

«ҚАЗАҚСТАН НЕЙРОХИРУРГИЯСЫ
ЖӘНЕ НЕВРОЛОГИЯСЫ» ЖУРНАЛЫ

ЖУРНАЛ «НЕЙРОХИРУРГИЯ
И НЕВРОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА»

JOURNAL «NEUROSURGERY AND
NEUROLOGY OF KAZAKHSTAN»

№3 (56), 2019
Научно-практический журнал
выходит 4 раза в год
www.neurojournal.kz

Журнал издается с 2004 года

Адрес редакции:

г. Нур-Султан, пр-т Туран
34/1, АО НЦН, 010000
Тел/факс: (7172) 62-11-70
E-mail: nsnkkz@gmail.com
www.neurojournal.kz

Свидетельство о постановке на
учет в Министерстве культуры и
информации РК
№ 10442-Ж от 30.10.09 г.

Учредитель журнала:

АО «Национальный центр
нейрохирургии».
Журнал находится под
управлением ОО «Казахская
Ассоциация нейрохирургов».

Зак. №10322. Тираж 300 экз.

Сверстано и отпечатано
в типографии ТОО «Типография
«Форма Плюс», г. Караганда,
ул. Молокова, 106/2,
тел.: +7 (7212) 400 373,
+7 701 534 34 44
e-mail: info@forma.kz
www.forma.kz

Журнал «Нейрохирургия
и Неврология Казахстана»
входит в перечень изданий
рекомендуемых Комитетом по
контролю в сфере образования и
науки Министерства
образования и науки РК.



The Kazakh Association of Neurosurgeons

Редакционная коллегия:

Главный редактор	С.К. Акшулаков
Зам. главного редактора	А.С. Жусупова
Ответственный секретарь	Е.Т. Махамбетов
Секретариат	З.Б. Ахметжанова А.Ж. Доскалиев Н.Г. Кисамеденов
Технический редактор	Р.М. Казтаева
Члены редколлегии	Н.Т. Алдиярова А.З. Бралов Е.К. Дюсембеков С.Д. Карибай Т.Т. Керимбаев А.З. Нурпеисов Г.И. Оленбай Т.Т. Пазылбеков Н.А. Рыскельдиев А.М. Садыков Ч.С. Шашкин

Редакционный совет:

М.Г. Абдрахманова, Ж.А. Арзыкулов, М.Ю. Бирючков,
Н.С. Игисинов, Ж.Р. Идрисова, Г.С. Кайшибаева,
М.М. Лепесова, Т.К. Муханов, Е.С. Нургожаев,
Т.С. Нургожин, С.В. Савинов, Ю.А. Старокожев,
Н.И. Турсинов, А.В. Чемерис, А.Т. Шарман, Г.Н. Авакян
(Россия), Г.М. Кариев (Узбекистан), А.Д. Кравчук
(Россия), В.А. Лазарев (Россия), Л.Б. Лихтерман (Россия),
А.А. Потапов (Россия), А.К. Сариев (Россия),
В.А. Хачатрян (Россия), Г.Г. Шагинян (Россия),
В.А. Бывальцев (Россия), В.В. Крылов (Россия)
М. Aruzzo (США), Y. Kato (Япония), S. Maimon
(Израиль), K.H. Mauritz (Германия), H.M. Mehdorn
(Германия), N. Tribolet (Швейцария), V. Zelman (США)



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С.К. Ақшулақов, Т.Б. Базархандаева, Н.О. Даллакян, О.А. Дон, А.В. Ким, Э.Т. Назаралиева, Г.И. Оленбай, Ш.М. Сафин, В.А. Хачатрян, В.А. Хилько

ХИРУРГИЯ ОПУХОЛЕЙ СТВОЛА МОЗГА..... 3

А.А. Калинин, В.В. Шепелев, Ю.Я. Пестряков

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОЙ И ОТКРЫТОЙ МНОГОУРОВНЕВОЙ РИГИДНОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА 23

О.А. Усманханов, Т.М. Ахмедиев, Ж.А. Тухтамуродов

«АРБАЛЕТНЫЙ» РАЗРЕЗ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЛИПОМИЕЛОЦЕЛЕ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ 33

Е.К. Дюсенбеков, А.К. Досанова, Р.Б. Базарбекова

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПРОЛЕЧЕННЫХ ПО ПОВОДУ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА..... 38

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Р.С. Джинджихадзе, О.Н. Древаль, В.А. Лазарев, Э.И. Саямова, А.В. Поляков

СУПРАОРИТАЛЬНЫЙ ТРАНСБРОВНЫЙ ДОСТУП В ХИРУРГИИ МЕНИНГИОМ БУГОРКА ТУРЕЦКОГО СЕДЛА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 47

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.О. Кожахметова, Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Сыгай

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИКА ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМ..... 57

И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли

УЧАСТИЕ МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА 66

А.В. Яриков, А.П. Фраерман, А.С. Мухин, В.А. Леонов, В.Г. Лютиков, Д.Г. Кузьминых, А.М. Цыганков, Д.А. Цыганков

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ 78

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.831-006-089 : 615.06

С.К. Акшулаков¹, Т.Б. Базархандаева², Н.О. Даллакян³, О.А. Дон², А.В. Ким², Э.Т. Назаралиева¹, Г.И. Оленбай¹, Ш.М. Сафин⁴, В.А. Хачатрян², В.А. Хилько⁵

¹ АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

² ФБГУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург, Россия

³ МЦ «Св. Богородицы», отделение детской нейрохирургии, г. Ереван, Армения

⁴ Республиканский нейрохирургический центр им. Г.Г. Куватова, г. Уфа, Башкортостан

⁵ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, кафедра нейрохирургии, г. Санкт-Петербург, Россия

ХИРУРГИЯ ОПУХОЛЕЙ СТВОЛА МОЗГА

Введение. Ствол головного мозга (СМ) вовлекается в бластоматозный процесс в 2-20% случаях. При удалении около ствольных новообразований, как правило, возникает необходимость манипулировать на тех или иных отделах СМ. Определение алгоритмов удаления ствольных и параствольных опухолей мозга подразумевает установление их прогноза, что в свою очередь требует определения структурно-функциональной организации интересующей зоны в пределах этого образования. На сегодняшний день этот вопрос недостаточно изучен, касательно пораженного или деформированного бластоматозным процессом ствола мозга.

Материалы и методы: В данной статье представлен ретроспективный анализ результатов исследования и хирургического лечения 766 больных со ствольными и параствольными опухолями мозга в клиниках РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, Национального Нейрохирургического центра Республики Казахстан, г. Астана, Республиканском Нейрохирургическом центре Республики Башкортостан в период с 1998 по 2017 годы.

Результаты: В результате исследований установлены некоторые уточнения об особенностях клинических проявлений опухолей ствола мозга, структурно функциональной организации и хирургической микроанатомии СМ в условиях бластоматозного роста, а также эффективности хирургического лечения и рациональной тактики манипуляции, направленные на удаление ствольных и параствольных опухолей мозга.

Выводы: Группа больных с наличием первично-ствольных, вторично-ствольных и параствольных новообразований ствола мозга позволяет оптимизировать и персонализировать исследования функциональных проявлений поврежденных ствольных структур, что может быть важным для уточнения структурно-функциональной организации СМ. Хотелось бы отметить, что результат лечения существенно отличался, когда сопоставлялись эндофитные опухоли с исходами резекции экзофитных, вторично-ствольных и параствольных новообразований мозга, что указывает важность выбора зоны формирования раневых коридоров (entry zone) к внутриствольным новообразованиям. Данные коридоры получившие названия, еще как «безопасные зоны», по-видимому, можно отождествлять с функционально-малозначимыми зонами. Они также могут быть рассмотрены как участки СМ, где оправдана манипуляция, направленная на цито-редукцию остатков бластоматозной ткани.

Ключевые слова: Опухоль ствола, хирургия, осложнения, структурно-функциональная организация, хирургическая микроанатомия.

Ствол головного мозга (СМ) вовлекается в бластоматозный процесс в 2-20% случаях [1-10]. При удалении около ствольных новообразований, как правило, возникает необходимость манипулировать на тех или иных отделах СМ. Определение

алгоритмов удаления ствольных и параствольных опухолей мозга подразумевает установление их прогноза, что в свою очередь требует определения структурно-функциональной организации интересующей зоны в пределах этого образования

[2, 3, 11, 12, 13]. На сегодняшний день этот вопрос недостаточно изучен, касательно пораженного или деформированного бластоматозным процессом ствола мозга.

На основании ранее проведенных исследований другими авторами и нами были предприняты попытки выявления участков СМ для безопасных манипуляций, так называемые безопасных зон [2, 3, 12, 14, 15, 16]. В этих зонах также считают возможным формирование раневых коридоров (зона входа – «entry zone»).

Уточнение хирургической микроанатомии СМ в свете ее структурно-функциональной организации позволит усовершенствовать хирургическую тактику и улучшить результаты лечения больных со стволовыми и околостволовыми новообразованиями мозга [1, 2, 6, 11, 15, 17, 18, 19]. Это прежде всего уточнение локализации, размеров, идентификации структур дна ромбовидной ямки в условиях анатомически измененной структуры патологическим процессом. По всей вероятности, одним из эффективных путей решения этой проблемы, является ретроспективный анализ результатов хирургического лечения лиц с опухолями стволовых и парастволовых отделов мозга на информативно достоверном верифицированном клиническом материале.

Материалы и методы:

Проведен ретроспективный анализ результатов исследования и хирургического лечения 766 больных со стволовыми и парастволовыми опухолями мозга в клиниках РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, Национального центра нейрохирургии Республики Казахстан, Республиканском нейрохирургическом центре Республики Башкортостан в период с 1998 по 2017 годы. Возраст больных варьировался от 3 до 58 лет.

В диагностический комплекс включены: детальный клинико-неврологический осмотр, КТ, МРТ исследования до операции и в первые 48 ч. после операции, интраоперационные исследования (хирургические и диагностические), патоморфологические исследования, включая иммуногистохимию. Изучены данные проведенных ПЭТ и молекулярно-генетических исследований патологической ткани. Основополагающим в исследовании являлось изучение локализации, размеров и особенностей роста опухоли, в том числе и уточнение клинических проявлений заболевания в разные периоды лечения пациентов.

На наш взгляд наиболее развернутой классификацией стволовых поражения является классификация, предложенная В.А. Хилько с соавт. 2005 г. (рис. 1), которая была применена в исследовании [5, 6].



©Хилько В., Скоромец А., Хачатрян В., с соавт. *Стволовые опухоли*. С-Петербург: Гипократ, 2005. – 502 с.

Рисунок1 - Классификация опухолей ствола мозга

Согласно классификации, первично-стволовые опухоли располагаются в пределах ствола мозга. Они разделяются на внутриволовые (intrinsic) новообразования - расположенные полностью

внутри ствола, покрытые интактной тканью СМ (рис. 2) и экзофитно-стволовые опухоли, которые на каком-то участке выходят за пределы СМ (рис. 3).

