в отдельных структурах головного мозга, а также хорошо контрастировать венозную кровь, дифференцировать артерии и вены по интенсивности сигнала: сигнал от вен резко гипоинтенсивный (темные участки) из-за потери сигнала T2,

в то время как сигнал от артерий, наоборот, гиперинтенсивный (яркие светлые участки) из-за высокой скорости кровотока. Продукты распада гемоглобина проявляют в основном парамагнитную восприимчивость.

У пациентов без клинических проявлений внутричерепного кровоизлияния МРТ позволяет обнаружить отек по периферии узла АВМ, который может быть следствием венозного тромбоза, приводящего к головным болям, судорогам, неврологическому дефициту. При наличии данных изменений выполняют магнитно-резонансную венографию, которая позволяет выявить тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, оценить степень эктазии дренажных вен. На фоне длительного застоя крови имеется риск развития венозной гипертензии, которая может проявляться двусторонней симметричной паренхиматозной кальцификацией на уровне базальных ядер и субкортикальной в белом веществе (вследствие хронической венозной ишемии). Риск хронической венозной ишемии повышается за счет такого фактора, как протяженное пиальное распространение дренирующей вены, которое может сопровождаться появлением судорог [29].

Для оценки строения артериальных сосудов применяют магнитно-резонансную ангиографию (МРА), в том числе двух- и трехмерную TOF (time-of-flight, времяпролетная). Эта методика позволяет обнаружить аневризмы афферентных артерий, фистулы (эффект flow-void), оценить степень дилатации афферентов в зависимости от толщины шунта. Как правило, для проведения МРА не требуется введение контрастного препарата, но если возникает такая необходимость для получения дополнительных данных, то используют препарат на основе гадолиния.

Для оценки показателей перфузии головного мозга при помощи МРТ в клинической практике применяют 2 основные методики: DSC (dynamic susceptibility contrast enhanced, регистрация первого прохождения контрастного препарата через микроциркуляторное русло) и ASL (arterial spin labeling, маркировка спина артериальной крови без использования контрастного препарата). DSC – более популярная методика, поскольку позволяет оценить большее количество параметров: CBF, CBV, MTT, TTP (time to peak, время до пика концентрации контрастного вещества). ASL позволяет определить один параметр – CBF, но обладает рядом преимуществ: является неинвазивной и безопасной, что дает возможность использовать ее у беременных и кормящих женщин, детей, пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин, с повышенным риском развития побочных реакций на введение контрастного препарата. В мировой литературе накоплен большой опыт применения ASL для решения многих клинических задач, в том числе при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях, новообразованиях центральной нервной систе-

мы, эпилепсии, нейродегенеративных расстройствах и др. [30]. По данным С.Н. Hunt и соавт., контрастная перфузионная МРТ предпочтительней, чем перфузионная КТ, по причине гораздо меньшего риска побочных реакций на введения контрастного препарата на основе гадолиния [31].

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с АВМ должны в обязательном порядке проходить долгосрочное наблюдение и необходимое лечение с участием нейрохирургов, рентгенологов и радиологов. На сегодняшний день существует несколько способов лечения АВМ в зависимости от размера, строения, локализации и состояния пациента: микрохирургическое удаление, эндоваскулярная эмболизация, стереотаксическое радиохирургическое вмешательство [32]. Выбор метода лечения зависит от наличия факторов риска кровоизлияния, которые выявляют на основании данных анамнеза, результатов диагностического исследования анатомических структур головного мозга (по данным МРТ и МРА) и с учетом наличия неврологической симптоматики. Высокий риск кровоизлияния наблюдается при наличии следующих факторов: большой размер АВМ, кровоизлияния в анамнезе, глубокий венозный отток, высокая скорость кровотока внутри АВМ, молодой возраст пациента [33]. Независимо от метода лечения основной целью является устранение риска внутричерепного кровоизлияния путем тотальной облитерации и/или удаления АВМ.

Микрохирургия. В большинстве исследований обоснована необходимость радикального удаления АВМ и неэффективность симптоматического лечения [33, 34].

Расцвет микрохирургического метода лечения АВМ пришелся на 70-е годы прошлого века. Уже с 80-х годов частота радикальных операций достигла 97 %, а послеоперационная летальность значительно снизилась [2]. Для оценки рисков, связанных с внутрисосудистым вмешательством [35], на основании локализации, размеров и особенностей венозного дренирования используют шкалу Spetzler–Martin. Радикальные операции наиболее эффективны при АВМ I–II степени по этой шкале, поскольку являются мальформациями низкого риска и могут быть удалены без технических сложностей и нарастания неврологического дефицита в большинстве случаев [36]. АВМ III степени требуют индивидуального подхода, но также в основном ассоциированы с низким риском. Как правило, операцию при АВМ III степени проводят после предварительной эмболизации. АВМ IV степени характеризуются высоким риском и могут быть удалены хирургическим путем после предварительных многоэтапных внутрисосудистых вмешательств. При АВМ V степени оперативные вмешательства проводят крайне редко и только после предварительных внутрисосудистых или радиохирургических вмешательств [37].

При геморрагическом типе течения АВМ микрохирургическое лечение остается единственным способом удаления гематомы. Однако раннее удаление гематомы одновременно с иссечением АВМ возможно при небольших поверхностных мальформациях низкого риска. Удаление острой внутримозговой гематомы с отсроченным микрохирургическим иссечением АВМ проводится у пациентов с нарушением сознания вследствие внутричерепного кровоизлияния, а также при объеме гематомы задней черепной ямки или височной доли $>30 \text{ см}^3$ либо при объеме гематомы иной локализации $>60 \text{ см}^3$ [38].

Эндоваскулярная эмболизация. До 80-х годов XX в. эндоваскулярную эмболизацию использовали преимущественно в комбинированном лечении. Но благодаря совершенствованию техники суперселективной катетеризации церебральных артерий и появлению быстродействующих клеевых и неадгезивных полимерных композиций она приобрела ценность как самостоятельный метод [39]. В настоящее время эндоваскулярные вмешательства при АВМ рассматриваются в качестве мер поддержки последующих более радикальных вмешательств — микрохирургического удаления или радиохирургического лечения АВМ.

Различают 4 вида эндоваскулярных вмешательств по поводу АВМ:

- 1) излечивающая эмболизация (в результате одной или нескольких процедур достигается радикальная окклюзия АВМ);
- 2) предоперационная (достигается уменьшение размера клубка или облитерация «опасных» афферентных артерий в преддверии микрохирургического удаления);
- 3) предрадиохирургическая (достигается уменьшение объема АВМ для облегчения проведения радиохирургического вмешательства);
- 4) паллиативная (направленная) (частичная облитерация АВМ в целях купирования клинических проявлений или минимизации риска кровоизлияния) [37].

При крупных АВМ максимальный эффект эмболизации может быть достигнут при условии, что процедура является одним из этапов многоэтапного лечения.

В настоящее время в качестве эмболизирующих материалов используются:

- 1) сополимер этилена и винилового спирта (ethylene vinyl alcohol), растворенный в диметилсульфоксиде (Onyx, Squid);
- 2) смесь цианакрилатов (nBCA, Glubran, сульфакрилат) с жирорастворимым контрастным веществом (липиодол) в соотношении от 1 : 0 до 1 : 5 и микронизированным порошком тантала в качестве контрастирующего вещества (TruFill nBCA);
- 3) свободные и отделяемые микроспирали.

Полная облитерация узла АВМ достигается у 10–20 % пациентов после эмболизации с применением клеевых композиций [40].

Частичная эмболизация, как правило, не снижает риск кровоизлияний, он составляет 3 % в год. В течение 1-го года после эмболизации у 12 % больных происходит ревааскуляризация и реканализация АВМ [41].

Эмболизация АВМ может сопровождаться высоким риском преходящих и постоянных неврологических нарушений. Основными причинами этих нарушений могут быть эмболия здоровых сосудистых бассейнов, постэмболизационная ишемия, вазогенный отек, кровоизлияния. Стойкие неврологические нарушения после эмболизации возникают у 12,8–25,0 % пациентов, летальный исход — у 1,6–8,0 %. [41].

Стереотаксическая радиохирurgia. В последние десятилетия для лечения пациентов с АВМ все чаще применяют стереотаксическое облучение (радиохирurgia и стереотаксическую лучевую терапию). Этот метод отличается своей неинвазивностью, а также помогает тем пациентам, которым не показана микрохирургическая резекция или у которых не может быть достигнута надежная окклюзия при эндоваскулярной эмболизации. Радиохирurgia — оптимальный метод лечения пациентов с АВМ малых и средних размеров ($<3 \text{ см}$; $0,1–10,0 \text{ см}^3$), расположенных в глубинных структурах (стволе, базальных ядрах, таламусе) или функционально значимых зонах головного мозга (сенсомоторной коре, речевой и зрительной зонах).

Данный метод лечения был предложен в 1951 г. шведским нейрохирургом L. Leksell, который дал ему название «стереотаксическая радиохирurgia». Суть метода заключается в использовании стереотаксической навигации для высокоточного облучения интракраниальных мишеней пучками ионизирующего излучения, создаваемыми внешними источниками, за один сеанс. Термин «радиохирurgia» подразумевает, что ионизирующее излучение высокой мощности фокусируется в узкий пучок, который используется в качестве средства деструкции биологических тканей [42].

Первое радиохирургическое лечение АВМ на аппарате «гамма-нож» было проведено L. Steiner в 1972 г. [43]. Результаты лечения были успешными, через 4 мес мальформация уменьшилась в размерах, а через год исчезла. После этого было проведено множество исследований, подтвердивших эффективность радиохирургического метода: достигнута 54–92 % облитерация АВМ диаметром $<2,5 \text{ см}$. По данным H. Jokura и соавт. [44], R. Lisack и соавт. [45], частота повторных кровоизлияний в течение первых 2–3 лет стала ниже, чем перед лечением. На сегодняшний день в мире только на аппарате «гамма-нож» прошли лечение более 100 тыс. пациентов с АВМ головного мозга. С 80-х годов прошлого века для стереотаксического облучения стали использовать линейные ускорители, циклотроны.

Цель радиохирургии заключается в достижении полной облитерации АВМ и предотвращении кровоизлияний. Под действием высокой дозы ионизирующего излучения повреждаются эндотелиоциты сосудистой

стенки, в результате развивается субэндотелиальный отек, в сосудистой стенке формируются фиссуры, происходят внутрисстеночные микрокровоизлияния. В отдаленном периоде наблюдается пролиферация эндотелиоцитов с субэндотелиальным отложением коллагена и фибрина; пролиферация клеток гладкомышечного слоя сосудистой стенки приводит к окклюзии просвета сосуда. Для оценки степени облитерации АВМ после радиохирургического лечения по данным нейровизуализации необходимо учитывать факторы, при которых будет достигнута облитерация, описанные С.А. Маряшевым в его докторской диссертации [2]:

1. Доза облучения (доза на край). При подведении дозы в 24 Гр и более частота облитерации составляет 91,32 %. Среднее время облитерации 34 мес.
2. Объем АВМ. При объеме $< 2,0 \text{ см}^3$ частота облитерации составляет 57 %, при объеме более $2,0 \text{ см}^3$ частота облитерации составляет 66,5 %.
3. Расположение АВМ относительно функционально значимых зон головного мозга. Частота облитерации АВМ, локализованных в критических структурах, ожидаемо ниже (74 %), чем частота облитерации АВМ, расположенных вне критических структур (86,17 %).

Процесс облитерации АВМ после радиохирургического лечения развивается в 3 этапа: эндотелиальные и субэндотелиальные повреждения, пролиферация гладкомышечных клеток интимы, дегградация клеток и увеличение матрикса. Изменения наиболее выражены в артериях малого калибра. Эффект облучения пропорционален количеству соединительной ткани и эластина в сосудистой стенке [37]. Процесс облитерации является длительным и занимает от 1 года (у 50 % пациентов) до 2–3 лет (80 и 90 % соответственно) [46]. В течение этого срока постепенно происходит облитерация сосудов мальформации и сохраняется возможность возникновения кровоизлияния [47–49]. Облучение может сопровождаться развитием лучевых реакций: развитие отека отмечается у 10–15 % пациентов, некроза – у 3–5 % [47, 48].

Стереотаксическая радиохирurgia больших АВМ. Лечение больших АВМ вызывает определенные трудности вне зависимости от выбранного метода. В радиохирургии АВМ считают большой, по определению В. Pollock, при объеме $> 10 \text{ см}^3$ [47]. При их облучении за 1 фракцию резко повышается риск развития осложнений вследствие облучения больших объемов здоровых тканей. Данные осложнения могут носить отсроченный характер. Ввиду этого для лечения больших АВМ последовательно используют разные методы (комбинированный подход). Наиболее часто на 1-м этапе поводят эндоваскулярную эмболизацию для уменьшения объема мальформации. С.А. Маряшев сообщает, что при облучении АВМ, которые ранее были эмболизированы, облитерация происходила у 62,3 % пациентов, а в группе пациентов, которым не проводили

эмболизацию, – у 89,64 %. Применяемый при эмболизации материал не оказывал какого-либо статистически значимого влияния на результат [2]. В большинстве публикаций облитерация ядра АВМ наблюдается только в 14–15 % случаев [50, 51].

Методика гипофракционирования. Методику гипофракционирования используют для лечения пациентов с большими АВМ уже более 20 лет. При этой методике производится ежедневное облучение малыми дозами (от 3 Гр) на протяжении 2–7 дней. Суммарная доза при гипофракционировании превышает дозу, которая подводится за 1 сеанс радиохирургического лечения. Но частота осложнений после гипофракционирования гораздо ниже – 5–7 % в период до 3 лет после облучения [52]. Ожидаемо при малой дозе уменьшается и частота достижения облитерации: при дозе ≤ 7 Гр она составляет 8–22 %, при дозе > 7 Гр – 50–83 %. Однако во всех случаях была достигнута полная облитерация АВМ. При дозе ≤ 7 Гр облитерация наступала через 5 лет после облучения, при дозе > 7 Гр она наблюдалась раньше. Суммарная доза при гипофракционировании обычно составляет 30–50 Гр [13, 53]. Высокая суммарная доза при фракционировании не коррелирует со степенью облитерации, но может приводить к гораздо большему количеству осложнений. Данные о постлучевых изменениях варьируют в зависимости от суммарной дозы, несмотря на эквивалентную дозу на фракцию и может составлять от 4,2 до 86 % в зависимости от выборки [54]. По данным Р. Lindvall и соавт., облитерация наступает у 69,6 % больных в течение 2–5 лет при объеме АВМ $\geq 10 \text{ см}^3$ и суммарной дозе 30–35 Гр, накопленной за 5 фракций по 6–7 Гр на каждую. Неврологический дефицит наблюдался у 65,2 % пациентов [54]. Однако по данным более раннего исследования J.A. Mathis и соавт., полная облитерация наступала уже через 2 года у 56 % больных с АВМ объемом 4–10 см^3 и у 50 % пациентов с АВМ объемом $> 10 \text{ см}^3$. Он также отмечает повышение частоты облитерации с увеличением срока давности лечения. Таким образом, через 5 лет после лечения облитерация АВМ наблюдалась у 81 % больных при объеме АВМ 4–10 см^3 и у 70 % больных при объеме АВМ $> 10 \text{ см}^3$ [55].

Методика поэтапной радиохирургии. Для лечения АВМ больших размеров (объемом более 10 см^3) может использоваться еще одна методика радиохирургического лечения, разделенного на несколько этапов, – поэтапная (стадийная, стажированная) радиохирургия. Эта методика была описана S. Sirin и D. Kondziolka в 2008 г. [50]. Авторы при помощи компьютерной системы планирования разделяли весь объем АВМ на приблизительно равные части. После этого они выделяли суммарный объем артериовенозного узла по данным церебральной ангиографии и МРТ. Этот объем разделяли на несколько фрагментов. Выбранный фрагмент облучали дозой в диапазоне 12–20 Гр

по 50 % изодозе либо с дозой на край не менее 16 Гр [50, 56]. Следующий этап радиохирургического лечения проводили через 3–6 мес после предыдущего. По данным D. Kondziolka, через 3 года облитерацию АВМ наблюдали у 50 % пациентов без развития неврологического дефицита, у 29 % больных она была частичной [50]. В исследовании S. Moosa и соавт. 28 пациентов прошли поэтапное радиохирургическое лечение, зарегистрировано уменьшение объема АВМ на 27 % при дозе 12 Гр на каждую фракцию. Авторы считают, что такой подход позволяет восстановиться окружающим здоровым тканям в перерывах между этапами, тем самым снизив частоту постлучевых изменений [57].

Лучевые реакции и осложнения. После стереотаксического радиохирургического лечения могут наблюдаться острые, подострые и отдаленные осложнения. Острые осложнения наблюдаются в день лечения или в 1-е сутки после него. Эти осложнения связаны с проведением предоперационной церебральной ангиографии и непосредственной реакцией на облучение. К острым осложнениям можно отнести головную боль, нарастание тяжести очаговой неврологической симптоматики и эпилептических припадков, особенно при наличии пароксизмальной симптоматики в анамнезе. Они встречаются у 3–8 % пациентов и, как правило, купируются в течение нескольких часов [2, 47, 58].

Подострые осложнения наблюдаются в первые 6–12 мес после лечения. Они включают отек и лучевой некроз [58–60]. Отек определяется по данным МРТ и характеризуется гиперинтенсивным сигналом в режиме T2 FLAIR и гипоинтенсивным сигналом на T1-взвешенных изображениях. При расположении АВМ вблизи функциональной зоны или непосредственно в ней могут возникать неврологические симптомы. Данные изменения наблюдаются у 12–15 % больных [58–60]. Клинически возникновение или увеличение зоны перифокального отека проявляется головной болью, головокружением.

Отдаленные осложнения наблюдаются по прошествии 1 года или более после лечения. К отдаленным осложнениям относят лучевой некроз, отек, появление кист. Характерными для лучевого некроза изменениями являются некротическая дегградация вещества головного мозга и сопутствующий стойкий неврологический дефицит (при условии расположения вблизи функциональной зоны или непосредственно в ней). По данным МРТ лучевой некроз характеризуется повышением сигнала от белого вещества в режиме T2 FLAIR и кольцевидным или диффузным активным накоплением контрастного препарата на T1-взвешенных изображениях без четких границ. Механизм развития лучевого некроза до конца не установлен, но, по некоторым данным, он может быть следствием повреждения эндотелия капилляров или непосредствен-

но клеток нейроглии в облучаемой зоне либо аутоиммунной реакцией [61]. По сообщениям зарубежных авторов, облучение может приводить к образованию свободных радикалов, которые запускают перекисное окисление липидов в мембранах нейронов и миелине [62, 63]. Вследствие этого при гистологическом исследовании обнаруживают демиелинизацию нервных волокон, гиалиноз мелких артериол, ишемический инфаркт и некроз ткани головного мозга [2]. Лучевые реакции наблюдались при АВМ размером >2 см³ и при предписанной дозе >24 Гр [62]. После облучения остатков АВМ у пациентов, перенесших хирургическую резекцию АВМ, постлучевые реакции встречаются редко [59].

Отек после радиохирургического лечения может быть вызван токсическим действием на здоровое перифокальное вещество головного мозга или на саму АВМ. При воздействии на АВМ отек может образовываться при участии эндотелиального сосудистого фактора роста, наличие которого в сосудистых мальформациях доказано множеством авторов [47, 59, 64–66]. Выделение этого фактора в перифокальное вещество головного мозга после облучения может привести к образованию отека.