Первичные эндофитные опухоли СМ

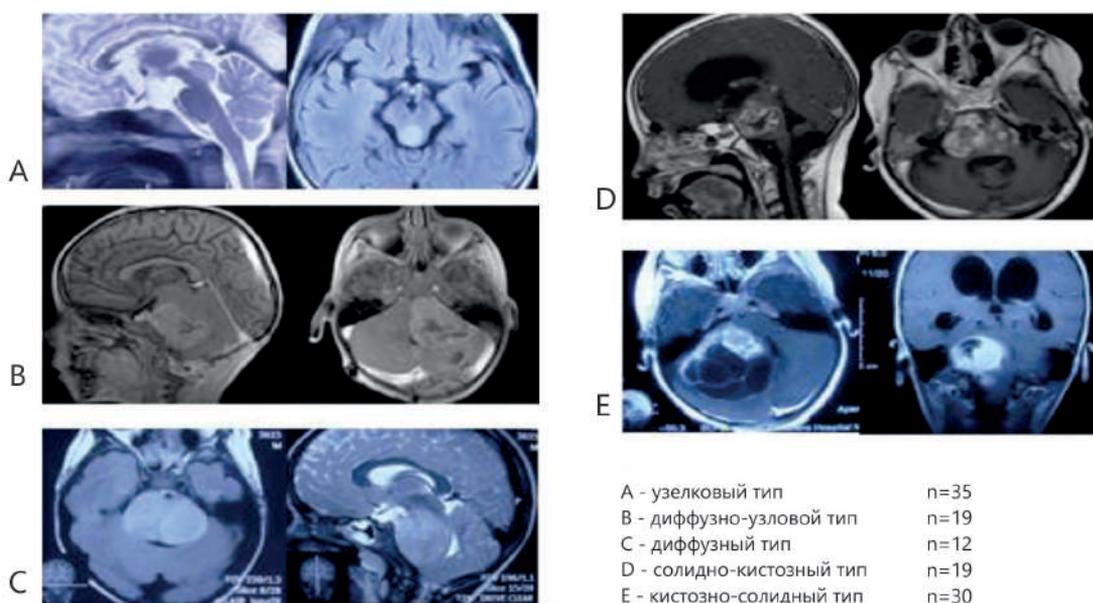


Рисунок 2 – МРТ-снимки первичных внутриволовых опухолей СМ

Первичные экзофитные опухоли СМ

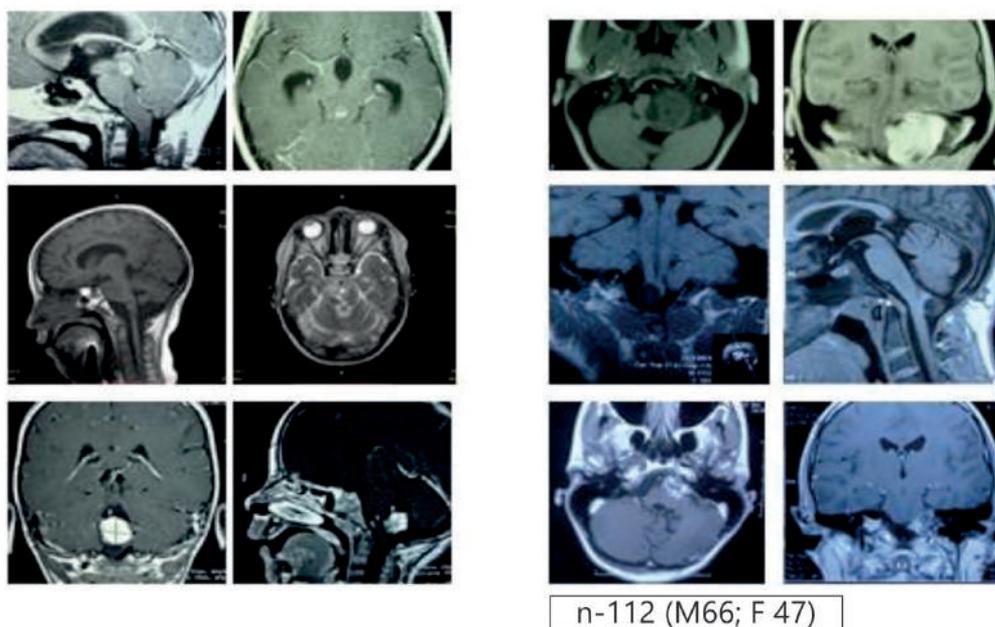
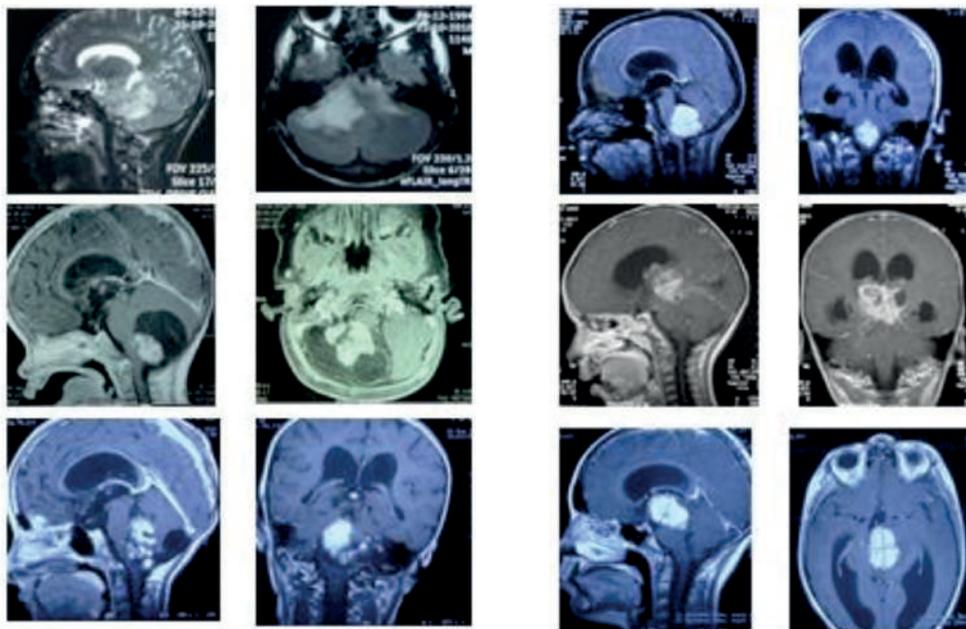


Рисунок 3 – МРТ-снимки первичных экзофитных опухолей СМ

Вторично-стволовые опухоли растут из соседних структур в ткань ствола (рис. 4).

Вторичные опухоли ствола мозга



В 93% случаев вторичные опухоли СМ растут из III или IV желудочков и мозжечка

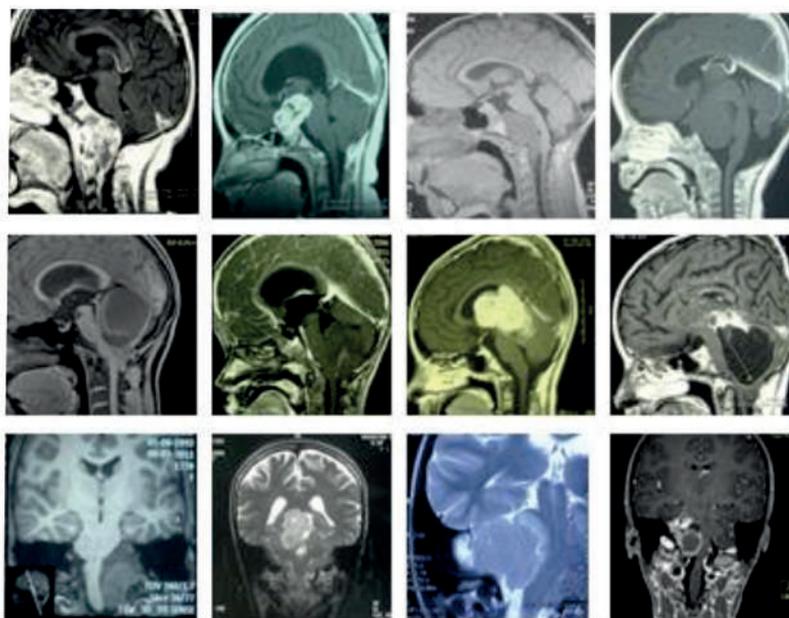
N=295 (M 144; F 151)

Рисунок 4 – МРТ-снимки вторичных опухолей СМ

Парастволовые опухоли соседствуют со стволом, не распространяясь на него, однако вызывая его деформацию из-за больших размеров и нередко образуя грубое сращение. При удалении

данных бластоматозных процессов приходится манипулировать на тех или иных отделах ствола мозга (рис. 5).

Парастволовые опухоли



N=254

Рисунок 5 – МРТ-снимки парастволовых опухолей

Степень резекции оценивалась по классическому делению на степени: тотальное; субтотальное; частичное удаление новообразования [20, 21, 22].

В дизайн исследования также включены послеоперационное течение с выделением нежелательных последствий, связанных с бластоматозным поражением или манипуляциями, направленными на удаление новообразования.

Осложнения распределялись по характеру, тяжести и течению. Ретроспективно по интраоперационным данным, до и после операционной МР-морфометрии определялась зона поражения ствола патологическим процессом и манипуляци-

ями, изучалась взаимосвязь между зоной поражения и характером послеоперационных осложнений; определялось функциональное значение различных зон ствола. Морфометрия и уточнение структурно-функциональной организации ствола уточняли путем сопоставления клинических проявлений, данных нейровизуализации (3D СКТ, МРТ, МР – трактография, НСГ, интраоперационная метаболическая навигация), электрофизиологическая навигация, соматосенсорные (ССВП), акустические (АСВП), зрительные (ЗВП), моторные (МВП) вызванные потенциалы и электрофизиологическое картирование ядер ствола и черепных нервов (рис. 6).

Акустические и вестибулярные зоны - 10 cases

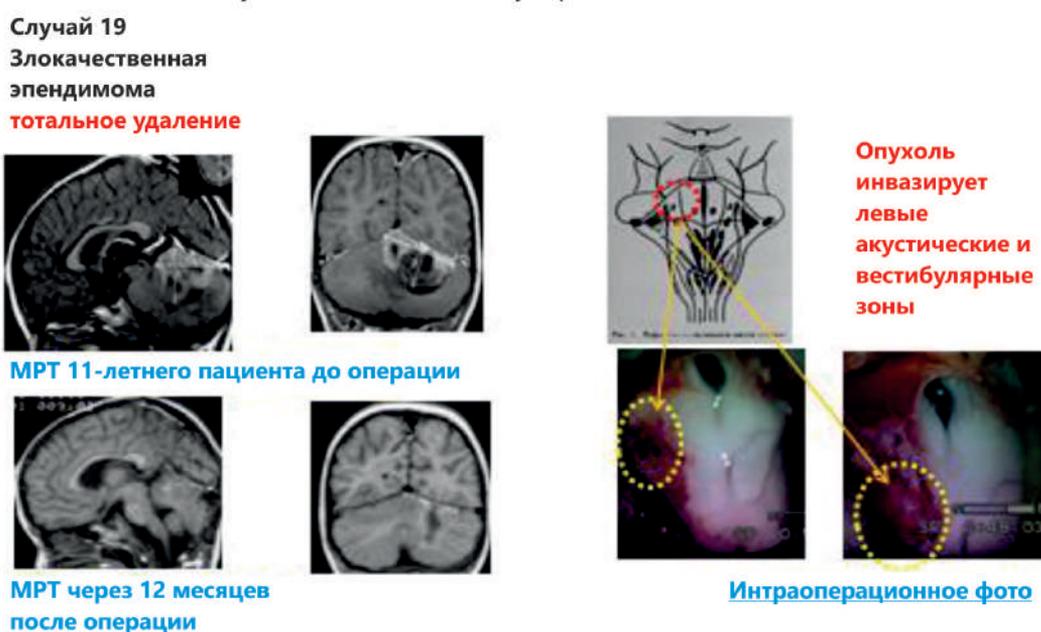


Рисунок 6 - Характер и локализация послеоперационных повреждений различных зон ствола посредством оценки результатов послеоперационных МРТ, ПЭТ и интраоперационной нейровизуализации и морфометрии

Результаты:

Возраст больных составлял от 3 до 58 лет, из которых $\frac{3}{4}$ наблюдений представлены пациентами младше 19 лет. В большинстве случаев гистологически верифицированный бластоматозный процесс был представлен астроцитомой, эпендимомой, медуллобластомой. Также выявлены глиобластома, опухоли сосудистого сплетения, гемангиобластома, эпидермоидные кисты, метас-

тазы и др. При этом в $\frac{3}{4}$ наблюдениях речь шла о злокачественных неопластических процессах. В $\frac{2}{3}$ наблюдениях бластоматозный рост поражал две или все три зоны СМ. Изолированное поражение установлена только в $\frac{1}{3}$ случаях и чаще речь шла об опухолях среднего мозга. Первичные опухоли СМ установлены в 217 наблюдениях, вторично-стволовые в 295 случаях и парастволовые выявлены в 254 исследованиях (рис. 7).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ЗОНАМ ПОРАЖЕНИЯ СТВОЛА МОЗГА

Локализация (первичные - СО, вторичные - СО, Паро - СО, не СО)			Количество, %	
Ствол	Первичные	Внутристволовые	105 (48,4%)	217 (100%) (28,3%)
		Экзофитные	112 (51,6%)	
	Вторичные	Мозжечок	184 (62,4%)	
		Желудочки (I, II, IV)	91 (30,8%)	295 (100%) (38,5%)
		Others	20 (6,8%)	
Парастволовые			254 (33,2%)	
Всего (количество, %)			766 (100%)	

В итоге тотальное удаление новообразования достигнуто в 52,6% случаев; субтотальное в 24,7%; частичное в 18,1%, биопсия в 4,6% (табл. 2). Появ-

ление новых или углубление уже имеющих клинических признаков поражения ствола отмечены в 19,8 % наблюдениях.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИИ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕЙ (СО)

Стволовые опухоли	Результаты резекции (n) (100%)				Всего
	Total	Subtotal	Partial	Biopsy	
Внутри - СО	10 (9,5%)	31 (29,5%)	49 (46,7%)	15 (14,3%)	105 (100%) (13,7%)
Экзофитно - СО	42 (37,5%)	32 (28,6%)	32 (28,6%)	6 (5,4%)	112 (100%) (14,6%)
Вторично - СО	186 (63,1%)	72 (36,4%)	26 (8,8%)	11 (3,7%)	295 (100%) (38,5%)
Пара - СО	165 (65%)	54 (21,3%)	32 (12,6%)	35 (4,6%)	254 (100%) (33,5%)
Всего	403 (52,6%) 100%	189 (24,7%) 100%	139 (18,1%) 100%	35 (4,6%) 100%	766 (100%) (100%)
Осложнения		144 (726)		19,8%	
Летальность		40 (766)		5,2%	

В 310 наблюдениях имелась возможность исследовать взаимосвязь между зоной поражения ствола бластоматозным ростом и/или хирургиче-

скими манипуляциями, направленными на удаление опухоли, а также характер, течение и прогноз послеоперационных осложнениях (табл. 3).

Таблица 3

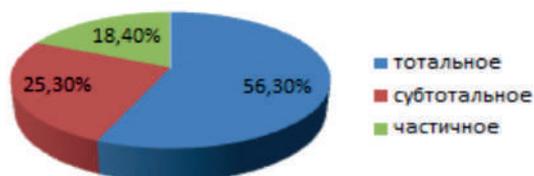
ЗОНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СТВОЛА МОЗГА

Отделы мозгового ствола	
Отделы ствола мозга	Зоны
Средний мозг	Intercollicular area 36(19)
	Colliculum superior 6 (3)
	Colliculum inferior 4(3)
	Lateral area 7(3)
	Brain peduncles 2(2)
	Brachia conjunctiva 21 (9)
	Periaqueductal area 7(2)
Мост	Sulcus centralis posterior area 16 (6)
	Locus Coeruleus area 11 (30)
	Colliculus facialis 9 (4)
	Area acurelica 19(16)
	Area vestibularis 15 (11)
	Trigonum supracollicularis 36 (10)
	Radices of V, VI, VII, VIII nerves 4 (3)
	Lateral surface 12 (2)
	Brachium pontis 31 (10)
	Piramis 4 (1)
	Anterior central sulcus 5 (1)
Продолговатый мозг	Anterior central sulcus 4 (1)
	Piramis 4 (1)
	Lateral surface and Oliva 20 (6)
	Corpus readiforme 24 (7)
	Areas nervi vagi 7 (2)
	Areas nervi hypoglosi 6 (2)
	Posterior central sulcus 10 (3)
	Trigonum subcollicularis 11 (3)
	Obex 7 (3)
	Areas nucleorum 8 (2)
(...) идентификация МР-трактографией, электростимуляционное картирование – регистрация ССВП, АВП, ЗВП, ДВП и обратимое выключение трактов и ядер ствола	

В данной группе тотальное удаление новообразования достигнуто в 18,40% наблюдениях, субтотальное - в 25,30%, а частичная резекция но-

вообразований констатирована в 56,30 % случаях (рис. 7).

Расширенная резекция опухоли



Осложнения	95 (304)	31,2%
Летальность	21 (304)	5,2%

Рисунок 7 – Результат хирургического лечения пациентов с внутривентрикулярными и паравентрикулярными опухолями в зависимости от манипуляции в разных частях ствола мозга (n=304)

Осложнения в виде появлений новых или углубления имеющихся неврологических выпадений в этой группе выявлены в 31,2% слу-

чаях. Структура и частота осложнений представлена в таблице 4.

Таблица 4

СТРУКТУРА И ЧАСТОТА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Послеоперационные осложнения	
Осложнения	Случаи
Visual impairment	14
Auditory impairment	20
Photoreaction impairment	19
Impairment of accommodation and convergence	16
Ptosis, enophthalmos, exophthalmos	21
Parinaud syndrome	19
Weber syndrome	
Decerebration	8
Hypertension, and/ or tachycardia	30
Electrolyte disturbance	14
Hyperthermia	11
Visual impairment	14
Auditory impairment	20
Photoreaction impairment	19
Impairment of accommodation and convergence	16
Ptosis, enophthalmos, exophthalmos	21
Parinaud syndrome	19
Weber syndrome	
Decerebration	8
Hypertension, and/ or tachycardia	30
Electrolyte disturbance	14
Hyperthermia	11

У 95 пациентов было отмечено 475 осложнений, в 2/3 из которых сочеталось 2 и более осложнений.

Дальнейший анализ структуры осложнений и их влияние на общее состояние больных позволило разделить их на три группы. В первую группу под условным названием витальные нарушения включены развитие бульбарного синдрома, нару-

шение гемодинамики, дыхания, терморегуляции, водно-солевой регуляции (осморегуляции), нарушение ритма сердечной деятельности и др. Эти осложнения в ¼ наблюдениях привели к декомпенсации и в 2/3 исследованиях – глубокой инвалидизации больных. Всего витальных осложнений отмечено в 13,5% случаях (табл. 5).

Таблица 5

КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВИТАЛЬНЫХ ЗОН: N=41/304 (13,5%)

Манифестация	Количество	%
Витальные нарушения (>24 hours)	41	100
Стойкие витальные нарушения (>24 days)	19	46,3
Стойкий неврологический дефицит (>24 days)	22	53,4
Инвалидизация (Kamofsky/Lansky < 50)	29	43,9
Летальность	11	25

К второй группе послеоперационных осложнений отнесены стойкие моторные, сенсорные, трофические расстройства различной степени выраженности. Эти осложнения были выделены в 29,3% случаях и привели к инвалидизации лю-

дей в 11,2 % наблюдениях (табл. 6). Эти нежелательные последствия условно названы «функциональные неврологические осложнения».

Таблица 6

**КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗОН СТВОЛА N=89/304 (29.3%)**

Манифестации	Количество	%
Транзиторный неврологический дефицит (>24 часов, <24 дней)	89	100
Стойкие витальные нарушения (>24 дней)	61	68,5
Транзиторные витальные нарушения (>24 дней)	20	22,5
Стойкие витальные нарушения невыраженные (>24 дней)	2	2,2
Другие осложнения	9	10,1
Инвалидизация (Kamofsky/Lansky ≤ 50)	10	11,2
Летальность	3	3,4

И наконец у 5,7 % исследуемых послеоперационные нежелательные последствия имели незначительную выраженность и/или оказались проходящими, в итоге, не влияя на состояние постра-

давших. Эта группа осложнений названа транзиторными «проходящими нарушениями» (табл. 7).

Таблица 7

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МАЛОЗНАЧИМЫХ ЗОН СТВОЛА N=141/304

Манифестации	Количество	%
Транзиторный неврологический дефицит (>24 часов, <24 дней)	31	22
Стойкий неврологический дефицит - не выраженный (значительный) (>24 дней)	8	5,7
Транзиторные витальные нарушения (не выраженные)	15	10,6
Стойкий (Персистирующий) (выраженный) бульбарный синдром	5	3,5
Другие осложнения	11	7,8
Инвалидизация	4	2,8
Летальность	3	2,1

При поражении тех или иных участков ствола мозга с различной частотой встречались вышеописанные три группы осложнений (табл. 8)

Таблица 8

ВИДЫ И КОЛИЧЕСТВО ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗОНАХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СМ

№	Зоны	Осложнения			Итого
		Витальные	Неврологические	Нет	
1	Triang. N. vagus	6	2	1	9
2	N. hypoglossus	6	2	1	9
3	N. vagus+n. hypoglossus	4	2	0	6
4	Obex	6	5	1	12
5	Obex+ N. hypoglossus	1	1	1	3
6	Obex+N. vagus+n. hypoglossus	0	1	0	1
7	Locus coeruleus	5	3	0	8
8	Locus coeruleus+	3	1	1	5
9	PA	4	2	1	7
10	Slc intercolularis	1	3	15	19
11	Colic. Quadr.	1	4	1	6
12	Supr. Col quadr	0	4	7	11
13	Inf col quadr	1	2	3	6
14	Lat (s. d)	0	3	8	11
15	Sulc central ant	0	1	2	3
16	Sulc cent ant lat (preoliv ant)	1	2	4	7
17	Pre Trig. (s.c. ant lat)	0	1	1	2
18	Retrooliv	1	2	5	8
19	Corp Restif	1	6	8	15
20	Br pons	1	10	18	29
21	Br conjunctivus	1	2	7	10
22	N cuneat gracill	1	2	1	4
23	Sulc cent post oral	1	1	1	3
24	Slc lat post bulb	2	1	3	6
25	Slc cent post oral	2	5	14	21
26	Slc centr post caud	2	4	5	11
27	Supracolic tr	3	8	32	43
28	Sub col	3	5	12	20
29	Ar Ac, vest	1	8	2	11
30	Colliculus facialis	1	4	1	6
	Всего	59	97	156	312

Дальнейший анализ установил статически достоверную взаимосвязь между зоной поражения ствола и структурой осложнений с одной стороны, и их частотой с другой (рис. 8).

Хи-квадрат	298.082			
Уровень значимости	P<0.0001			
Коэффициент сопряженности	0,7			
Функционально-значимые зоны	Осложнения			Итого
	Витальные	Локальный неврологический дефицит	Нет	
Витальные зоны	36 (75%) (70,6%)	8 (16,7%) (8,2%)	4 (8,3%) (2,5%)	48 (100%) (15,5%)
Eloquent zones	9 (8,5%) (17,6%)	79 (74,5%) (80,6%)	18 (17%) (11,2%)	106 (100%) (34,2%)
Noneloquent zones	6 (3,9%) (11,8%)	11 (7%) (11,2%)	139 (89,1%) (86,3%)	156 (100%) (50,3%)
Итого	51 (16,4%) (100%)	98 (31,6%) (100%)	161 (52%) (100%)	310 (100%) (100%)

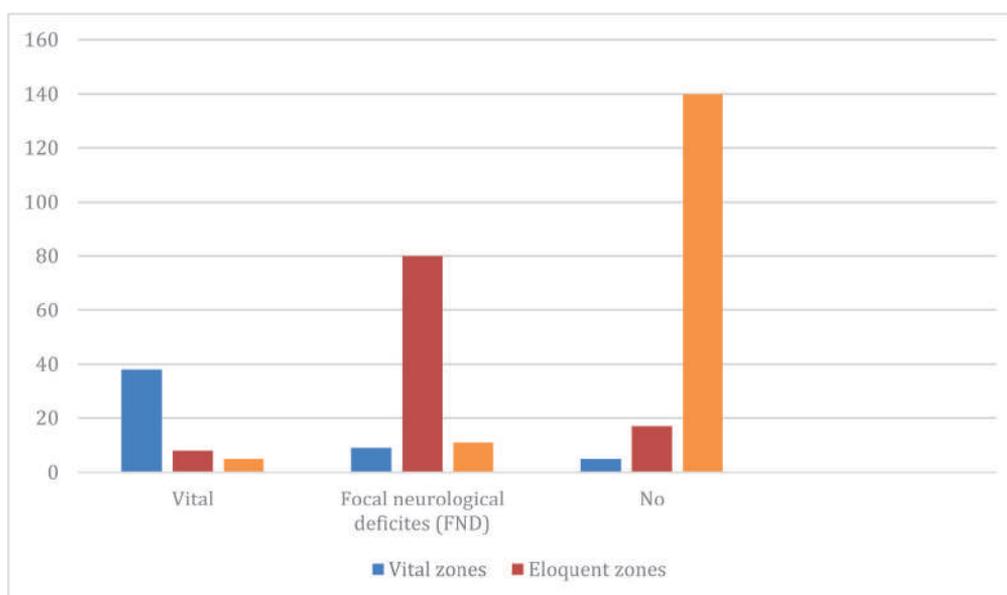


Рисунок 8 – Структура осложнений после операции на удаление опухоли ствола в зависимости от зоны повреждения ствола мозга (n=310, follow-up=1-48 years)

Участки ствола, поражение которых достоверно часто сопровождалось развитием витальных нарушений условно была названа "витально-значимые зоны", участки СМ поражение которых сопровождались функциональными неврологическими расстройствами – "функционально-значимые зоны" и наконец, участки СМ поражения которых сопровождалось лишь транзиторными нарушениями условно были названы "функционально-малозначимые зоны".

В итоге к витально-значимым зонам отнесены: периакведуктальное серое вещество, зона

голубого пятна, треугольник блуждающего нерва, треугольник подъязычного нерва, зона «Обех». К «функционально-малозначимым зонам» отнесены: межколликкулярный треугольник среднего мозга, латеральная борозда среднего мозга, супрафасциальный треугольник, субфасциальный треугольник, задняя средняя линия дна ромбовидной ямки, передняя средняя линия моста и продолговатого мозга, задняя срединная борозда продолговатого мозга. Остальные участки СМ обозначаются как «функционально-значимые зоны» СМ (рис. 9).



Рисунок 9 – Схематическое изображение функциональных зон ствола мозга

В завершающем этапе исследования (2002-2017), с учетом новых данных и алгоритмов операции, несколько улучшились результаты хирургии (табл. 9).

Таблица 9

**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕЙ
НА РАННИХ (1989-2008) И ПОЗДНИХ (2009-2013) ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Резекция опухоли (тоотальная, субтотальная, частичная, биопсия)		Период (1989 - 2013)		Всего
		Ранний (1989-2008)	Поздний (2009-2015)	
Реакция опухоли	Тотальное	120 (33,0%)	38 (39,6%)	158 (34,4%)
	Субтотальное	119 (32,7%)	38 (39,6%)	157 (34,1%)
	Частичное	98 (26,9%)	3 (3,1%)	30 (6,5%)
	Биопсия	27 (7,4%)	38 (39,6%)	158 (34,4%)
Всего		364 (100%)	96 (100%)	460 (100%)
Осложнения		114 (344) (33,1%)	16 (94) (16,7%)	130 (460) (28,3%)
Смертность		22 (364) (6,0%)	2 (96) (2,1%)	24 (460) (5,2%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Объединенная группа больных с наличием первично-стволовых, вторично-стволовых и парастоловых новообразований ствола мозга позволяет оптимизировать и персонализировать исследования функциональных проявлений повреждений стволовых структур, что может быть важным для уточнения структурно-функциональной организации СМ [1-3, 6, 7, 17, 19, 23-26].

Хотелось бы отметить, что результат лечения существенно отличался, когда сопоставлялись эндофитные опухоли с исходами резекции экзофитных, вторично-стволовых и парастоловых новообразований мозга, что указывает важность выбора зоны формирования раневых коридоров (entry zone) к внутриволовым новообразованиям. [11, 17, 19, 21, 27]. Данные коридоры получившие названия, еще как «безопасные зоны», по-видимому, можно отождествлять с функционально-малозначимыми зонами [1-3, 19, 22, 23, 24, 26, 28]. Они также могут быть рассмотрены как участки СМ, где оправдана манипуляция, направленная на циторедукцию остатков бластоматозной ткани.

Различный прогноз групп осложнений лежал в основе выделения их на: витальные, функциональные и транзиторные нарушения [2, 3, 25, 27, 29]. Это позволило модифицировать алгоритмы исследования функциональной микроанатомии СМ с позиции бластоматозного поражения как наиболее важного и малодоступного анато-

мического объекта, и применять оптимальный, продуктивный дизайн исследования, сводящийся к поиску взаимосвязи между зонами поражения СМ и частоты развития витальных нарушений, неврологических дефицитов и фактически бессимптомного послеоперационного течения (транзиторные осложнения) [1, 3, 8, 14, 17].

Таким путем установлена взаимосвязь между зоной поражения СМ бластоматозным процессом или манипуляцией, направленной на удаление опухоли и риском развития фатальных осложнений и неврологических расстройств. Таким образом выделены витально-значимые зоны, функционально-значимые и функционально-малозначимые зоны ствола мозга. Данный феномен был последовательно исследован и подробно описан ранее в наших работах [8, 14, 15, 17, 25].

К витально-значимым зонам относятся: периакведуктальное серое вещество, зона голубого пятна дна ромбовидной ямки, треугольники блуждающего нерва и подъязычного нерва, зона «Обех». При повреждении этих зон ствола мозга высок риск декомпенсации или глубокой инвалидизации больных. Очевидно, что формирование раневых коридоров к внутриволовым новообразованиям или удаление резидуальных остатков бластоматозной ткани в этих участках СМ не допустимо.

К функционально-малозначимым зонам отнесены: межколликкулярное пространство и лате-

ральная борозда среднего мозга, супрафасциальный и субфасциальный треугольники, задняя срединная борозда дна ромбовидной ямки, передняя срединная борозда продолговатого мозга и моста, задняя срединная борозда продолговатого мозга. В этих зонах возможно формирование раневых коридоров (entry zone) к интратенториальным опухолям, а также оправдано проведение манипуляций, направленных на удаление остатков новообразования СМ.

Оставшиеся зоны - двигательные, чувствительные, вегетативные проводящие пути СМ, ядра черепных нервов, «функционально-значимые» структуры, повреждение которых чревато высоким риском развития стойких неврологических нарушений и инвалидизации больных. В связи с этим проведение манипуляций при удалении резидуальных участков новообразования, а также формирование раневых коридоров в этих зонах нецелесообразно и возможно только при наличии дополнительных (жизненных) показаний.

При сложных ситуациях прибегают к сопоставлению клинических, нейровизуализационных и электрофизиологических данных. Для определения локализации функциональных зон ствола мозга информативными оказались результаты дополнительных исследований: МРТ – трактографии, данные ЗВП, ССВП, АВП, ДВП [2, 3, 8, 11, 15, 25, 30] (рис.11).