Образование кист после радиохирургии может быть вызвано изменением проницаемости капилляров после облучения. Данные изменения проявляются через 3–15 лет после облучения и встречаются у 1,6–3,4 % больных. Как правило, образуются кисты небольших размеров, и они не требуют микрохирургической резекции. Хирургическое лечение по поводу кист требуется менее чем 1 % пациентов [45, 64, 67, 68].

Оценка степени облитерации после радиохирургического лечения. На сегодняшний день для оценки облитерации АВМ чаще всего используют церебральную ангиографию и МРТ. Контрольную церебральную ангиографию рекомендовано проводить не позднее чем через 3 мес после подтверждения облитерации по данным МРТ. Однако все больше пациентов предпочитают только МРТ и МРА. К тому же проведение церебральной ангиографии может вызывать осложнения, а сама процедура достаточно затратная [69].

Метод МРТ применяют не только при планировании радиохирургической операции для определения истинного объема мальформации, но и для оценки результатов лечения при контрольных исследованиях через 6 мес и далее каждый год после облучения, в среднем на протяжении 2–3 лет. По данным различных авторов, чувствительность МРТ в оценке облитерации достаточно высока и составляет 73–86 % по данным L. D. Lunsford и соавт. [68], 78,1–80,6 % по данным O. Abdelaziz и соавт. [70]. МРТ может достигать 96 % точности в оценке облитерации (точность церебральной ангиографии – 75 %) [68].

С.С. Lee и соавт. считают метод несовершенным в оценке степени облитерации, поскольку он дает

ложноположительные результаты [71]. Такие результаты могут появляться из-за снижения скорости кровотока внутри сосуда и, как следствие, потери сигнала при МРА. S.K. Mukherji и соавт. обнаружили, что размеры ядра <10 мм могут быть ключевой причиной неверной оценки степени облитерации ядра по данным МРТ и МРА. Но МРТ и МРА обладают 95 % чувствительностью и 100 % специфичностью для выявления функционирующей части ядра, при условии сохранения артериовенозного шунта и ядра размером ≥ 1 см [72]. При использовании импульсной последовательности T2 GRE чувствительность не становилась равной 100 %, пока диаметр ядра не достигал 0,36 см, а при МРТ без контрастирования в 81–99 % определялись интракраниальные сосуды калибра ≤ 1 мм [73]. Помимо диаметра сосудов и скорости кровотока, на качество визуализации сосудов при МРА могут повлиять несколько факторов: напряженность магнитного поля, параметры времени эхо, время повторения, угол поворота, использование сатурирующей полосы, толщина каждого среза, направление кровотока [74]. Турбулентность потока может уменьшить интенсивность сигнала [75]. Постоянное изменение интенсивности сигнала вследствие динамических изменений самой АВМ после радиохирургического лечения может усложнить интерпретацию данных МРА. АВМ и здоровое вещество мозга могут иметь общие дренирующие вены, которые также могут вызывать трудности при оценке степени облитерации ядра. В теории эти вены никогда не исчезнут полностью. В современной клинической практике рекомендуют использование последовательностей T1, FSE T2, 3D-TOF, чтобы исключить наличие

подострой гематомы, выявить отложения гемосидерина в перифокальном веществе мозга, которые могут давать неоднородно гиперинтенсивный сигнал на TOF-МРА. Поскольку 3D-TOF является T1-взвешенной последовательностью, на изображениях может присутствовать свернувшаяся или медленно текущая кровь как участок гиперинтенсивного сигнала. Комбинация последовательностей T1-ВИ и 3D-TOF помогают предотвратить неправильную интерпретацию застойного кровотока в ядре АВМ как постоянного потока [76]. Согласно анализу полученных данных С.С. Лее и соавт. указывают, что наличие близко расположенной дренирующей вены и перинидалильного отека могут обуславливать ложноотрицательные результаты [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что стереотаксическое облучение активно применяется в лечении пациентов с АВМ головного мозга. Данный вид лечения для некоторых пациентов является единственным, поскольку остальные методы не могут быть применены по тем или иным объективным причинам. Благодаря различным методикам облучения удается достичь высокой степени облитерации АВМ головного мозга при низкой частоте осложнений.

Диагностика АВМ и оценка облитерации по данным методов нейровизуализации являются важными этапами в ведении пациентов. МРТ позволяет своевременно диагностировать развитие постлучевых осложнений, характеризуется высокой чувствительностью в выявлении тенденции к облитерации, а также в ее подтверждении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abecassis I.J., Xu D.S., Batjer H.H., Bendok B.R. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2014;37(3):E7. DOI: 10.3171/2014.6.FOCUS14250.
2. Маряшев С.А. Стереотаксическое облучение артериовенозных мальформаций головного мозга. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/0100510304>. [Maryashev S.A. Stereotactic irradiation of arteriovenous malformations of the brain. Dis. ... doct. of med. sciences. Moscow, 2016. Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/0100510304>. (In Russ.)].
3. Hunter W. Further observations upon a particular species of aneurisme. *Med Obs Inq* 1764;2:390–414.
4. Olivecrona H., Riives J. Arteriovenous aneurysms of the brain, their diagnosis and treatment. *Arch Neurol Psychiatry* 1948;59(5):567–602. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1948.02300400003001.
5. Свистов Д.В., Кандыба Д.В., Савелло А.В. Артериовенозные мальформации головного мозга: клиника, диагностика, комплексное лечение. В кн.: Сборник учебных пособий по актуальным вопросам нейрохирургии. Под ред. В.Е. Парфенова, Д.В. Свистова. СПб.: Фолиант, 2002. С. 199–260. [Svistov D.V., Kandyba D.V., Savello A.V. Arteriovenous malformations of the brain: clinic, diagnosis, complex treatment. In: Collection of textbooks on topical issues of neurosurgery. Ed. by V.E. Parfenov, D.V. Svistov. Saint Petersburg: Foliant, 2002. P. 199–260. (In Russ.)].
6. McCormick W.F. Pathology of vascular malformations of the brain. In: *Intracranial arteriovenous malformations*. Ed. by C.B. Wilson, B.M. Stein. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.
7. Brown R.D. Jr, Wiebers D.O., Tomer J.C. et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformation in Olmsted County, Minnesota. *J Neurosurg* 1996;85(1):29–32. DOI: 10.3171/jns.1996.85.1.0029.
8. Yasargil M.G. *Microneurosurgery*. 3A. AVM of the brain: history, embryology, pathological considerations, hemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy. Stuttgart: Georg Thieme, 1987.
9. Hitchon P., Schneider P.B. *Arteriovenous malformations of the brain*. Neurobase: the information resource for clinical neurology. Arbor Publishing Corp., 2005.
10. Bokhari M.R., Bokhari S.R.A. *Arteriovenous malformation of the brain*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 Jun 30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430744>.
11. Hartmann A., Mast H., Mohr J.P. et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke* 1998;29(5):931–4. DOI: 10.1161/01.str.29.5.931.