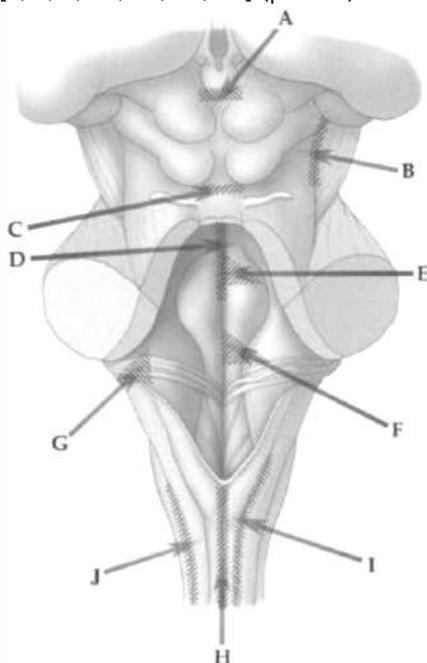


Fig 5. Relatively safe entry zones into the dorsal brain stem. Supracollicular (A), infracollicular (B), and lateral mesencephalic sulcus (C) are suitable entries for the removal of tectal mesencephalic tumors approached by the infratentorial-supracerebellar route. The median sulcus above the facial colliculus (D), suprafacial (E), intrafacial (F), and area acustica (G) provides safe entry for dorsal pontine tumors approached through the floor of the fourth ventricle. Posterior median fissure below the obex (H), posterior intermediate sulcus (I), and posterior lateral sulcus (J) are the recommended longitudinal myelotomies for approaching medullary and cervicomedullary junction tumors.

Интраоперационная морфометрия СМ, определение функционально-значимых зон и маркировка безопасных зон, необходимых для манипуляции осуществляется с учетом анатомически мало вариабельных и инвариантно воспринимаемых структур. Согласно литературным данным и нашими наблюдениями, этим участком является задняя средняя линия дна ромбовидной ямки, средняя точка задней стенки водопровода мозга, бугорок лицевого нерва, зона «Рафе» и «Обех».

Относительно этих структур и проводится морфологическая идентификация функциональных зон дна ромбовидной ямки. В условиях деформации СМ бластоматозным процессом эти ориентиры сложно идентифицировать и появляется необходимость использования методики расчета, предложенной Voguski с соавт., при котором в качестве точек отсчета принимается средняя точка нижнего края передней стенки водопровода мозга, «Обех», коленчатые тела [24] (рис.10).

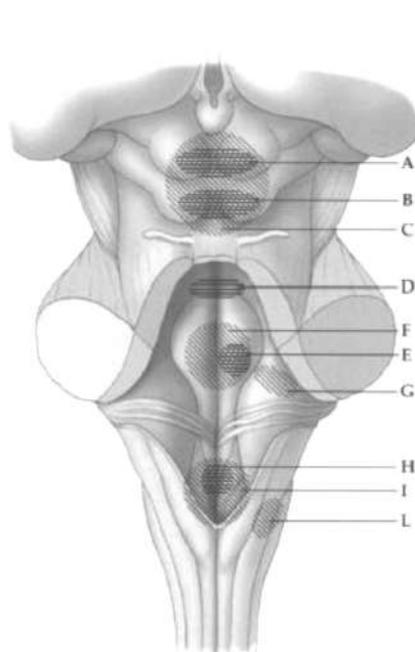
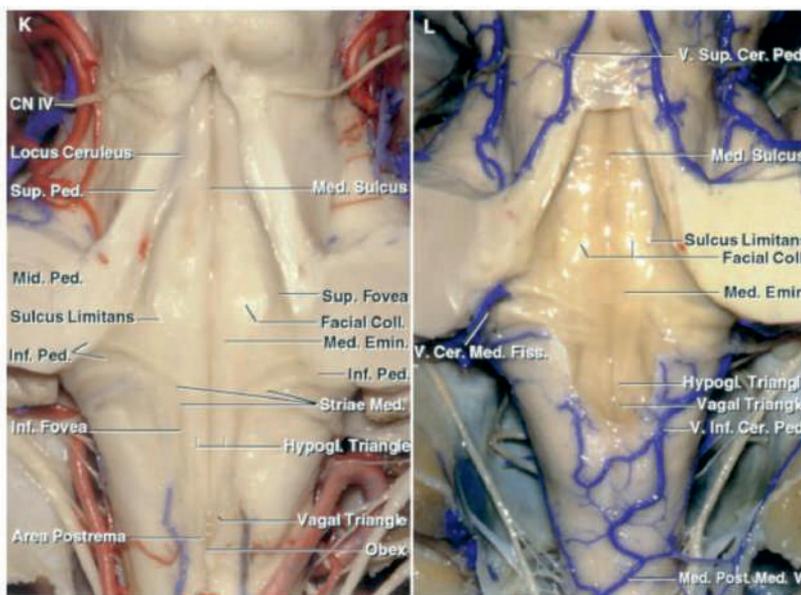


Fig 6. Outline of the dangerous areas for entering the dorsal brain stem. Superior colliculus (associated with visual and oculomotor disorders) (A), inferior colliculus (auditory disturbances) (B), corpora quadrigemina (C) (as in A plus B), medial longitudinal fascicles (internuclear ophthalmoplegia) (D), facial colliculus (facial palsy and internuclear ophthalmoplegia) (E), facial colliculus (immobile eyes and bilateral facial palsy) (F), facial nerve (facial palsy) (G), hypoglossal and vagus nuclei (dysphagia) (H), calamus scriptorius (dysphagia and cardiorespiratory disturbances) (I), and gracilis and cuneate tubercles (ataxia) (J). (Modified from Bricolo and Turazzi,⁴ reprinted with permission from Springer-Verlag.)



Cerebellum and Fourth Ventricle

Albert L. Rhoton, Jr., M.D.

Department of Neurological Surgery, University of Florida, Gainesville, Florida

Рисунок 10 - Идентификация безопасных зон ствола мозга

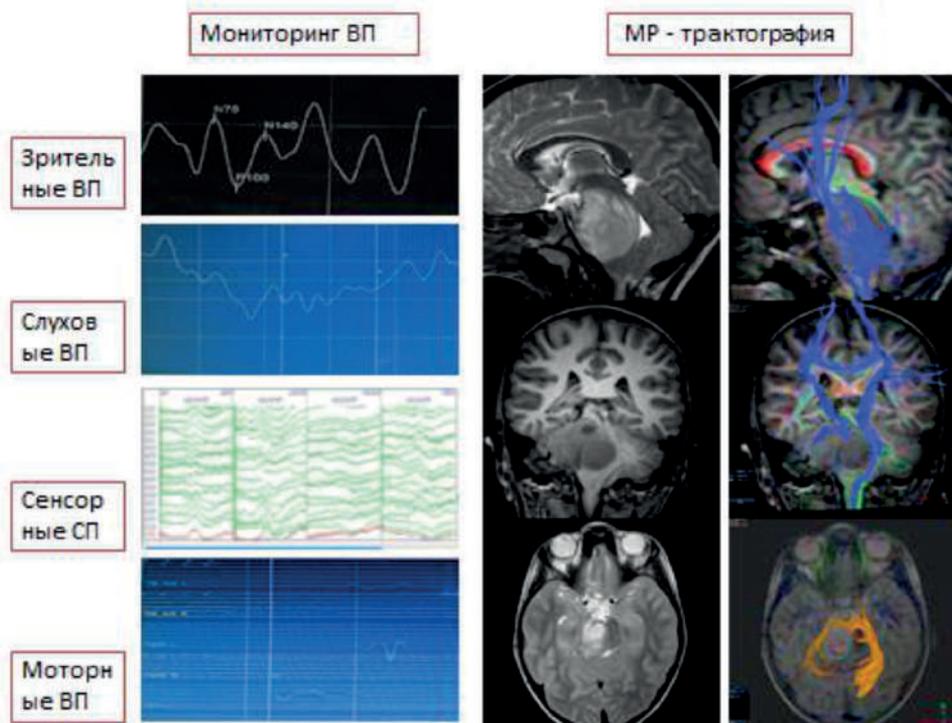


Рисунок 11 - Нейровизуализационные и нейрофизиологические исследования. MP - трактография

При уточнении локализации ядер информативными оказались данные интраоперационного

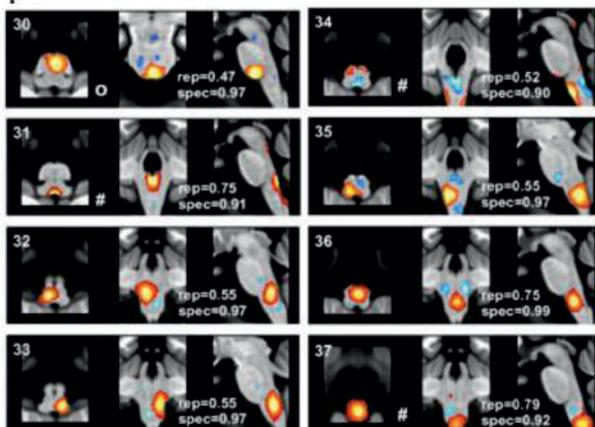
электростимуляционного картирования двигательных ядер - IV, VI, VII, IX, XI, XII нервов (рис. 12).

Электростимуляционное картирование



CN	"motor" goal
V	m. masseter
VII	m. orbicularis oculi m. orbicularis oris
IX, X, XI (nucl. ambiguus)	Muscles of larynx
XI	m. trapezius

фМРТ



Advances in functional magnetic resonance imaging of the human brainstem.
Florian Beissner. *NeuroImage* 86 (2014) 91–98

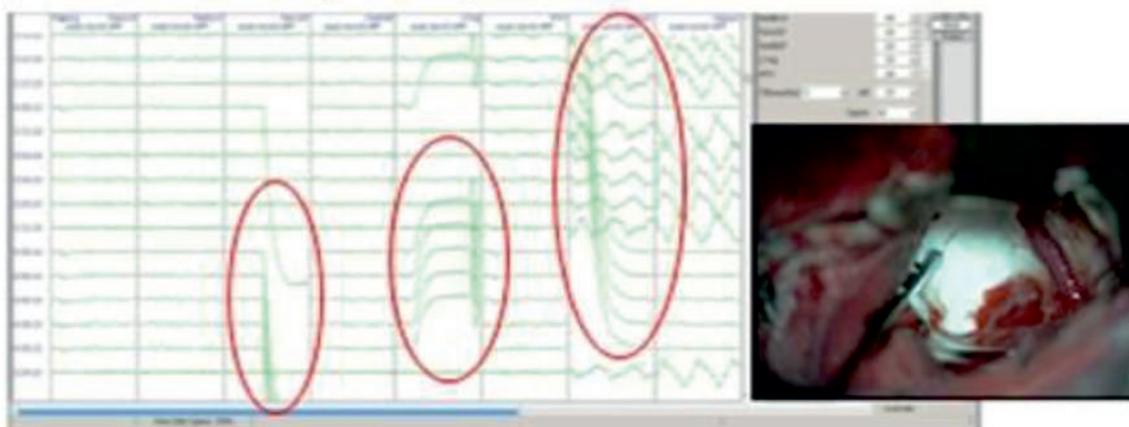


Рисунок 12 – Интраоперационные нейрофункциональные методы исследования

Интраоперационная МРТ, НСГ и особенно метаболическая навигация (5 ALA – флуоресцентная микроскопия) позволяют контролировать границы опухоли, следовательно и функционально – важных и витально-значимых структур СМ (рис. 13)



Рисунок 13 – Интраоперационная идентификация опухоли (метаболическая, УЗИ – диагностика, МРТ)

Полученные данные позволяют подтвердить представление о локализации безопасных зон задней поверхности СМ, за исключением структур субфасциального треугольника. Манипуляции в этой зоне и в нижних отделах задней центральной борозды сопровождались развитием витальных нарушений или неврологических выпадений. Этот феномен важен и требует дальнейшего изучения функционального значения этих отделов. На поздних этапах исследования мы избегали манипуляции в данных участках СМ.

Другая проблема - определение алгоритмов манипуляции и установления структурно-функционального сопряжения, когда имеет место поражение более одной зоны СМ. Используемая нами методика, при которой доминантой считались более важные структуры, не достаточно точная и требует дальнейшего уточнения и исследования. Раздельное рассмотрение этих феноменов может оказаться недостаточно корректным, так как на сегодняшний день отсутствуют алгоритмы исключения феномена взаимного отягощения и взаимного нивелирования проявлений сочетанных поражений этих зон. Эта проблема требует дальнейшего анализа в виду возможного теоретического и практического значения.

Одной из причин отсутствия значительных позитивных сдвигов в хирургическом лечении опухолей ствола мозга, когда речь идет о первично-стволовых и особенно об эндофитно-стволо-

вых новообразованиях, вероятно является все же недостаточная точность предложенных алгоритмов определения структурно-функциональной организации и идентификации безопасных зон. В частности, когда речь идет о патологическом процессе дна ромбовидной ямки. Очевидна актуальность продолжения исследований в этом направлении. В этом отношении, вероятнее всего, важным может оказаться разработка тестов позволяющих моделирование обратимых состояний повреждения целевых структур.

Другая причина неудач, возможно связана с тем, что гистобиологическая природа бластоматозного процесса (скорость роста, склонность к рецидивированию, потенциал роста и др.) определяют дальнейшее течение заболевания. Биология опухолей ствола мозга недостаточно исследованы, хотя имеются достаточно косвенных данных указывающих присутствия специфических аспектов этого вида бластоматозного поражения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая результаты исследований установлены некоторые уточнения об особенностях клинических проявлений опухолей ствола мозга, структурно функциональной организации и хирургической микроанатомии СМ в условиях бластоматозного роста, а также эффективности хирургического лечения и рациональной

тактики манипуляции, направленные на удаление стволовых и парастволовых опухолей мозга.

В частности:

- Неврологические последствия при поражении СМ опухолью могут быть разделены на три группы: витальные нарушения, проявляющиеся нарушением гемодинамики, дыхания, водно-солевого равновесия, нарушение ритма сердечной деятельности, бульбарным синдромом, расстройствами терморегуляции; функциональные расстройства: моторные, сенсорные дефициты, трофические расстройства; транзиторные нарушения незначительной выраженности и длительности.

- Изучение клинических проявлений повреждения СМ после удаления стволовых новообразований установило достоверную взаимосвязь между зоной повреждения и структуры послеоперационных осложнений, что позволяет разделить витально-значимые, функционально-значимые и функционально – малозначимые зоны СМ соответственно с характером возникающих послеоперационных осложнений.

- К витально-значимым зонам СМ относят: периакведуктальное серое вещество, область голубого пятна, треугольник блуждающего нерва, зона «Обех», треугольники подъязычного нерва. По-

вреждение этих зон приводит к высокому риску декомпенсации больных и глубокой инвалидизации. В связи с этим манипуляции в этих зонах СМ не рекомендовано.