12. Kim H., Sidney S., McCulloch C.E. et al. Racial/ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. *Stroke* 2007;38(9):2430–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.485573.
13. Abla A.A., Nelson J., Rutledge W.C. et al. The natural history of AVM hemorrhage in the posterior fossa: comparison of hematoma volumes and neurological outcomes in patients with ruptured infra- and supratentorial AVMs. *Neurosurg Focus* 2014;37(3):E6. DOI: 10.3171/2014.7.FOCUS14211.
14. Ondra S.L., Troupp H., George E.D. et al. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990;73(3):387–91. DOI: 10.3171/jns.1990.73.3.0387.
15. Hernesniemi J.A., Dashti R., Juvela S. et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* 2008;63(5):823–31. DOI: 10.1227/01.NEU.0000330401.82582.5E.
16. Stapf C., Mohr J.P., Pile-Spellman J. et al. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 2001;11(5):e1. DOI: 10.3171/foc.2001.11.5.2.
17. Inoue H.K., Ohye C. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002;97(Suppl 5):474–6. DOI: 10.3171/jns.2002.97.supplement.
18. Беркутов Е.С., Лазарев В.А., Шахнович В.А. и др. Влияние артериовенозного шунтирования при артериовенозных мальформациях головного мозга на общую и церебральную гемодинамику. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2007;2:21–6. [Berkutov E.S., Lazarev V.A., Shahnovich V.A. et al. Effect of arteriovenous malformations of the brain on the general and cerebral hemodynamic shunting with cerebral arteriovenous. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko = Problems of neurosurgery by N.N. Burdenko* 2007;2:21–6. (In Russ.)].
19. Flores B.C., Klinger D.R., Rickert K.L. et al. Management of intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 2014;37(3): E11. DOI: 10.3171/2014.6.FOCUS14165.
20. Мазко Д.Е. Пороки развития сосудов головного и спинного мозга. Патологическая анатомия хирургических заболеваний нервной системы. СПб.: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1991. С. 104–121. [Mazko D.E. Malformations of the vessels of the brain and spinal cord. Pathological anatomy of surgical diseases of the nervous system. Saint Petersburg: RNHI im. prof. A.L. Polenova, 1991. С. 104–121. (In Russ.)].
21. Lawton M.T., Rutledge W.C., Kim H. et al. Brain arteriovenous malformations. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15047. Available at: <https://www.nature.com/articles/nrdp201547>. DOI: 10.1038/nrdp.2015.47.
22. Eddleman C.S., Jeong H.J., Hurley M.C. et al. 4D radial acquisition contrast-enhanced MR angiography and intracranial arteriovenous malformations: quickly approaching digital subtraction angiography. *Stroke* 2009;40(8):2749–53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.546663.
23. Berger M.O., Anxionnat R., Kerrien E. et al. A methodology for validating a 3D imaging modality for brain AVM delineation: application to 3DRA. *Comput Med Imaging Graph* 2008;32(7):544–53. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2008.06.003.
24. Hadizadeh D.R., von Falkenhausen M., Gieseke J. et al. Cerebral arteriovenous malformation: Spetzler-Martin classification at subsecond-temporal-resolution fourdimensional MR angiography compared with that at DSA. *Radiology* 2008;246:205–13. DOI: 10.1148/radiol.2453061684.
25. Kim D.J., Krings T. Whole-brain perfusion CT patterns of brain arteriovenous malformations: a pilot study in 18 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(11):2061–6. DOI: 10.3174/ajnr.A2659.
26. Palkowitsch P.K., Bostelmann S., Lengsfeld P. Safety and tolerability of iopromide intravascular use: a pooled analysis of three non-interventional studies in 132,012 patients. *Acta Radiol* 2014;55(6):707–14. DOI: 10.1177/0284185113504753.
27. Sehgal V., Delproposto Z., Haacke E.M. et al. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2005;22(4):439–50. DOI: 10.1002/jmri.20404.
28. Haacke E.M., Mittal S., Wu Z. et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(1):19–30. DOI: 10.3174/ajnr.A1400.
29. Geibprasert S., Pongpech S., Jiara-kongmun P. et al. Radiologic assessment of brain arteriovenous malformations: what clinicians need to know. *Radiographics* 2010;30(2):483–501. DOI: 10.1148/rg.302095728.
30. Wolf R.L., Detre J.A. Clinical neuroimaging using arterial spinlabeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeut* 2007;4(3):346–59. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.04.005.
31. Hunt C.H., Hartman R.P., Hesley G.K. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *Am J Roentgenol* 2009;193(4):1124–7. DOI: 10.2214/AJR.09.2520.
32. Stereotactic radiosurgery for patients with intracranial arteriovenous malformations (AVM). Harrisburg(PA): International RadioSurgery Association(IRSA), 2009. 22 p.
33. Филатов Ю.М. Артериовенозные аневризмы больших полушарий мозга. Клиника, диагностика и хирургическое лечение. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.28. М., 1972. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007063184>. [Filatov Yu.M. Arterio-venous aneurysms of the cerebral hemispheres. Clinic, diagnosis and surgical treatment. Dis. ... doct. of med. sciences: 14.00.28. Moscow, 1972. Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007063184> (In Russ.)].
34. Hernesniemi J., Romani R., Lehecka M. et al. Present state of microneurosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl* 2010;107:71–6. DOI: 10.1007/978-3-211-99373-6_11.
35. Starke R.M., Komotar R.J., Otten M.L. et al. Adjuvant embolization with N-butyl cyanoacrylate in the treatment of cerebral arteriovenous malformations: outcomes, complications, and predictors of neurologic deficits. *Stroke* 2009;40(8):2783–90. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.539775.
36. Theofanis T., Chalouhi N., Dalyai R. et al. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformations: postoperative outcomes and predictors of complications in 264 cases. *Neurosurg Focus* 2014;37(3):E10. DOI: 10.3171/2014.7.FOCUS14160.
37. Парфенов В.Е., Свистов Д.В., Элиава Ш.Ш. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериовенозных мальформаций центральной нервной системы. М., 2014. [Parfenov V.E., Svistov D.V., Eliava Sh.Sh. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of arteriovenous malformations of the central nervous system. Moscow, 2014. (In Russ.)].
38. Martinez J.L., Macdonald R.L. Surgical strategies for acutely ruptured arteriovenous malformations. *Front Neurol Neurosci* 2015;37:166–81. DOI: 10.1159/000437121.
39. Яковлев С.Б. Артериовенозные фистулы головы и шеи. Клиника, ангиоархитектоника, эндovasкулярное лечение. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.28. М., 2009. Доступно по: <https://www.disscat.com/content/arteriovenoznye-fistuly-golovy-i-shei-klinika-angioarkhitektonika-endovaskulyarnoe-lechenie>. [Yakovlev S.B. Arteriovenous fistulas of the head and neck. Clinic, angiarchitectonics, endovascular treatment. Dis. ... doct. of med. sciences: 14.00.28. Moscow, 2009. Available at: <https://www.disscat.com/content/arteriovenoznye-fistuly-golovy-i-shei-klinika-angioarkhitektonika-endovaskulyarnoe-lechenie> (In Russ.)].
40. Steiger H.-J., Schmid-Elaesser R., Maucevic A. et al. Neurosurgery of arteriovenous malformations and fistulas: a multimodal approach. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
41. Gobin Y.P., Laurent A., Merienne L. et al. Treatment of brain arteriovenous

- malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 1996;85(1):19–28. DOI: 10.3171/jns.1996.85.1.0019.
42. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102(4):316–9.
43. Steiner L., Leksell L., Forster D.M. et al. Stereotactic radiosurgery in intracranial arterio-venous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 1974;21:195–209. DOI: 10.1007/978-3-7091-8355-7_26.
44. Jokura H., Kawagishi J., Sugai K. et al. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: the Furukawa experience. *Prog Neurol Surg* 2009;22:20–30. DOI: 10.1159/000163379.
45. Liscak R., Vladyka V., Simonova G. et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. *Neurosurgery* 2007;60(6):1005–14. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255474.60505.4A.
46. Szeifert G.T., Levivier M., Lorenzoni J. et al. Morphological observations in brain arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2013;27:119–29. DOI: 10.1159/000341772.
47. Pollock B.E., Flickinger J.C., Lunsford L.D. et al. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 1998;42(6):1239–44. DOI: 10.1097/00006123-199806000-00020.
48. Zammar S.G., El Tecle N.E., Ahmadih T.Y. et al. A biological approach to treating brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2014;74(4):15–7. DOI: 10.1227/01.neu.0000445336.35080.60.
49. Zipfel G.J., Bradshaw P., Bova F.J. et al. Do the morphological characteristics of arteriovenous malformations affect the results of radiosurgery? *J Neurosurg* 2004;101(3):393–401. DOI: 10.3171/jns.2004.101.3.0393.
50. Sirin S., Kondziolka D., Niranjan A. et al. Prospective staged volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: indications and outcomes in otherwise untreatable patients. *Neurosurgery* 2006;58(1):17–27. DOI: 10.1227/01.neu.0000190653.42970.6b.
51. Yang S.Y., Kim D.G., Chung H.T. et al. Radiosurgery for large cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151(2):113–24. DOI: 10.1007/s00701-008-0173-5.
52. Matsuo T., Kamada K., Izumo T. et al. Linear accelerator-based radiosurgery alone for arteriovenous malformation: more than 12 years of observation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(3):576–83. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.017.
53. Kano H., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2012;116(1):54–65. DOI: 10.3171/2011.9.JNS11177.
54. Lindvall P., Grayson D., Bergström P. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in medium-sized to large arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci* 2015;22(6):955–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.12.015.
55. Mathis J.A., Barr J.D., Horton J.A. et al. The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(2):299–306.
56. AlKhalili K., Chalouhi N., Tjoumakaris S. et al. Staged-volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: a review. *Neurosurg Focus* 2014;37:E3. DOI: 10.3171/2014.6.FOCUS14217.
57. Moosa S., Chen C.J., Ding D. et al. Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 2014;37(3):E18. DOI: 10.3171/2014.5.FOCUS14205.
58. Friedman W.A., Bova F.J. Radiosurgery for arteriovenous malformations. *Neurol Res* 2011;33(8):803–19. DOI: 10.1179/1743132811Y.0000000043.
59. Pollock B.E., Gorman D.A., Coffey R.J. Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: Results based on a 5- to 14-year follow-up study. *Neurosurgery* 2003;52(6):1291–7. DOI: 10.1227/01.neu.0000064800.26214.fe.
60. Sasaki T., Kurita H., Saito I. et al. Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: Management and results in 101 cases. *J Neurosurg* 1998;88(2):285–92. DOI: 10.3171/jns.1998.88.2.0285.
61. Kim J.M., Miller J.A., Kotecha R. et al. The risk of radiation necrosis following stereotactic radiosurgery with concurrent systemic therapies. *J Neurooncol* 2017;133(2):357–68. DOI: 10.1007/s11060-017-2442-8.
62. Spetzler R.F., Martin N.A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65(4):476–83. DOI: 10.3171/jns.1986.65.4.0476.
63. Yamamoto M., Hara M., Ide M. et al. Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 1998;49(4):385–98. DOI: 10.1016/s0090-3019(97)00531-4.
64. Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C. Gamma knife stereotactic radiosurgery for cerebral vascular malformations. In: *Stereotactic Radiosurgery*. Ed. by E. Alexander Jr., J.S. Loeffler, L.D. Lunsford. New York: McGraw-Hill, 1993. P. 136–146.
65. Rothbart D., Awad I.A., Lee J. et al. Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations. *Neurosurgery* 1996;38(5):915–25. DOI: 10.1097/00006123-199605000-00011.
66. Strugar J., Rothbart D., Harrington W. et al. Vascular permeability factor in brain metastases: Correlation with vasogenic brain edema and tumour angiogenesis. *J Neurosurg* 1994;81(4):560–6. DOI: 10.3171/jns.1994.81.4.0560.
67. Heffez D.S., Osterdock R.J., Alderete L. et al. The effect of incomplete patient follow-up on the reported results of AVM radiosurgery. *Surg Neurol* 1998;49(4):373–81. DOI: 10.1016/s0090-3019(97)00441-2.
68. Lunsford L.D., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991;75(4):512–24. DOI: 10.3171/jns.1991.75.4.0512.
69. Dawkins A.A., Evans A.L., Wattam J. et al. Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2,924 consecutive procedures. *Neuroradiology* 2007;49(9):753–9. DOI: 10.1007/s00234-007-0252-y.
70. Abdelaziz O., Shereen A., Inoue T. et al. Correlation of appearance of MRI perinidal T2 hyperintensity signal and eventual nidus obliteration following photon radiosurgery of brain AVMs: combined results of LINAC and Gamma Knife centers. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2019 May;80(3):187–97. DOI: 10.1055/s-0039-1678710.
71. Lee C.C., Reardon M.A., Ball B.Z. et al. The predictive value of magnetic resonance imaging in evaluating intracranial arteriovenous malformation obliteration after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 2015;123(1):136–44. DOI: 10.3171/2014.10.JNS141565.
72. Mukherji S.K., Quisling R.G., Kubilis P.S. et al. Intracranial arteriovenous malformations: quantitative analysis of magnitude contrast MR angiography versus gradient-echo MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1995;196(1):187–93. DOI: 10.1148/radiology.196.1.7784565.
73. Stock K.W., Wetzel S., Kirsch E. et al. Anatomic evaluation of the circle of Willis: MR angiography versus intraarterial digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1495–9.
74. Tsuruda J., Saloner D., Norman D. Artifacts associated with MR neuroangiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13(5):1411–22.
75. Ward E.V., Galizia M.S., Usman A. et al. Comparison of quiescent inflow single-shot and native space for nonenhanced peripheral MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:1531–8. DOI: 10.1002/jmri.24124.
76. Buis D.R., Bot J.C., Barkhof F. et al. The predictive value of 3D time-of-flight MR angiography in assessment of brain arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(2):232–8. DOI: 10.3174/ajnr.A2744.

*Обзор литературы***Вклад авторов**

А.С. Токарев, С.А. Чувилін, М.В. Незнанова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Tokarev, S.A. Chuvilin, M.V. Neznanova: reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

С.А. Чувилін / S.A. Chuvilin: <https://orcid.org/0000-0003-4969-0287>

М.В. Незнанова / M.V. Neznanova: <https://orcid.org/0000-0002-0635-6783>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.11.2020. **Принята к публикации:** 16.12.2020.

Article submitted: 10.11.2020. **Accepted for publication:** 16.12.2020.



ТАНДЕМНЫЙ СПИНАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

В. М. Фениксов¹, П. В. Зеленков²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Виктор Михайлович Фениксов fenixov@gmail.com

В обзоре описаны особенности диагностики и лечения тандемного спинального стеноза. Тандемный спинальный стеноз – дегенеративное сужение спинномозгового канала в 2 и более отделах позвоночника. Диагностика изолированных стенозов позвоночного столба, как правило, не вызывает затруднений, в то время как диагностика тандемных спинальных стенозов достаточно сложна. Клиническая картина при данной патологии складывается из множества симптомов, что препятствует быстрому и точному выявлению всех уровней поражения и часто обуславливает позднюю постановку диагноза. Данные о распространенности тандемного спинального стеноза очень переменчивы, а его этиология полностью не изучена. Не существует и общепринятого алгоритма выбора метода лечения. В связи с этим для правильной интерпретации сложных проявлений заболевания нужна комплексная оценка клинической картины и результатов инструментальных исследований, что поможет предотвратить необратимые последствия недиагностированного тандемного спинального стеноза. При выборе метода оперативного лечения необходимо рассматривать возможность поэтапной декомпрессии спинного мозга на всех уровнях стеноза и отдавать приоритет декомпрессии проксимальных отделов позвоночника.

Ключевые слова: тандемный спинальный стеноз, сужение спинномозгового канала, диагностика, декомпрессия

Для цитирования: Фениксов В.М., Зеленков П.В. Тандемный спинальный стеноз: клиника, диагностика и хирургическая тактика. Нейрохирургия 2021;23(1):146–53. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-146-153.

Tandem spinal stenosis: clinical pattern, diagnosis and surgical tactics

V.M. Feniksov¹, P.V. Zelenkov²

¹Sity Clinical Hospital No. 1 n. a. N. I. Pirogov, Moscow Healthcare Department; 8 Leninsky Ave., Moscow 119049, Russia;

²N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Viktor Mikhaylovich Feniksov fenixov@gmail.com

The purpose of this review is to present an up-to-date look at the features of diagnosis and treatment of tandem spinal stenosis. Tandem spinal stenosis is a degenerative narrowing of the spinal canal of two or more parts of the spine column. Diagnosis of the one-level degenerative spinal stenosis is commonly quite easy in the practice of a spinal surgeons, while the diagnosis of tandem spinal stenosis is often difficult. The clinical presentation of tandem spinal stenosis presents a constellation of different symptoms and often cause late diagnosis. Data on the prevalence of tandem spinal stenosis are very variable, and the etiology cannot be fully studied. Thereby, comprehensive assessments of the symptoms and imaging provide assistance with the accurate and timely diagnosis. The choice of surgical method should consider possibility of staged decompression of each stenotic levels with priority for proximal parts of spine column.

Key words: tandem spinal stenosis, narrowing of the spinal canal, diagnosis, decompression

For citation: Feniksov V.M., Zelenkov P.V. Tandem spinal stenosis: clinical pattern, diagnosis and surgical tactics. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2021;23(1):146–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-146-153.

ВВЕДЕНИЕ

Тандемный спинальный стеноз (ТСС) — это дегенеративное сужение спинномозгового канала в 2 и более отделах позвоночного столба, как правило в шейном и поясничном отделах, реже в грудном отделе [1–4].

Заболевание впервые описали P. Teng и C. Paratheodorou в 1964 г. Из 65 пациентов с изолированными спондилезами (16 в шейном и 49 в поясничном отделе) они выделили 12 пациентов с клиническими и рентгенологическими признаками комбинированного спондилеза шейного и поясничного отделов позвоночника [5]. В последующем T.F. Dagi и соавт. ввели термин ТСС для обозначения одновременного поражения позвоночного канала на шейном и поясничном уровнях у пациентов с миелопатией и полирадикулопатией на фоне диффузного гипертрофического остеоартрита [3]. Эти же авторы описали характерную клиническую триаду ТСС, включающую интермиттирующую нейрогенную клаудикацию, прогрессирующее нарушение походки и сочетание миелопатии и полирадикулопатии верхних и нижних конечностей.

Если диагностика изолированных стенозов позвоночника, как правило, не вызывает затруднений, то диагностика ТСС достаточно сложна, так как клиническая картина ТСС состоит из множества симптомов, которые могут ввести в заблуждение даже опытного специалиста и стать причиной поздней постановки диагноза [6–8]. Часто в клинической картине преобладают симптомы, обусловленные изменениями в поясничном отделе позвоночника, в то время как приоритетным объектом оперативного вмешательства является своевременно диагностированный стеноз шейного отдела (СШО), и наоборот. В данной статье представлен современный взгляд на проблему диагностики и хирургического лечения ТСС.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ТСС варьирует в широких пределах — от 7,6 до 60,0 % в общей популяции с некоторым преобладанием среди женщин [9–16]. Вероятность развития ТСС у пациента с диагностированным изолированным стенозом составляет 15–32 % [17]. Особой формой ТСС является мультирегиональный, или трехуровневый спинальный стеноз, при котором поражаются 3 отдела позвоночного столба; частота данной формы заболевания крайне низка [8, 18].

ЭТИОЛОГИЯ

Причины возникновения стеноза одновременно в нескольких отделах позвоночника изучены недостаточно. Однако известно, что случаи ТСС, как и случаи изолированного стеноза, можно условно разделить на врожденные и приобретенные, вызванные дегенеративными изменениями.

Вне зависимости от этиологии и локализации стеноза длительное механическое сдавление позвоночно-

го канала приводит к несоответствию его размеров и размеров расположенных в нем нервно-сосудистых структур и, как результат, к ишемическим и ликвородинамическим нарушениям.

Приобретенный дегенеративный стеноз — длительный патологический процесс, обусловленный последовательными изменениями в двигательном сегменте позвоночника. Избыточные механические нагрузки на межпозвонковый диск вызывают дегенеративные изменения в пульпозном ядре и его дегидратацию, вследствие чего давление внутри диска снижается, но увеличивается давление на фиброзное кольцо, нарушается его целостность, возникает грыжа и нестабильность позвоночно-двигательного сегмента. Другим последствием снижения высоты межпозвонкового диска является перераспределение осевой нагрузки на задние структуры и, соответственно, повышение нагрузки на дугоотростчатые суставы с развитием спондилоартрита и гипертрофии. Гипертрофия и утолщение желтой связки, в свою очередь, служит компенсаторным механизмом стабилизации позвоночно-двигательного сегмента. Выпячивание фиброзного кольца, гипертрофия суставов и желтой связки приводят к сужению позвоночного канала, становясь причиной дегенеративного стеноза. Множественные дегенеративные изменения структур позвоночно-двигательного сегмента у лиц пожилого возраста, возникающие изолированно в разных отделах позвоночника, «в сумме» приводят к формированию ТСС [19].

Врожденная предрасположенность к развитию стеноза обсуждается в публикациях, в которых установлена взаимосвязь между оссификацией задней продольной связки и развитием ТСС [12]. Другим независимым фактором риска ТСС считается индекс Павлова—Торга (соотношение размеров позвоночного канала и тела позвонка в сагитальной плоскости) [14].