- Функционально малозначимым зонам относятся: межколликкулярное пространство и латеральная борозда среднего мозга, супрафасциальный треугольник, задняя срединная борозда дна ромбовидной ямки и передняя срединная борозда моста и продолговатого мозга, задняя срединная борозда продолговатого мозга. Манипуляции в этих относительно безопасных зонах СМ направлено на удаление резидуальной опухолевой ткани или на формирование раневых коридоров к интравентрикулярным новообразованиям.

- Определение функционально-значимых зон СМ при помощи интраоперационной морфометрии, нейровизуализации (УЗИ, МРТ, метаболическое картирование), электрофизиологического картирования, стимуляции ядер, МВП, ССВП, АВП, ЗВП. Использование сведений о хирургической микроанатомии и структурно-функциональной организации ствола позволяет улучшить результаты хирургии бластоматозных процессов срединной локализации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базархандаева Т.Б., Ким А.В., Самочерных К.А., Хачатрян В.А. Хирургия опухолей среднего мозга у детей. Печатный Сб.тезисов VII Всероссийского съезда нейрохирургов, 02-06 июня 2015, Казань. – С.35-36.
2. Белоусова О.Б., Коновалов А.Н., Гаврюшин А.В., Голанов А.В., Окишев Д.Н., Сазонова О.Б., Хухлаева Е.А., Шишкина Л.В.. Кавернозные мальформации центральной нервной системы. М.: Антидор; 2014. - 256 с.
3. Берснев В.П., Хачатрян В.А., Маматханов М.Р., Мацко Д.Е. Хирургия опухолей третьего желудочка головного мозга у детей // СПб.: Изд-во ФГУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Росмедтехнологий», 2007.
4. Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И. Лечение опухолей пинеальной области. М.: Можайский полиграфический комбинат, 2004. - 280 с.
5. Хилько В.А., Скоромец А.А., Хачатрян В.А., Шулушова Н.В., Хилько Г.И. Опухоли ствола головного мозга// СПб.: Гиппократ, 2005.
6. Хилько В.А., Хачатрян В.А., Шулушова Н.В., Жабина Р.М. Комбинированное лечение опухолей ствола мозга// Вестник хирургии им.И.И. Грекова. - 2005. -N 4. - С. 11-1.
7. Шулушова Н.В., Хачатрян В.А., Скоромец А.А. О функциональной неоднородности структур дна ромбовидной ямки (клиническое исследование) // Нейрохирургия. - 2002. - №3. - С.26-30.
8. Bricolo A, Turazzi S, Cristofori L, Talacchi A. Direct surgery for brainstem tumours // Acta Neurochir (Wien) [Suppl]. – 1991. – 53. – P. 148-158.
9. Cavalheiro S., Madeira M., Braga F.M. Pediatric brain stem tumors; surgical trial 8th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology Roma, Italia, 1998. – p. 216.
10. Epstein F., McCleary E.L. Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications // J Neurosurg. – 1986. – 64(1). – P. 11-15.
11. Хачатрян В.А. Ким А.В. Хирургия опухолей ствола мозга// Материалы всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», СПб. – 2005. – С. 319-320
12. Barkovich A.J., Krischer J., Kun L.E., Packer R., Zimmerman R.A., Freeman C.R., Wara W.M.,



- Albright L., Allen J.C., Hoffman H.J. Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging // *Pediatr Neurosurg.* – 1990. – 16. – P. 73–83.
13. Kyoshima K., Kobayashi S., Gibo H., Kuroyanagi T. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. Report of three cases // *J Neurosurg.* – 1993. – 78. – P. 987–993.
 14. Хачатрян В.А. Опухоли задней черепной ямки у детей в определении функционально-значимых зон ствола головного мозга и их прогностическое значение Поврежд. мозга (минималн. инвазивн. сп диагностики и лечения) V Межд.симп. 1999. - С. 172-175
 15. Хухлаева Е.А., Коновалов А. Н., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Гаврюшин А.В. Нейрорадиология и принципы классификации опухолей ствола головного мозга // *Журнал медицинская визуализация.* -2011. - №6. - с. 62-74.
 16. Bricolo A. Brainstem tumors, in Sindou M (ed): *Practical Handbook of Neurosurgery.* Vienna: Springer, 2009.
 17. Хачатрян В.А. Ким А.В., Дон О.А. Опухоли ствола мозга// *Материалы II Российского нейрохирургического форума «Нейроонкология», Екатеринбург, 23-26 октября 2013 г.* С.113-114.
 18. Baghai P., Vries J.K., Bechtel P.C.: Retromastoid approach for biopsy of brain stem tumors // *Neurosurgery.* – 1982. – 10. – P. 574–579.
 19. Cavalheiro S., Zyberg S., Coletta D.D. Jr., Amancio E.J., Ramin S.L., Silveira R.L., Araujo R.J.P., Braga F.M. Tumores da lamina quadrigemina na infância // *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia.* – 1995. – 14. – P. 192–195.
 20. Bailey P., Buchanan D.N., Bucy P.C: *Intracranial Tumors of Infancy and Childhood.* Chicago: University of Chicago Press, 1939.
 21. Katsuta T., Morioka T., Fujii K., Fukui M. Physiological localization of the facial colliculus during direct surgery on an intrinsic brain stem lesion // *Neurosurgery.* – 1993. – 32. – P. 861–863.
 22. Khachatryan V., Khilko V., Kim A. Brainstem in surgery for cerebral tumors. Abstracts of 41st annual meeting of the international society for pediatric neurosurgery, Mainz, Germany, Sept 29-Oct 3, 2013 // *Childs Nerv Syst.* – 2013. – Vol. 29. – P.1763.
 23. Шулешова Н.В., Хачатрян В.А. Диагностика и хирургическое лечение опухолей ствола головного мозга // *Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию нейрохирургического отделения Респ. клин. б-цы.: Махачкала, 1993.* - С. 259–261.
 24. Deshmukh V.R., Figueiredo E.G., Deshmukh P., Crawford N.R., Preul M.C., Spetzler R.F.: Quantification and comparison of telovelar and transvermian approaches to the fourth ventricle // *Neurosurgery.* – 2006. – 58. – P. ONS-202–207.
 25. Ono M., Ono M., Rhoton A.L. Jr., Barry M. Microsurgical anatomy of the region of the tentorial incisura // *J Neurosurg.* – 1984. – 60. – P. 365–399.
 26. Yagmurlu K., Rhoton A.L. Jr., Tanriover N., Bennett J.A. Three-dimensional microsurgical anatomy and the safe entry zones of the brainstem // *Neurosurgery.* – 2014. 10(Suppl 4). – P. 602–619, discussion P. 619–620.
 27. Khachatryan W., Kim A., Don O. Surgery of brainstem tumor in children // *10th Asian Congress of Neurological Surgeons, Astana – Kazakhstan, 9 - 12 September 2014. Abstract Book.* – p.5.
 28. Bogucki J., Giełcki J., Czernicki Z. The Anatomical Aspects of a Surgical Approach Through the Floor of the Fourth Ventricle // *Acta Neurochir (Wien).* – 1997. – 139. – P. 1014–1019.
 29. Kashiwagi S., Van Loveren H.R., Tew J.M., Wiol J.G., Weil S.M., Lukin R.A. Diagnosis and treatment of vascular brainstem malformations // *J Neurosurg.* – 1990. – 72. – P. 27–34.
 30. Konovalov A.N., Gorelyshev S.K., Khuhlaeva E.A. Surgical management of Brainstem and Hypothalamic tumors. In *Operative Neurosurgical Techniques.* Ed. Shmidek H.H., Roberts D.W., 2006. - P.821–856.

С.К. Акшулаков¹, Т.Б. Базархандаева², Н.О. Даллакян³, О.А. Дон², А.В. Ким², Э.Т. Назаралиева¹, Г.И. Оленбай¹, Ш.М. Сафин⁴, В.А. Хачатрян², В.А. Хилько⁵

¹ «Ұлттық нейрохирургия орталығы», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

² «В.А. Алмазов атындағы ҰМЗО» ФБММ, Санкт-Петербург қ., Ресей

³ «Сурб Аствацамайр» МО, балалар нейрохирургиясы бөлімшесі, Ереван қ., Армения

⁴ Г.Г. Куватов атындағы Республикалық нейрохирургиялық орталық, Уфа қ., Башқұрстан

⁵ С.М. Киров атындағы әскери-медициналық академия, нейрохирургия кафедрасы, Санкт-Петербург қ., Ресей

МИ БАҒАНЫ ІСІКТЕРІНІҢ ХИРУРГИЯСЫ

Кіріспе. Ми бағаны (МБ) 2-20% жағдайда бластоматоздық үрдіске қатысады. Ми бағанының маңайындағы өскіндерді алып тастау кезінде, әдетте, ми бағанының қандай да бір бөлігінде жұмыс жасау қажеттілігі туындайды. Ми бағанының және оның маңындағы ми ісіктерін алып тастау алгоритмін айқындау оларға қандай болжам жасалатындығымен байланысты, ал бұл өз кезегінде осы өскін шегіндегі қажетті аймақтың құрылымдық-функционалдық ерекшеліктерін анықтауды талап етеді. Бүгінгі таңда бластоматоздық үрдіспен зақымдалған немесе деформацияланған ми бағанына қатысты бұл мәселе айтарлықтай зерттелмеген.

Материалдар мен әдістер: Бұл мақалада А.Л. Поленов атындағы РНХИ клиникасында, Қазақстан Республикасының Ұлттық нейрохирургия орталығында және Башқұрстан Республикасының Республикалық нейрохирургиялық орталығында 1998 жылдан 2017 жылға дейін ми бағанының және баған аймағындағы ми ісігімен ем алған 766 науқастың зерттеу және хирургиялық ем нәтижелеріне жасалған ретроспективтік талдау ұсынылады.

Нәтижелері: Зерттеу нәтижесінде бластоматоздық өсу жағдайындағы МБ-ның құрылымдық-функционалдық ерекшеліктері және хирургиялық микроанатомиясы, ми бағаны ісіктерінің клиникалық көрінісінің ерекшеліктері туралы, сондай-ақ ми бағанының және баған аймағындағы ми ісігін алып тастауға бағытталған хирургиялық ем мен манипуляциялардың рационалды тәсілінің тиімділігі туралы кейбір анықтамалар алынды.

Қорытынды: Бастапқы бағандық, қайталама бағандық және баған маңындағы ми бағанының өскіндері бар науқастар тобы бағандық құрылымдар зақымдарының функционалдық көрінісін зерттеуді оңтайландыруға және дербестендіруге мүмкіндік береді, бұл ми бағанының құрылымдық-функционалдық ерекшеліктерін айқындауда маңызды нақтылық енгізуі мүмкін. Эндофитті ісіктерді экзофиттік, екіншілік бағандық және баған маңындағы өскіндерді алып тастаудың нәтижелерімен салыстырғанда, нәтижелердің үлкен айырмашылықтарға ие болғанын атап өткен жөн, бұл бағанішілік өскіндерге жарақат дәліздерін (entry zone) жүргізу кезіндегі аймақты таңдаудың маңыздылығын көрсетеді. «Қауіпсіз аймақтар» деген атауға ие бұл дәліздерді функционалды жағынан маңыздылығы төмен аймақтармен теңестіруге болады. Оларды сондай-ақ бластоматоздық тіндердің қалдықтарын цито-редукцияға бағытталған манипуляцияларға жол беруге болатын МБ аймақтары ретінде қарастыруға болады.

Негізгі сөздер: ми бағанының ісігі, хирургия, асқынулар, құрылымдық-функционалдық ерекшелік, хирургиялық микроанатомия.

S.K. Akshulakov¹, T.B. Bazarkhandayeva², N.O. Dallakyan³, O.A. Don², A.V. Kim², E.T. Nazaraliyeva¹, G.I. Olenbai¹, Sh.M. Safin⁴, V.A. Khachatryan², V.A. Hilko⁵

¹ JSC «National Center for Neurosurgery», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

² FBSU «V.A. Almazov Scientific Research Center», St. Petersburg, Russian Federation

³ MC «Surb Astvatsamayr», Department of Pediatric Neurosurgery, Yerevan, Republic of Armenia

⁴ G.G. Kuvatov Republican Neurosurgical Center, Ufa, Republic of Bashkortostan

⁵ S.M. Kirov Military Medical Academy, Department of Neurosurgery, St. Petersburg, Russian Federation

BRAIN STEM TUMOR SURGERY

Summary: The brain stem (BS) is involved in the blastomatous process in 2-20% of cases. When removing near stem neoplasms, as a rule, there is a need to manipulate on certain departments of the BS. The determination of algorithms for the removal of stem and parastem brain tumors implies the establishment of their prognosis, which in turn requires the determination of the structural and functional organization of the zone of interest within this formation. To date, this issue has not been sufficiently studied regarding the brain stem that has been affected or deformed by the blastomatous process.

Materials and methods: This article presents a retrospective analysis of the results of the study and surgical treatment of 766 patients with stem and parabolic tumors of the brain in the clinics of the Russian State Scientific Research Institute of Medicine. prof. A.L. Polenova, National Neurosurgical Center of the Republic of Kazakhstan, Republican Neurosurgical Center of the Republic of Bashkortostan from 1998 to 2017.

Results: As a result of the studies, some refinements were established about the features of the clinical manifestations of brain stem tumors, the structurally functional organization and surgical microanatomy of the BS under conditions of blastomatous growth, as well as the effectiveness of surgical treatment and rational tactics of manipulation aimed at removing stem and parastem brain tumors.

Conclusions: A group of patients with the presence of primary stem, secondary stem and para stem neoplasms of the brain stem allows us to optimize and personalize studies of the functional manifestations of damage to stem structures, which may be important for clarifying the structural and functional organization of BS. It should be noted that the result of treatment was significantly different when endophytic tumors were compared with the outcomes of resection of exophytic, secondary stem, and parastem neoplasms of the brain, which indicates the importance of choosing the entry zone for entry wound neoplasms. These corridors, also called "safe zones", can apparently be identified with functionally insignificant zones. They can also be considered as sections of the BS, where manipulation aimed at the cyto reduction of the remnants of blastomatous tissue is justified.

Keywords: brain stem tumor, surgery, complications, structural and functional organization, surgical microanatomy.