Распространенность оссификации задней продольной связки и желтой связки среди пациентов азиатской популяции указывает на то, что ТСС можно рассматривать как эндемическое заболевание. K. Nagata и соавт. в исследовании Wakayama Spine Study (2017) проанализировали данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) всех отделов позвоночника у 931 пациента и установили, что распространенность СШО составила 25 %, стеноза поясничного отдела (СПО) — 30 %, а ТСС — 11 %, при этом ТСС встречался статистически значимо чаще среди пациентов с врожденными стенозами позвоночного канала. Частота выявления СШО и СПО в группе пациентов с ТСС составила 10 и 19 % соответственно [20]. L. Kong и соавт. обследовали 319 пациентов с клиникой миелопатии на фоне СШО, из которых у 12,3 % были выраженные клинические проявления СПО, и пришли к выводу, что основной причиной возникновения симптомов СПО была выраженная компрессия позвоночного канала на шейном уровне [21]. В другом

исследовании было продемонстрировано, что наличие врожденного СШО является статистически значимым фактором риска приобретенного СПО [22]. Н. Iizuka и соавт. у 9 % пациентов с клинически выраженным СПО диагностировали СШО, при этом статистически значимым прогностическим фактором развития СШО было низкое значение индекса Павлова–Торга в поясничном отделе [14].

Таким образом, в этих исследованиях, проведенных в азиатской популяции пациентов, установлено, что частота ТСС с выраженной неврологической симптоматикой достигает 10 %. Врожденная узость позвоночного канала на поясничном уровне, как правило, коррелирует с узостью канала на шейном уровне, а низкий индекс Павлова–Торга является статистически значимым фактором развития дегенеративного стеноза позвоночного канала, в том числе при ТСС.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина ТСС включает симптомы повреждения как верхнего, так и нижнего мотонейронов [23]. Следовательно, в клинической картине возможно сочетание миелопатии, радикулопатии, нейрогенной хромоты и нарушения походки. Симптоматика может имитировать клинику бокового амиотрофического склероза и других заболеваний двигательных нейронов. Среди пациентов с нейрогенной хромотой у 28 % выявляется ТСС [7].

Клиническая картина СШО включает гиперрефлексию в верхних конечностях и миелопатию. Характерны такие неврологические проявления, как патологический рефлекс Гофмана, заключающийся в сгибании и приведении 1-го пальца и сгибании остальных пальцев кисти при щипкообразном раздражении ногтевой фаланги 3-го пальца с одновременной фиксацией исследуемым его средней фаланги. Другим патологическим рефлексом верхних конечностей, характерным для этого состояния, является обратный лучевой рефлекс и рефлекс Вартенберга, проявляющийся патологическим приведением и противопоставлением большого пальца кисти при попытке исследуемого выполнить сгибание 2–4-го пальцев кисти на фоне сопротивления, оказываемого этому движению исследуемым [24, 25].

В нижних конечностях наблюдается гиперрефлексия, симптом Бабинского и клонус. Простым и полезным исследованием для оценки мышечной силы нижних конечностей у пациентов с ТСС является тест «встань и иди», выполняемый на время (timed up and go test). При этом исследовании пациент располагается сидя на стуле так, чтобы его спина опиралась о спинку стула, а бедра полностью касались сиденья. По команде пациент должен встать со стула и пройти вперед в своем обычном темпе до заранее отмеченной на полу в 3 м от стула точки, после чего вернуться и сесть обратно на стул. Во время выполнения пациентом маневра врач засекает время от его начала до полного

завершения. В норме здоровые пожилые люди выполняют тест за 10 с и менее; выполнение теста более чем за 14 с свидетельствует о нарушении функций нижних конечностей [26].

При обследовании пациентов с ТСС важно помнить, что у 20 % пациентов может отсутствовать классическая клиническая картина миелопатии.

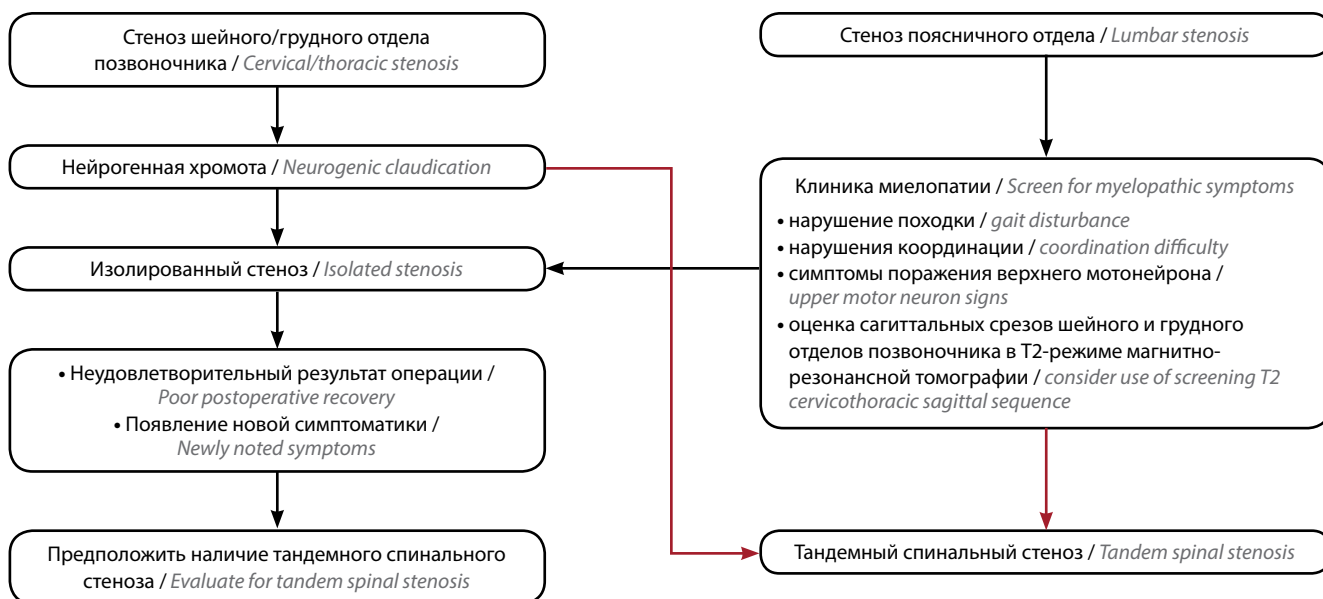
При СПО преобладают симптомы поражения нижнего мотонейрона, включая изменение чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов, слабость нижних конечностей. Наличие выраженного СПО может маскировать симптоматику поражения верхнего мотонейрона, вызванную стенозом в шейном и/или грудном отделах. Таким образом, наличие ТСС следует заподозрить у всех пациентов со стенозом, выявленным на шейном или поясничном уровне. А. Bhandutia и соавт. разработали для этих целей диагностический алгоритм (см. рисунок) [27].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Дегенеративные изменения хрящевой и костной тканей позвоночника, такие как дегенерация межпозвонкового диска и появление остеофитов, являются первичным процессом, приводящим к дегенеративному стенозу позвоночного канала. Сужение просвета позвоночного канала и межпозвонковых отверстий, в свою очередь, приводит к компрессии нервной ткани и развитию характерной для стеноза клинической картины. Помимо дегенеративных изменений причинами сужения просвета позвоночного канала могут быть и врожденные факторы, такие как оссификация связочного аппарата или врожденное анатомическое сужение позвоночного канала.

М. J. Lee и соавт. в 2008 г., используя коллекцию Кливлендского музея естественной истории (Cleveland Museum of Natural History), провели кадаверное исследование 440 позвоночников взрослых людей — измерили сагиттальный размер позвоночного канала. При сагиттальном размере <12 мм на любом из уровней ставили диагноз стеноза. Частота выявления ТСС варьировала от 0,9 до 5,4 %. Наличие стеноза в одном из отделов позвоночника коррелировало с наличием стеноза в другом отделе в 15,3–32,4 % случаев [17].

О врожденной предрасположенности к развитию ТСС свидетельствуют и результаты другого кадаверного исследования (1072 позвоночников). Исследование также проведено с использованием коллекции Кливлендского музея естественной истории. N.S. Vajwa и соавт. измерили площадь позвоночного канала на всех уровнях и выявили положительную корреляцию между совокупной площадью позвоночного канала на уровне шейных позвонков (C₃–C₇) и площадью канала на поясничном уровне (L₁–L₅) ($p < 0,01$). Положительная корреляция установлена между количеством выявленных стенозированных уровней на шейном и поясничном уровнях ($p < 0,01$) [28]. Таким образом,



Алгоритм диагностики тандемного спинального стеноза, предложенный А. Bhanduита и соавт. (адаптировано из [27])
Algorithm for the diagnosis of tandem spinal stenosis, proposed by A. Bhanduита et al. (adapted from [27])

врожденная узость позвоночного канала может являться прогностическим фактором развития дегенеративного ТСС, а также наблюдается корреляция между частотой врожденного СШО и частотой СПО.

Результаты обоих исследований убедительно продемонстрировали, что наличие врожденного костного стеноза в одном из отделов позвоночника увеличивает вероятность наличия стеноза в другом отделе.

ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным научной литературы, признаки ТСС при визуализационных исследованиях наблюдаются в 7–60 % случаев [11–16, 28], при этом зачастую стеноз в одном отделе позвоночника вызывает выраженные симптомы, а в другом отделе может протекать бессимптомно и выявляться только при рентгенографии или МРТ.

Распространенность бессимптомного СШО у пациентов с МРТ-признаками СПО достигает 25 % [17]. Радиологические признаки гиперостоза поясничного отдела, такие как оссификация задней продольной связки и желтой связки, в 60 % ассоциированы со СШО и, соответственно, с ТСС [11]. Ввиду этого при наличии диагностических признаков стеноза в одном из отделов позвоночника, обусловленного гиперостозом, показано выполнение МРТ всех отделов позвоночника для исключения ТСС.

Существует статистически значимая корреляция между клинической картиной и МРТ-признаками ТСС. Так, более чем у половины пациентов с клиникой миелопатии, обусловленной СШО, выявляют признаки СПО. И наоборот, у 1/3 пациентов с клиникой СПО при МРТ диагностируют СШО [16].