УДК: 616.711.6/7-08-053.9

А.А. Калинин (к.м.н.)^{1,2}, В.В. Шепелев (к.м.н.)¹, Ю.Я. Пестряков (к.м.н.)¹

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»,
г. Иркутск, Российская Федерация

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД»,
г. Иркутск, Российская Федерация

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОЙ И ОТКРЫТОЙ МНОГОУРОВНЕВОЙ РИГИДНОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Цель: Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа результатов применения минимально-инвазивной и открытой многоуровневой ригидной стабилизации у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы: Исследованы результаты хирургического лечения 127 пациентов, которым выполнялся ригидный спондилодез на 2 позвоночно-двигательных сегментах: с открытой транспедикулярной фиксацией из медианного доступа ($n=59$) и транскутанной установкой транспедикулярных винтовых систем из параспинального доступа ($n=68$). Изучались технические параметры вмешательств и специфичность послеоперационного периода, степень удовлетворенности пациента проведенной операцией, наличие неблагоприятных последствий и степень атрофии паравертебральной мускулатуры в отдаленном периоде. Минимальный катамнез наблюдения составил 12 мес, максимальный 58 мес, медиана – 24 мес для пациентов обеих групп.

Выводы: В результате установлено, что выполнение многоуровневых минимально-инвазивных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника является объективно менее травматичным по сравнению с традиционными и ассоциированы с меньшими рисками развития периоперационных осложнений.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника, декомпрессия, задняя ригидная стабилизация, трансфораминальный поясничный спондилодез, открытая транспедикулярная фиксация, минимально-инвазивные хирургические технологии, послеоперационная атрофия паравертебральных мышц.

Введение

В настоящее время декомпрессивно-стабилизирующие нейрохирургические вмешательства используются в большинстве случаев дегенеративных заболеваний позвоночника [1,2].

Традиционный межтеловой спондилодез и ригидная стабилизация, выполняемые из медианного доступа, ассоциированы со значимым ятрогенным повреждением мягких тканей, рубцовыми изменениями и формированием вторичного хронического болевого синдрома [3]. Кроме этого, такие вмешательства значительно изменяют биомеханику в оперированном отделе позвоночника и сопряжены с ускоренной дегенерацией смежных сегментов [1].

При исследовании состояния паравертебральной мускулатуры после дорзальных вертебрологических операций на основании результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ), установлено формирование жировой трансформации и атрофии мышечных волокон. В результате происходит повреждение многораздельной мышцы (*m. multifidus*), которая преимущественно обеспечивает стабильность позвоночника в сагиттальной плоскости [4,5]. Поверхностная локализация и иннервация исключительно медиальной ветвью дорзальной части ипсилатерального спинно-мозгового нерва, делают её наиболее уязвимой при заднем срединном подходе [6-8].



Для снижения инвазивности декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств широко внедрены парамедианные доступы, которые при использовании специализированных ретракторных систем потенциально способствуют предохранению от денервации многораздельной мышцы, снижению уровня локального болевого синдрома и ранней активизации пациентов [9,10].

В специализированной литературе имеются противоречивые данные о приоритетности минимально-инвазивных спинальных вмешательств перед открытыми по интраоперационным параметрам, количеству периоперационных осложнений и степени послеоперационного перерождения паравертебральных мышц [10-12], что явилось побудительным моментом для выполнения данного исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ результатов применения минимально-инвазивной и открытой многоуровневой ригидной стабилизации у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы

Осуществлено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование результатов лечения 127 пациентов, оперированных в центре Нейрохирургии НУЗ Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД». Минимальный катамнез наблюдения составил 12 мес, максимальный 58 мес, медиана – 24 мес для пациентов обеих групп.

Критерии включения: симптоматичный дегенеративный спондилез или спондилолистез (I и II ст.) со стенозом позвоночного канала; многоуровневые дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника (2 смежных позвоночно-двигательных сегмента); контралатеральное расположение патологического процесса.

Критерии исключения: ранее выполненные хирургические вмешательства на поясничном отделе позвоночника, односегментарное дегенеративное заболевание поясничного сегмента, односторонняя локализация компрессионного патологического субстрата, значимый остеопороз, сопутствующая патология в стадии декомпенсации, воспалительные или опухолевые заболевания, травматические повреждения позвоночника.

В зависимости от способа хирургического вмешательства выделено 2 группы пациентов: в первой (Open-TLIF, n=59) проводилась реконструкция позвоночного канала, дискэктомия и поэтапный

двухуровневый трансфораминальный межтеловой спондилодез, открытая транспедикулярная стабилизация из срединного доступа с двухсторонним скелетированием паравертебральных тканей и применением билатерального ранорасширителя (Россия). Во второй (MIS-TLIF, n=68) осуществлялась транскутанная постановка направляющих спиц, затем производился параспинальный доступ на расстоянии 2,5-3,0 см от средней линии с последовательной установкой тубулярного ретрактора (Insight, Швейцария) на смежных сегментах для реконструкции позвоночного канала, дискэктомии, трансфораминальной имплантацией межтеловых кейджей, симультанной транспедикулярной стабилизацией.

Операции проводились в положении пациента на животе с искусственной вентиляцией легких и внутривенным обезболиванием одной хирургической бригадой под флюороскопическим контролем С-дуги (Philips, Голландия). В обеих группах применяли трансфораминальные кейджи Capstone (Medtronic, США), Pezo-T (Ulrich Medical GmbH, Германия), T-pal (Synthes, Швейцария), для транспедикулярной стабилизации использовали системы Viper II (Synthes, Швейцария) и U-centum (Ulrich Medical GmbH, Германия).

Анализировались антропометрические параметры (возраст, пол, индекс массы тела), технические характеристики оперативных вмешательств (длительность операции, объем кровопотери, продолжительность интраоперационной флюороскопии), особенности послеоперационного периода (время активизации, длительность стационарного лечения), субъективная удовлетворенность пациента проведенной операцией по шкале Masgab в отдаленном послеоперационном периоде и наличие осложнений.

MPT исследование проводилось по T2 взвешенным изображениям по параметрам: матрица 384 × 288, TR (время повторения) – 4000, TE (время эхо) – 43, NEX (число возбуждений) – 1, толщина среза – 4 мм, FOV (поле зрения) – 30 × 30. В мануальном режиме производилось выделение m. multifidus по её анатомическим ориентирам на аксиальных MPT-граммах с помощью программного обеспечения DICOM Viewer.

Статистическая обработка результатов исследования произведена на персональном компьютере с использованием прикладных программ обработки данных баз Microsoft Excel и Statistica-8. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непара-

метрической статистики, в качестве нижней границы достоверности принят уровень $p < 0,05$. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде Me (25;75).

Результаты

Общие сведения о пациентах исследуемых групп по антропометрическим данным, гендер-

ным параметрам и информации об оперированных сегментах представлены в таблице 1. При анализе установлено, что анализируемые группы по вышеперечисленным характеристикам были сопоставимыми.

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ О ПАЦИЕНТАХ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Критерии	Группа I (n=59)	Группа II (n=68)	p
Возраст (лет), Me (25; 75)	43 (35;56)	45 (34;57)	0,35
Пол [(муж/ жен), % муж]	39/20 (66,1)	47/21 (69,1)	0,23
ИМТ (кг/м ²)	25,7 (23,9;27,1)	25,3 (23,5;27,4)	0,78
Предоперационный диагноз (n, %)			0,52
Спондилолизный спондилолистез	8 (13,6)	10 (14,7)	
Дегенеративный спондилолистез	19 (32,2)	21 (30,9)	
Грыжи межпозвонковых дисков со стенозом позвоночного канала	15 (25,4)	19 (27,9)	
Стеноз позвоночного канала с сегментарной нестабильностью	17 (28,8)	18 (26,5)	
Локализация оперированных сегментов (n, %)			0,69
L _{III} -L _{IV} -L _V	18 (30,5)	19 (27,9)	
L _{IV} -L _V -S _I	29 (49,2)	36 (52,9)	
L _{IV} -L _V -L _{VI}	10 (16,9)	9 (13,3)	
L _V -L _{VI} -S _I	2 (3,4)	4 (5,9)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; p – уровень статистической значимости

Основные технические характеристики оперативных вмешательств и данные об особенностях послеоперационного периода отражены в таблице 2. Установлено, что все анализируемые пара-

метры были значимо меньше в группе MIS-TLIF ($p > 0,05$). За исключением показателя интраоперационной флюороскопии, который был сопоставим ($p = 0,06$).

Таблица 2

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Критерии	Группа I (n=59)	Группа II (n=68)	p
Время операции (мин), Me (25; 75)	194 (175;342)	170 (155;230)	0,003
Объём кровопотери (мл), Me (25; 75)	390 (320;510)	95 (75;150)	<0,001
Длительность рентгеновского излучения (сек), Me (25; 75)	46 (39;58)	57 (44;70)	0,06
Время активизации (сут), Me (25; 75)	2 (2;3)	1 (1;2)	0,02
Сроки госпитализации (сут), Me (25; 75)	12 (10;13)	9 (9;10)	0,03

Примечание: p – уровень статистической значимости



При анализе не зарегистрировано осложнений, связанных с непосредственной установкой стабилизирующих конструкций в обеих группах. Установлено меньшее их число в MIS-TLIF ($p=0,004$).

В группе I отмечено 17 (28,8%) осложнений: в 2 случаях наблюдалось ятрогенное повреждение твердой мозговой оболочки дурального мешка (выполнялось микрохирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки); в 4 — зарегистрирована инфекция мягких тканей в связи с инфицированием межмышечной гематомы (осуществлялось дренирование послеоперационной раны и локальное использование антибактериальных препаратов); в 3 — диагностирована симптоматичная дегенерация смежного сегмента (проводилось продление стабилизирующей конструкции); в 3 — выявлен псевдоартроз в одном из стабилизируемых сегментах (выполнялись ревизионные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства); в 5 — верифицирован клинически значимый эпидуральный фиброз с выраженной некомпрессионной неврологической симптоматикой (использовались методы консервативного лечения, включающие физиотерапевтические методики, лечебные блокады и лазерные пункционные способы лечения).

Во II группе верифицировано 5 (7,3%) осложнений: у 2 пациентов произошла интраопераци-

онная дуротомия (производилось микрохирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки); у 1 — верифицирована симптоматичная дегенерация смежного сегмента (осуществлялось продление стабилизирующей конструкции); у 2 — диагностирован псевдоартроз в одном из стабилизируемых сегментах (проводились ревизионные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства).

При изучении МРТ поясничного отдела позвоночника до операции и в отдаленном послеоперационном периоде установлена значительная выраженность атрофии многораздельной мышцы в I группе исследования в среднем с 6,9 (5,1;7,3) до 3,0 (1,9;3,4) — 56,5%, по сравнению со II группой с 7,1 (6,4;7,6) до 6,6 (6,1;6,9) — 7,04 % ($p=0,0007$).

При изучении результатов субъективной удовлетворенности операцией по шкале Masrab в группе Open-TLIF зарегистрированы отличные и хорошие результаты 8 (13,5%) и 19 (32,2%) соответственно, в группе MIS-TLIF пациенты отметили в 46 (67,6%) и 15 (22,1%) случаях, неудовлетворительных результатов не отмечено.

Клинический пример использования двухуровневого трансфораминального межтелового спондилодеза и открытой транспедикулярной фиксации из срединного доступа представлен на рисунке 1.

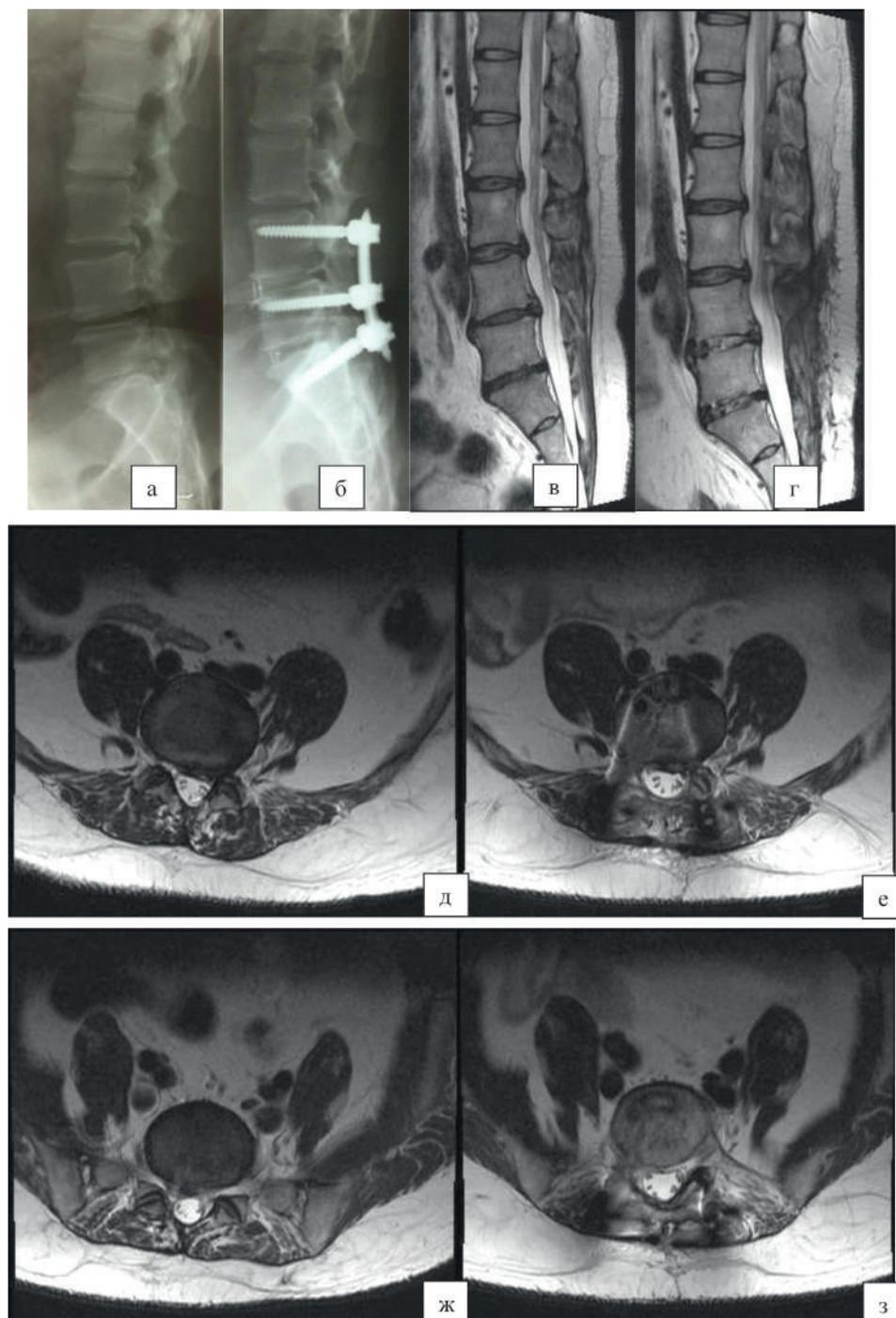


Рисунок 1 – Пациент С., 52 лет. Дегенеративное заболевания поясничного отдела позвоночника в сегментах $L_{IV}-L_V$, L_V-S_I : а – дооперационная поясничная спондилография в боковой проекции; б – послеоперационная поясничная спондилография в боковой проекции; в – сагиттальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника до операции; г – сагиттальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника после операции; д – аксиальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника на уровне $L_{IV}-L_V$ до операции: левосторонняя грыжа МПД со стенозированием позвоночного канала, S многораздельной мышцы справа=6,99 $см^2$, слева=6,3 $см^2$; е – аксиальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника на уровне $L_{IV}-L_V$ после операции: S многораздельной мышцы справа=3,55 $см^2$, слева=4,78 $см^2$, атрофия справа 49 %, слева – 24 %; ж – аксиальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника на уровне L_V-S_I до операции: правосторонняя грыжа МПД со стенозированием позвоночного канала, S многораздельной мышцы справа=4,83 $см^2$, слева=5,39 $см^2$; з – аксиальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника на уровне L_V-S_I после операции: S многораздельной мышцы справа=2,98 $см^2$, слева=2,51 $см^2$, атрофия справа 38 %, слева – 53 %

Клинический пример использования двухуровневого контрлатерального трансфораминального межтелового спондилодеза и транскutánной

транспедикулярной фиксации из параспинального доступа представлен на рисунке 2

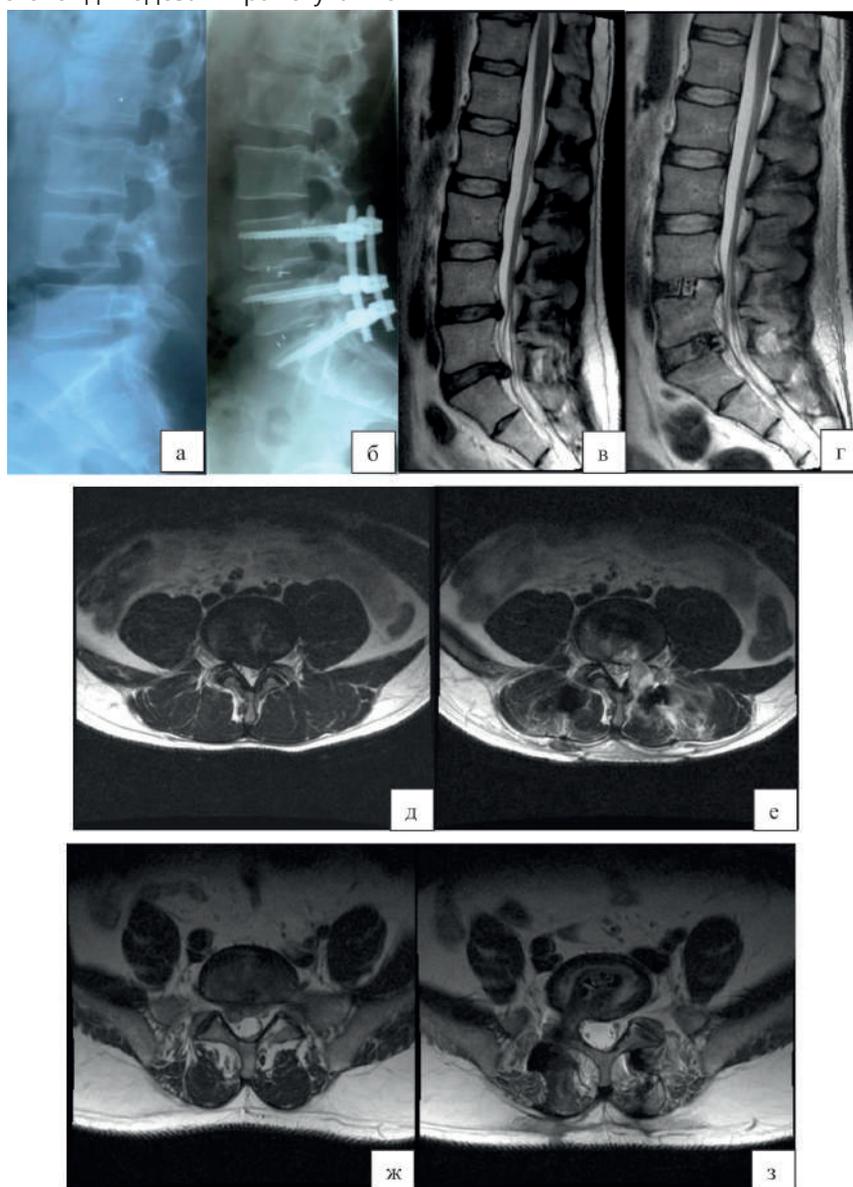


Рисунок 2 – Пациент П., 45 лет. Дегенеративное заболевания поясничного отдела позвоночника в сегментах L_{IV} - L_V , L_V - S_1 : а – дооперационная поясничная спондилография в боковой проекции; б – послеоперационная поясничная спондилография в боковой проекции; в – сагиттальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника до операции; г – сагиттальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника после операции; д – аксиальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника на уровне L_{IV} - L_V до операции: левосторонняя грыжа МПД со стенозированием позвоночного канала, S многораздельной мышцы справа=10,93 см², слева=11,64 см²; е – аксиальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника на уровне L_V - L_V после операции: S многораздельной мышцы справа=10,66 см², слева=9,96 см², атрофия справа 2,5 %, слева – 14,4 %; ж – аксиальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника на уровне L_V - S_1 до операции: правосторонняя грыжа МПД со стенозированием позвоночного канала, S многораздельной мышцы справа=10,86 см², слева=10,08 см²; з – аксиальная МРТ-грамма поясничного отдела позвоночника на уровне L_V - S_1 после операции: S многораздельной мышцы справа=9,24 см², слева=9,16 см², атрофия справа 14,9 %, слева – 9,1 %

Обсуждение

Минимально-инвазивные хирургические технологии разработаны для снижения ятрогенного

повреждения паравертебральной мускулатуры при сохранении возможности эффективной декомпрессии и стабилизации, характерные откры-

тому вмешательству [13,14]. Это способствовало сокращению показателей интраоперационной кровопотери и длительности операции, а также обеспечило возможность быстрой вертикализации пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Кроме этого, отсутствие скелетирования параспинальных мышц благоприятно влияет на сохранение их биомеханической функции за счет меньшей атрофии и ишемического некроза [15,16]. Это способствует правильному распределению осевой нагрузки на смежные позвоночно-двигательные сегменты и предотвращению в них дегенеративных изменений [17,18].

Так установлено, что продолжительная компрессия многораздельной мышцы ранорасширителем сопряжена со значимым её перерождением более чем в 60 % случаев, что в 2 раза больше по сравнению с минимально-инвазивными декомпрессивно-стабилизирующими вмешательствами [19,20].

Установлено, что снижение хирургической агрессии при выполнении вертебрологических операций сопровождается меньшим уровнем болевого синдрома и лучшим уровнем функционального состояния в катамнезе [21,22]. При этом прямой корреляции между отдаленными клиническими параметрами и выраженностью атрофических изменений в паравертебральных мышцах после операции достоверно не выявлено [23,24].

Использование парамедианного доступа и чрескожные хирургические манипуляции, в отличие от открытого вмешательства, обеспечивают сохранение иннервации многораздельной мышцы и предотвращают её атрофию [26]. В связи с чем использование тубулярных ретракторных

систем и специализированного инструментария, не смотря на существенную трудоемкость процесса, ограничение хирургического поля и длительную кривую обучения, является оправданным и актуальным [27-29].

Тем не менее вопрос взаимосвязи степени изменений паравертебральной мускулатуры в зависимости от вида хирургического вмешательства остается открытым. Некоторые авторы указывают на преимущества минимально-инвазивных технологий [30], другие на сопоставимость уровня атрофии многораздельной мышцы [31]. По некоторым данным [32] влияние на трансформацию мышечной ткани с развитием неблагоприятного клинического исхода оказывают изначальная выраженность жировой дегенерации мышечной ткани и сам ригидный спондилодез.

В проведенном исследовании установлено, что выполнение многоуровневого MIS-TLIF является менее травматичным и безопасным, а также позволяет достичь меньшей атрофии многораздельной мышцы в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с методикой Open-TLIF.

Заключение.

Выполнение многоуровневого минимально-инвазивного трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника является объективно менее травматичным по сравнению с традиционными декомпрессивно-стабилизирующими вмешательствами из медианного доступа и ассоциированы с меньшими рисками развития периоперационных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бывальцев В.А. Метаанализ проспективных когортных исследований, сравнивающих результаты использования минимально-инвазивного и открытого трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза в хирургическом лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, И.А. Степанов, М.А. Алиев, В.В. Шепелев, Ю.Я. Пестряков // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 111-119.
2. Kim K.T. The quantitative analysis of tissue injury markers after mini-open lumbar fusion / K.T. Kim, S.H. Lee, K.S. Suk, S.C. Bae // Spine. – 2006. – Vol. 31. – P. 712-716.
3. Tandon R. Clinical Correlation between Muscle Damage and Oswestry Disability Index Score after Open Lumbar Surgery: Does Open Surgery Reduces Functional Ability? / R. Tandon, V. Kiyawat, N. Kumar // Asian Spine J. – 2018. – Vol. 12. – № 3. – P. 518-523.
4. Motosuneya T. Postoperative change of the cross-sectional area of back musculature after 5 surgical procedures as assessed by magnetic resonance imaging / T. Motosuneya, T. Asazuma, T. Tsuji, H. Watanabe, Y. Nakayama, K. Nemoto //



- J Spinal Disord Tech. – 2006. – Vol. 19. – P. 318-322.
5. Бывальцев В.А. Возможности применения минимально инвазивных дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – № 5. – С. 69-80.
 6. Fan S. Multifidus muscle changes and clinical effects of onelevel posterior lumbar interbody fusion: minimally invasive procedure versus conventional open approach / S. Fan, Z. Hu, F. Zhao, X. Zhao, Y. Huang, X. Fang // Eur Spine J. – 2010. – Vol. 19. – P. 316-324.
 7. Ward S.R. Architectural analysis and intraoperative measurements demonstrate the unique design of the multifidus muscle for lumbar spine stability / S.R. Ward, C.W. Kim, C.M. Eng, L.J. Gottschalk, A. Tomiya, S.R. Garfin, R.L. Lieber // J Bone Joint Surg Am. – 2009. – Vol. 91. – № 1. – P. 176-185.
 8. Vialle R. Anatomical study of the paraspinal approach to the lumbar spine / R. Vialle, C. Court, N. Khouri, E. Olivier, L. Miladi, J.L. Tassin, T. Defives, J. Dubousset // Eur Spine J. – 2005. – Vol. 14. – P. 366-371.
 9. Zotti M.G.T. Does pre-operative magnetic resonance imaging of the lumbar multifidus muscle predict clinical outcomes following lumbar spinal decompression for symptomatic spinal stenosis? / M.G.T. Zotti, F.V. Boas, T. Clifton, M. Piche, W.W. Yoon, B.J.C. Freeman // Eur Spine J. – 2017. – Vol. 26. – № 10. – P. 2589-2597.
 10. Kim K. Comparison of the effect of 3 different approaches to the lumbar spinal canal on postoperative paraspinal muscle damage / K. Kim, T. Isu, A. Sugawara, R. Matsumoto, M. Isobe // Surg Neurol. – 2008. – Vol. 69. – P. 109-113.
 11. Suwa H. Postoperative changes in paraspinal muscle thickness after various lumbar back surgery procedures / H. Suwa, J. Hanakita, N. Ohshita, K. Gotoh, N. Matsuoka, A. Morizane // Neurol Med Chir. – 2000. – Vol. 40. – P. 151-154.
 12. Remes V. Long-term outcome after posterolateral, anterior, and circumferential fusion for high-grade isthmic spondylolisthesis in children and adolescents: magnetic resonance imaging findings after average of 17-year follow-up / V. Remes, T. Lamberg, P. Tervahartiala, I. Helenius, D. Schlenzka, T. Yrjönen, K. Osterman, S. Seitsalo, M. Poussa // Spine. – 2006. – Vol. 31. – № 21. – P. 2491-2499.
 13. Бывальцев В.А. Оптимизация хирургической помощи и анестезиологического пособия при лечении многоуровневых дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, В.Ю. Голобородько // Вестник РАМН. – 2018. – Т. 73. – № 6. – С. 401-410.
 14. Belykh E. Facet Joint Fixation and Anterior, Direct Lateral, and Transforaminal Lumbar Interbody Fusions for Treatment of Degenerative Lumbar Disc Diseases: Retrospective Cohort Study of a New Minimally Invasive Technique / E. Belykh, A.A. Kalinin, N.L. Martirosyan, T. Kerimbayev, N. Theodore, M.C. Preul, V.A. Byvaltsev // World Neurosurg. – 2018. – Vol. 114. – P. e959-e968.
 15. Xie Q. Minimally invasive versus open Transforaminal lumbar Interbody fusion in obese patients: a meta-analysis / Q. Xie, J. Zhang, F. Lu, H. Wu, Z. Chen, F. Jian // BMC Musculoskelet Disord. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 15.
 16. Бывальцев В.А. Мультицентровой анализ результатов применения прямого бокового межтелового спондилодеза (DLIF) и транскутанной транспедикулярной фиксации у пациентов с дегенеративными заболеваниями межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, С.К. Акшулаков, А.Е. Кривошеин, Т.Т. Керимбаев, И.А. Степанов // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 2. – С. 152-461.
 17. Yoo J.S. Paraspinal muscle changes of unilateral multilevel minimally invasive transforaminal interbody fusion / J.S. Yoo, S.H. Min, S.H. Yoon, C.H. Hwang // J Orthop Surg Res. – 2014. – Vol. 9. – P. 130.
 18. Zhu H.F. Prospective Study of Long-term Effect between Multifidus Muscle Bundle and Conventional Open Approach in One-level Posterior Lumbar Interbody Fusion / H.F. Zhu, G.L. Wang, Z.J. Zhou, S.W. Fan // Orthop Surg. – 2018. – Vol. 10. – № 4. – P. 296-305.
 19. Fan S.W. A correlate understanding about the prevention of para-spinal muscles injury during posterior lumbar surgery / S.W. Fan, Z.J. Hu, X.Q. Fang // Chin J Orthop. – 2011. – Vol. 31. – P. 400-407.
 20. Mukai Y. Intramuscular pressure of the multifidus muscle and low-back pain after posterior lumbar interbody fusion: comparison of mini-open and conventional approaches / Y. Mukai, S. Takenaka,