Из всех радиологических признаков только индекс Павлова–Торга при СПО был статистически значимым прогностическим фактором СШО ($p = 0,00001$). Индекс Павлова–Торга в поясничном отделе у пациентов со СШО статистически значимо ниже ($0,71 \pm 0,09$), чем у пациентов без СШО ($0,81 \pm 0,10$) [14]. Такие радиологические признаки, как спондилез, спондилолистез или количество уровней стеноза в одном отделе, не являются достоверными диагностическими критериями ТСС.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Объем оперативного вмешательства при ТСС определяется клинической картиной с учетом топике неврологических нарушений и данных нейровизуализации [1, 29, 30]. Можно выделить несколько хирургических подходов:

- декомпрессия одного отдела позвоночника;
- поэтапная декомпрессия (на 1-м этапе выполняют декомпрессию того уровня, с которым связаны более выраженные клинические проявления, или декомпрессию шейного отдела позвоночника, как наиболее важного, ассоциированного с высоким риском развития осложнений);
- одновременная декомпрессия нескольких отделов позвоночника.

Однако единый подход к хирургическому лечению ТСС на базе достоверных доказательств его эффективности не сформирован [7, 31, 32].

Во время подготовки к оперативному лечению пациента со СШО важно оценить допустимую амплитуду движений в шейном отделе для проведения безопасной интубации трахеи и укладки пациента

на операционном столе. У пациентов с ТСС имеется риск нарастания неврологического дефицита вплоть до тетраплегии после декомпрессии поясничного отдела позвоночника, если эта операция предшествует декомпрессии СШО [33, 34]. Грубые изменения неврологического статуса с развитием тетраплегии после хирургического лечения встречаются редко, но появление умеренных симптомов поражения верхнего мотонейрона, особенно при недиагностированном СШО, более распространено.

При отсутствии клинического улучшения после декомпрессивной операции по поводу изолированного стеноза, особенно в поясничном отделе, следует заподозрить наличие ТСС, даже если отсутствует классическая клиника миелопатии, характерная для СШО.

Так как при ТСС с клинической картиной поражения 2 отделов позвоночника наибольший риск развития необратимых миелопатических нарушений связан со СШО, приоритет отдают первичной декомпрессии шейного отдела позвоночника с последующей оценкой неврологического статуса. Так, С.Н. Hsieh и соавт., проведя анализ результатов декомпрессии на шейном уровне в качестве 1-го этапа лечения пациентов с ТСС, сообщили, что у половины пациентов наблюдался стойкий положительный эффект и только половине потребовалась вторичная декомпрессивная операция на поясничном уровне [13].

В другом исследовании сравнивали результаты лечения пациентов с клиникой шейной стенотической миелопатии на фоне изолированного СШО и на фоне ТСС с бессимптомным СПО. В обеих группах оперативное лечение заключалось в декомпрессивной ламинопластике шейного отдела. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по шкале Японской ортопедической ассоциации (Japanese Orthopaedic Association) и шкале Nurick в течение 5-летнего катамнестического наблюдения; кроме того, у 90 % пациентов с бессимптомным СПО отсутствовал болевой синдром в течение 3 лет [12].

Однако удовлетворительный клинический результат декомпрессии одного отдела позвоночника не решает проблему дальнейшего прогрессирования заболевания в связи со стенозом другого отдела, поэтому существует тактика одномоментной декомпрессии 2 отделов. К. Kikuike и соавт. в 2009 г. проанализировали результаты декомпрессии шейного и поясничного отделов в течение одной операции. У одной группы пациентов операция проведена одновременно 2 хирургическими бригадами, у другой группы 1 бригада выполнила обе декомпрессии последовательно. В обеих группах зарегистрировано клиническое улучшение, однако в группе последовательной декомпрессии объем интраоперационной кровопотери был меньше [31]. В другом исследовании наблюдалось клиническое улучшение при одномоментной декомпрессии на 2 уровнях при ТСС, средний индекс Освестри (Oswestry Dis-

ability Index) составил $68,15 \pm 22,77$ балла до операции и $30,11 \pm 16,27$ балла через 1 год после нее [32]. M.S. Eskander и соавт. не выявили статистически и клинически значимых различий между пациентами, перенесшими поэтапную и одномоментную декомпрессию, но, как и в предыдущих исследованиях, зарегистрировано статистически значимое улучшение неврологического статуса [7].

ОСЛОЖНЕНИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Осложнения хирургического лечения ТСС условно можно разделить на типичные для любого оперативного вмешательства на том или ином отделе позвоночника и осложнения, специфические для ТСС. Так как первая группа осложнений хорошо известна, рассмотрим подробнее осложнения, характерные для операций по поводу ТСС.

Важным фактором в развитии данных осложнений является недиагностированный СШО или недооценка степени его выраженности. Наименее опасное осложнение — сохранение клинической симптоматики после декомпрессии СПО или проявление симптоматики со стороны СШО, которая не была ведущей на фоне выраженного СПО, а после декомпрессивной операции на поясничном отделе вышла на первый план. И наоборот, декомпрессия СШО, приводящая к регрессу шейной стенотической миелопатии, которая, в свою очередь, маскировала менее выраженную клинику поражения нижнего мотонейрона, приводит в послеоперационном периоде к манифестации симптомов, обусловленных СПО.

Более угрожающим осложнением оперативного лечения ТСС считается развитие необратимых неврологических изменений, включая тетрапарез и тетраплегию. Так, S.H. Chen и соавт. описали случай лечения 54-летнего пациента с клиникой нейрогенной хромоты и недиагностированным СШО на уровне позвонков C_6-C_7 , обусловленным грыжей диска. После декомпрессивной ламинэктомии на уровне позвонков L_2-L_5 у пациента развилась стойкая плегия с уровня Th_6 [33]. S. Deem и соавт. сообщили о лечении пациента со стенозом 3 отделов позвоночника и клиникой спастического нижнего парапареза (3–4 балла). После выполнения декомпрессивной ламинэктомии на уровне $Th_{11}-L_5$ в положении пронации в послеоперационном периоде у пациента появилась неврологическая симптоматика — снижение силы в руках (в проксимальных отделах до 3,5 балла, в дистальных до 2,5 балла). В течение 2 мес неврологический статус вернулся к дооперационному уровню с сохранением незначительной слабости в руках. Вероятность прямой хирургической травмы нервных структур на уровне симптоматики была полностью исключена, так как место операции располагалось вне этой зоны. Наиболее вероятной причиной развития неврологического дефицита могли стать анатомические особенности шейного отдела

и/или изменения спинального кровотока, обусловленные положением пациента во время операции [34].

Таким образом, напрашивается вывод о целесообразности первоочередной декомпрессии позвоночного канала на шейном уровне при ТСС и о необходимости внимательной оценки анамнеза и неврологического статуса до оперативного лечения. А на этапе оперативного лечения следует минимизировать объем движений при анестезиологических манипуляциях и избегать избыточного разгибания шеи во время укладки пациента.

Помимо непосредственных рисков, связанных с хирургическим лечением, существуют риски, обусловленные особенностями течения самого ТСС. Y. Kawaguchi утверждает, что при сочетании клинически значимого ТСС, вызванного гиперостозом связочного аппарата, были получены статистически значимо худшие результаты оперативного лечения, чем при изолированных стенозах [11]. К другим значимым факторам риска при ТСС, не зависящим от выбранной хирургической тактики, относятся возраст пациента >68 лет, объем кровопотери >400 мл и длительность операции >150 мин [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с неоднозначностью клинических проявлений диагностика ТСС сложна и требует тесного взаимодействия неврологов, нейрохирургов, нейрофизиологов и специалистов в области лучевой диагностики. Необходимо проявлять настороженность в отношении возможного наличия ТСС у пациентов с выявленным изолированным стенозом, так как клиника стеноза на одном уровне может маскировать симптомы сте-

ноза в другом отделе позвоночника. Представляет определенные трудности диагностика ТСС у пациентов с более выраженными клиническими проявлениями на поясничном уровне и при сопутствующем поражении артерии Демпф-Готтерона, так как в этом случае лечение может быть неэффективным и состояние пациента даже может ухудшиться. В связи с этим при выявлении дегенеративного стеноза позвоночника, особенно с признаками оссификации задней продольной связки и желтой связки, необходима комплексная оценка клинической картины и результатов инструментальных исследований для правильной интерпретации сложных и неоднозначных проявлений ТСС. Недооценка распространенности стеноза может иметь катастрофические последствия, и для их предотвращения большое значение имеет применение визуализационных методов диагностики для исследования других уровней позвоночного столба у пациентов с изолированным стенозом при подозрении на ТСС. Особенно важно провести такой диагностический поиск, если после декомпрессии на одном уровне не наблюдается заметного улучшения клинической картины. При решении вопроса об объеме оперативного лечения всегда необходимо рассматривать возможность поэтапной декомпрессии всех уровней с приоритетом декомпрессии проксимальных отделов позвоночника. Такой подход снижает риск развития катастрофических осложнений и позволяет после декомпрессии СШО провести безопасную и объективную оценку симптомов, вызванных стенозом в дистальных отделах позвоночника, чтобы избежать дополнительных инвазивных манипуляций на поясничном отделе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гуца А.О., Коновалов Н.А. Современные представления и классификация стенозов позвоночного канала. Диаметр позвоночного канала в норме и патологии. В кн.: Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство. Под ред. А.О. Гуца, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 325–335. [Gushcha A.O., Kononov N.A. Modern concepts and classification of spinal stenoses. Normal and abnormal diameter of the spinal canal. In: Surgery of degenerative lesions of the spine: a national guide. Ed. by A.O. Gushcha, N.A. Kononov, A.A. Grin. M.: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 325–335. (In Russ.)].
2. Никитин А.С., Гринь А.А. Сочетание дегенеративного стеноза позвоночного канала с деформацией позвоночника на поясничном уровне. Обзор литературы. Нейрохирургия 2018;20(3): 91–103. [Nikitin A.S., Grin A.A. Combination of degenerative lumbar spinal stenosis and spinal deformity. Literature review. Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2018;20(3):91–103. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-3-91-103.
3. Dagi T.F., Tarkington M.A., Leech J.J. Tandem lumbar and cervical spinal stenosis. Natural history, prognostic indices, and results after surgical decompression. J Neurosurg 1987;66(6):842–9. DOI: 10.3171/jns.1987.66.6.0842.
4. Epstein N.E., Epstein J.A., Carras R. et al. Coexisting cervical and lumbar spinal stenosis: diagnosis and management. Neurosurgery 1984;15(4):489–96. DOI: 10.1227/00006123-198410000-00003.
5. Teng P., Papatheodorou C. Combined cervical and lumbar spondylosis. Arch Neurol 1964;10:298–307. DOI: 10.1001/archneur.1964.00460150068007.
6. Molinari R.W., Flanagan R., Yaseen Z. Tandem spinal stenosis (TSS): literature review and report of patients treated with simultaneous decompression. Curr Orthop Pract 2012;23(4):356–63.
7. Eskander M.S., Aubin M.E., Drew J.M. et al. Is there a difference between simultaneous or staged decompressions for combined cervical and lumbar stenosis? Clin Spine Surg 2011;24(6):409–13.
8. Schaffer J.C., Raudenbush B.L., Molinari C., Molinari R.W. Symptomatic triple-region spinal stenosis treated with simultaneous surgery: case report and review of the literature. Glob Spine J 2015;5(6):513–21. DOI: 10.1055/s-0035-1566226.

9. Гринь А.А., Гуша А.О., Кордонский А.Ю. Этиологические и патогенетические аспекты дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника. Дегенеративный каскад. В кн.: Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство. Под ред. А.О. Гуши, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. М.: Гэотар-Медиа, 2019. С. 69–85. [Grin A.A., Gushcha A.O., Kordonsky A.Yu. Etiological and pathogenetic aspects of spinal degeneration and dystrophy. Degenerative cascade. In: Surgery of degenerative lesions of the spine: a national guide. Ed. by A.O. Gushcha, N.A. Konovalov, A.A. Grin. M.: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 69–85. (In Russ.).]
10. Lee S.H., Kim K.T., Suk K.S. et al. Asymptomatic cervical cord compression in lumbar spinal stenosis patients: a whole spine magnetic resonance imaging study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(23):2057–63. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181f4588a.
11. Kawaguchi Y., Oya T., Abe Y. et al. Spinal stenosis due to ossified lumbar lesions. *J Neurosurg Spine* 2005;3(4):262–70. DOI: 10.3171/spi.2005.3.4.0262.
12. Tsutsumimoto T., Shimogata M., Yui M. et al. The natural history of asymptomatic lumbar canal stenosis in patients undergoing surgery for cervical myelopathy. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94(3):378–84. DOI: 10.1302/0301-620X.94B3.27867.
13. Hsieh C.H., Huang T.J., Hsu R.W. Tandem spinal stenosis: clinical diagnosis and surgical treatment. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1998;21(4):429–35.
14. Iizuka H., Takahashi K., Tanaka S. et al. Predictive factors of cervical spondylotic myelopathy in patients with lumbar spinal stenosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132(5):607–11. DOI: 10.1007/s00402-012-1465-z.
15. LaBan M.M., Green M.L. Concurrent (tandem) cervical and lumbar spinal stenosis: a 10-yr review of 54 hospitalized patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83(3):187–90. DOI: 10.1097/01.phm.0000113405.48879.45.
16. Laroche M., Moulinier L., Arlet J. et al. Lumbar and cervical stenosis. Frequency of the association, role of the ankylosing hyperostosis. *Clin Rheumatol* 1992;11(4):533–5. DOI: 10.1007/BF02283114.
17. Lee M.J., Garcia R., Cassinelli E.H. et al. Tandem stenosis: a cadaveric study in osseous morphology. *Spine* J 2008;8(6):1003–6. DOI: 10.1016/j.spinee.2007.12.005.
18. Hong C.C., Liu K.P. A rare case of multiregional spinal stenosis: clinical description, surgical complication, and management concept review. *Global Spine J* 2015;5:49–54. DOI: 10.1055/s-0034-1378139.
19. Alcazar L., Mateo O., Pallares J.M., Sola R.G. Lumbar column surgery in aging patients. Review of a series of 80 cases. *Eur Spine J* 2007;16:143. DOI: 10.1007/s00586-006-0259-9.
20. Nagata K., Yoshimura N., Hashizume H. et al. The prevalence of tandem spinal stenosis and its characteristics in a population-based MRI study: the Wakayama Spine Study. *Eur Spine J* 2017;26(10):2529–35. DOI: 10.1007/s00586-017-5072-0.
21. Kong L., Bai J., Zhang B. et al. Predictive factors of symptomatic lumbar canal stenosis in patients after surgery for cervical spondylotic myelopathy. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:483–8. DOI: 10.2147/TCRM.S156364.
22. Miyazaki M., Kodera R., Yoshiiwa T. et al. Prevalence and distribution of thoracic and lumbar compressive lesions in cervical spondylotic myelopathy. *Asian Spine J* 2015;9(2):218–24. DOI: 10.4184/asj.2015.9.2.218.
23. Коновалов Н.А., Гуша А.О., Назаренко А.Г., Мартынова М.А. Клинические проявления дегенеративных поражений пояснично-крестцового отдела позвоночника. Острые и хронические синдромы корешковой компрессии. В кн.: Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство. Под ред. А.О. Гуши, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 125–141. [Konovalov N.A., Gushcha A.O., Nazarenko A.G., Martynova M.A. Clinical manifestations of degenerative lesions of the lumbosacral spine. Acute and chronic root compression syndromes. In: Surgery of degenerative lesions of the spine: a national guide. Ed. by A.O. Gushcha, N.A. Konovalov, A.A. Grin. M.: Geotar-Media, 2019. Pp. 125–141. (In Russ.).]
24. Rhee J.M., Heflin J.A., Hamasaki T., Freedman B. Prevalence of physical signs in cervical myelopathy: a prospective, controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(9):890–5. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31819c944b.
25. Kiely P., Baker J.F., O'hEireamhoin S. et al. The evaluation of the inverted supinator reflex in asymptomatic patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(9):955–7. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bcc0f0.
26. Mathias S., Nayak U.S., Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67(6):387–9.
27. Bhandutia A., Brown L., Nash A. et al. Delayed diagnosis of tandem spinal stenosis: a retrospective institutional review. *Int J Spine Surg* 2019;13(3):283–8. DOI: 10.14444/6038.
28. Bajwa N.S., Toy J.O., Young E.Y., Ahn N.U. Is congenital bony stenosis of the cervical spine associated with lumbar spine stenosis? An anatomical study of 1072 human cadaveric specimens. *J Neurosurg Spine* 2012;17(1):24–9. DOI: 10.3171/2012.3.SPINE111080.
29. Гуша А.О., Коновалов Н.А., Крутько А.В., Петросян Д.В. Теоретические и практические аспекты применения декомпрессивно-стабилизирующих операций при дегенеративных стенозах пояснично-крестцового отдела позвоночника. Алгоритм выбора хирургического вмешательства. В кн.: Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство. Под ред. А.О. Гуши, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 358–380. [Gushcha A.O., Konovalov N.A., Krutko A.V., Petrosyan D.V. Theoretical and practical aspects of the use of decompressive stabilizing operations in degenerative stenoses of the lumbosacral spine. Algorithm for choosing a surgical intervention. In: Surgery of degenerative lesions of the spine: a national guide. Ed. by A.O. Gushcha, N.A. Konovalov, A.A. Grin. M.: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 358–380. (In Russ.).]
30. Крутько А.В., Ахметьянов Ш.А. Хирургическое лечение миелопатии на уровне шейного отдела позвоночника на фоне полисегментарного дегенеративного стеноза позвоночного канала. *Хирургия позвоночника* 2014;(4):124–7. [Krutko A.V., Akhmetyanov S.A. Surgical treatment of cervical myelopathy associated with polysegmental degenerative spinal stenosis. *Khirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2014;(4):124–7. (In Russ.).] DOI: 10.14531/ss2014.4.124-127.
31. Kikuie K., Miyamoto K., Hosoe H., Shimizu K. One-staged combined cervical and lumbar decompression for patients with tandem spinal stenosis on cervical and lumbar spine: analyses of clinical outcomes with minimum 3 years follow-up. *J Spinal Disord Tech* 2009;22(8):593–601. DOI: 10.1097/BSD.0b013e3181929cbd.
32. Krishnan A., Dave B.R., Kambar A.K., Ram H. Coexisting lumbar and cervical stenosis (tandem spinal stenosis): an infrequent presentation. Retrospective analysis of single stage surgery (53 cases). *Eur Spine J* 2014;23(1):64–73. DOI: 10.1007/s00586-013-2868-4.
33. Chen S.H., Hui Y.L., Yu C.M. et al. Paraplegia by acute cervical disc protrusion after lumbar spine surgery. *Chang Gung Med J* 2005;28(4):254–7.
34. Deem S., Shapiro H.M., Marshall L.F. Quadriplegia in a patient with cervical spondylosis after thoracolumbar surgery in the prone position. *Anesthesiology* 1991;75(3):527–8. DOI: 10.1097/0000542-199109000-00022.

*Обзор литературы***Вклад авторов**

В.М. Фениксов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
П.В. Зеленков: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

V.M. Feniksov: reviewing of publications on the article's theme, article writing;
P.V. Zelenkov: scientific editing of the article, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Фениксов / V.M. Feniksov: <https://orcid.org/0000-0001-5532-2419>
П.В. Зеленков / P.V. Zelenkov: <https://orcid.org/0000-0002-3897-7787>

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

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