- N. Hosono, T. Miwa, T. Fuji // *J Neurosurg Spine*. – 2013. – Vol. 19. – № 6. – P. 651-657.
21. Бывальцев В.А. Анализ результатов эффективности дексмететомидина при лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника минимально-инвазивными пункционными методиками у пациентов пожилого возраста / В.А. Бывальцев, В.Ю. Голобородько, А.А. Калинин, А.К. Оконешникова, М.В. Стрелков // *Успехи геронтологии*. – 2018. – Т. 31. – № 3. – С. 408-415.
22. Бывальцев В.А. Сравнительный анализ клинической эффективности минимально инвазивных хирургических методик при лечении пациентов с диско-радикулярным конфликтом поясничного отдела позвоночника / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, А.В. Егоров, А.К. Оконешникова // *Эндоскопическая хирургия*. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 35-42.
23. Ntoukas V. Minimally invasive approach versus traditional open approach for one level posterior lumbar interbody fusion / V. Ntoukas, A. Muller // *Minim Invasive Neurosurg*. – 2010. – Vol. 53. – № 1. – P. 21-24.
24. Putzier M. Minimally invasive TLIF leads to increased muscle sparing of the multifidus muscle but not the longissimus muscle compared with conventional PLIF-a prospective randomized clinical trial / M. Putzier, T. Hartwig, E.K. Hoff, F. Streitparth, P. Strube // *Spine J*. – 2016. – Vol. 16. – № 7. – P. 811-819.
25. Hung C.W. Comparison of multifidus muscle atrophy after posterior lumbar interbody fusion with conventional and cortical bone trajectory / C.W. Hung, M.F. Wu, R.T. Hong, M.J. Weng, G.F. Yu, C.H. Kao // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2016. – Vol. 145. – P. 41-45.
26. Datta G. Pain and disability after lumbar laminectomy: is there relationship to muscle retraction? / G. Datta, K.K. Gnanalingham, D. Peterson, N. Mendoza, K. O'Neill, J. Van Dellen, A. McGregor, S.P. Hughes // *J Neurosurg*. – 2004. – Vol. 54. – P. 1413-1419.
27. Foley K.T. Percutaneous pedicle screw fixation of the lumbar spine / K.T. Foley, S.K. Gupta, J.R. Justis, M.C. Sherman // *J Neurosurg Focus*. – 2001. – Vol. 10. – № 4. – P. E10.
28. Guiot B.H. A minimally invasive technique for decompression of the lumbar spine / B.H. Guiot, L.T. Khoo, R.G. Fessler // *Spine*. – 2002. – Vol. 27. – № 4. – P. 432-438.
29. Бывальцев В.А. Использование минимально-инвазивных методик ригидной стабилизации поясничного отдела позвоночника у работников ОАО «РЖД» / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2018. – № 1. – С. 39-43.
30. Li Y.B. The Long-term Clinical Effect of Minimal-Invasive TLIF Technique in 1-Segment Lumbar Disease / Li Y.B., Wang X.D., Yan H.W., Hao D.J., Liu Z.H. // *Clin Spine Surg*. – 2017. – Vol. 30. – № 6. – P. E713-E719.
31. Min S.H. The quantitative analysis of back muscle degeneration after posterior lumbar fusion: comparison of minimally invasive and conventional open surgery / S.H. Min, M.H. Kim, J.B. Seo, J.Y. Lee, D.H. Lee // *Asian Spine J*. – 2009. – Vol. 3. – P. 89-95.
32. Kim Y.E. Does stabilization of the degenerative lumbar spine itself produce multifidus atrophy? / Y.E. Kim, H.W. Choi // *Med Eng Phys*. – 2017. – Vol. 49. – P. 63-70.
33. Бывальцев В.А. Возможности и преимущества минимально-инвазивных дорзальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств при лечении дегенеративного спондилолистеза у пациентов старшей возрастной группы / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, В.Ю. Голобородько, В.В. Шепелев, Ю.Я. Пестряков // *Успехи геронтологии*. – 2019. – Т. 32. – № 1-2. – С. 189-197.
34. Бывальцев В.А. Сравнение результатов и экономической эффективности минимально инвазивного и открытого трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза: метаанализ проспективных когортных исследований / В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, В.В. Шепелев // *Вестник РАМН*. – 2019. – Т. 74. – № 2. – С. 125-135.

А.А. Калинин (м.ф.к.)^{1,2}, В.В. Шепелев (м.ф.к.)¹, Ю.Я. Пестряков (м.ф.к.)¹

¹Иркутск мемлекеттік медицина университеті, Иркутск қ., Ресей Федерациясы

² Жолдағы клиникалық аурухана Иркутск-жолаушы, Иркутск қ., Ресей Федерациясы

БЕЛ ОМЫРТҚАНЫҢ ДЕГЕНЕРАТИВТІ АУРУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДА МИНИМАЛДЫ ИНВАЗИВТІ ЖӘНЕ АШЫҚ КӨП ДЕҢГЕЙЛІ ҚАТАҢ ТҰРАҚТАНДЫРУДЫҢ НӘТИЖЕЛЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

Мақсаты: Зерттеудің мақсаты омыртқаның дегенеративті аурулары бар науқастарда минималды инвазивті және ашық көп деңгейлі қатаң тұрақтандырудың нәтижелерін салыстырмалы талдауды жүргізу болды.

Материалдар мен әдістер: 2 омыртқалы-қозғалыс сегментке қатаң спондилодез жасалған 127 науқастың хирургиялық емдеуінің нәтижелері зерттелді: оларға медианалық жолмен ашық транспедикулярлы бекіту (n = 59) және паражұлындық жолмен педикулярлық бұрандалы жүйелерді транскутантты орнату (n = 68) жасалған. Интервенциялардың техникалық параметрлері және операциядан кейінгі кезеңнің ерекшелігі, операцияға пациенттің қанағаттану дәрежесі, қолайсыз салдардың болуы, ұзақ уақыт кезеңінде паравертебральды бұлшықеттердің атрофиясының деңгейі зерттелді. Ең төменгі бақылау кезеңі 12 айды құрады, максимум 58 ай болды, екі топтағы науқастар үшін орташа көрсеткіш 24 ай болды.

Қорытынды: Нәтижесінде бел омыртқаның дегенеративті аурулары бар науқастарда көп деңгейлі минималды инвазивті декомпрессиялық-тұрақтандырушы интервенцияларды енгізудің дәстүрлі әдістерге қарағанда зақымдылығы әлдеқайда төмен және периоперациялық асқынулардың төменгі қатерімен байланысты болып табылады.

Негізгі сөздер: бел омыртқаның дегенеративті аурулары, декомпрессия, артқы жағынан ригидті тұрақтандыру, трансфораминальді бел омыртқа спондилодезі, ашық транспедикулярлы бекіту, минималды инвазиялық хирургиялық технологиялар, паравертебралдық бұлшықеттердің операциядан кейінгі атрофиясы.

A.A. Kalinin (Cand.Med.Sci.)^{1,2}, V.V. Shepelev (Cand.Med.Sci.)¹, Yu.Ya. Pestryakov (Cand.Med.Sci.)¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

² Railway Clinical Hospital on the station of Irkutsk-Passenger, Irkutsk, Russian Federation

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE USE OF MINIMALLY INVASIVE AND OPEN MULTI-LEVEL RIGID STABILIZATION IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISEASES OF THE LUMBAR SPINE

Objective: The purpose of the study was to conduct a comparative analysis of the results of the use of minimally invasive and open multi-level rigid stabilization in patients with degenerative diseases of the lumbar spine.

Materials and methods: The results of the surgical treatment of 127 patients who underwent rigid spinal fusion on 2 vertebral motor segments: with open transpedicular fixation from the median incision (n = 59) and transcutaneous installation of the pedicle screw systems from the paraspinal approach (n = 68). The technical parameters of the interventions and the specificity of the postoperative period, the degree of patient satisfaction with the operation, the presence of adverse effects and the degree of atrophy of the paravertebral muscles in the long-term period were studied. The minimum follow-up period was 12 months, the maximum was 58 months, and the median was 24 months for patients in both groups.

Summary: As a result, it was established that the implementation of multi-level minimally invasive decompressive-stabilizing interventions in patients with degenerative diseases of the lumbar spine is objectively less traumatic compared to traditional ones and is associated with lower risks of perioperative complications.

Keywords: degenerative diseases of the lumbar spine, decompression, posterior rigid stabilization, transforaminal lumbar spinal fusion, open transpedicular fixation, minimally invasive surgical techniques, postoperative atrophy of the paravertebral muscles.

УДК:616.832-007.43-0531:616-07:616-089

О.А. Усманханов, Т.М. Ахмедиев, Ж.А. Тухтамуродов
Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан
Республиканский научный центр нейрохирургии, г. Ташкент, Узбекистан

«АРБАЛЕТНЫЙ» РАЗРЕЗ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЛИПОМИЕЛОЦЕЛЕ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Введение. В связи с естественным стремлением хирургов к повышению радикальности и надёжности при иссечении пояснично-крестцовых липом и сравнительно высоким риском послеоперационных осложнений продолжают поиски наиболее оптимальных доступов и хирургических приёмов. В статье представлен так называемый «арбалетный» разрез для хирургической коррекции пояснично-крестцовых липом.

Материалы и методы: При хирургическом лечении 49 больных с липомами пояснично-крестцовой области «арбалетный» разрез был применён у 33 из них (81,5%). При выборе кожного разреза руководствовались возрастом больного, размерами и локализацией липомы, данными МРТ и МСКТ-миелографии.

Выводы: Одним из преимуществ «арбалетного» разреза явилось то, что при существенном повышении радикальности хирургии он обеспечивал минимальную травматизацию спинного мозга и его элементов.

Ключевые слова: спинномозговая грыжа, липомиеломенингоцеле, доступ, разрез, хирургическое лечение.

Введение. Сложные формы spina bifida, такие как липомиелоцеле, являются сложной частью вертебро-медуллярной аномалии [1-4]. Сам процесс иссечения липомиелоцеле – кропотливый труд, который требует пристального внимания в плане дефиксации спинного мозга. Существует большой арсенал общепринятых, в определённой степени классических разрезов кожи над липомой: вертикальный срединный (линейный), горизонтальный, окаймляющий, S-образный и другие [5-7].

Частота послеоперационных осложнений (расхождение швов, ликворея, ликворные подушки, менингит) довольно высокая и колеблется от 15 до 25% случаев [8, 9]. Усугубление неврологического дефицита после хирургии отмечается у 6,3-16,4% больных [10-15].

Цель исследования. Определить преимущество использования «арбалетного» разре-

за над линейным, и оценить его возможности для широкого обзора анатомо-топографических отношений костных и невралных структур и стратегии хирургических манипуляций при пояснично-крестцовых липомах.

Характеристика собственного материала и методик исследования. По поводу липом пояснично-крестцовой области оперировано 49 больных в возрасте от 3,5 мес. до 38 лет (средний возраст – 8,5 лет). Лиц женского пола преобладала над мужским. Липомы у всех больных располагались экстра-интравертебрально. Латерализация или асимметрия распространения экстравертебральной порции липомы отмечена у 13 больных (25 %). У большинства больных с липомами имело место сочетание спинального порока с другими аномалиями (табл. 1). Наиболее частыми спутниками липом были мальформация Арнольда-Кияри и сирингомиелия.



Таблица 1

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛИПОМЕ ДРУГИЕ АНОМАЛИИ ЦНС

Аномалия	абс. число (%)
мальформация Арнольда-Киари	24 (44,4%)
Сирингомиелия	12 (25,9%)
Диастематомиелия	6 (12,1%)
дермальный синус	3 (6%)
внутричерепные арахноидальные кисты	2 (4,5%)
Гидроцефалия	1 (2%)

В клинической картине заболевания у пациентов выявлялись двигательные и чувствительные нарушения, трофические расстройства, нарушения функции тазовых органов (преимущественно по типу недержания мочи), ортопедические нарушения.

Всем больным в качестве рутинного обследования, были выполнены магнитно-резонансные томограммы (МРТ) не только пояснично-крестцовой области, но и головного мозга. Большинству больных перед операцией была выполнена мультиспиральная компьютерно-томографическая (МСКТ)-миелография. Предоперационная анатомо-топографическая характеристика липом проводилась на основании клинических, МРТ и МСКТ данных. При изучении взаимоотношения липомы со спинным мозгом отмечено, что дорзальная разновидность липом имела у 14,8%, каудальная 37%, транзиторная или промежуточная 48,1% пациентов.

Незаращение дужек позвонков (*spina bifida*) – один из значимых морфологических и рентгенологических признаков липомиелоцеле. Частой находкой у обследованных было одновременное незаращение дужек позвонков L5 и S1 (помимо расщепления дужек соседних позвонков), что обнаружено 63% больных.

Для повышения радикальности и надёжности хирургического лечения липомиелоцеле нами применён и предложен так называемый «арбалетный» разрез кожи, который состоит из двух составляющих компонентов (разрезов). Первый компонент - «купол» в виде дуги огибает межгодичную складку по максимально возможному радиусу удаления от потенциального очага инфицирования. Функциональное предназначение «купола», благодаря своей лоскутной форме, во-первых, обеспечить радикальную резекцию экстравертебральных порций липомы, во-вторых, обеспечить

доступ к сакральным отделам позвоночного канала. Вторым компонентом - «шпиль», распространяется от вершины «купола» вверх по срединной линии (рис. 1). При разработке такого разреза мы исходили из потребностей в следующих хирургических действиях: 1) полная резекция отдалённых от средней линии экстравертебральных порций липомы; 2) свобода доступа (при необходимости) к сакральным отделам позвоночного канала; 3) расширение доступа в оральном направлении (по показаниям дополнительная ламинэктомия вышележащих позвонков). Дополнительная ламинэктомия (арбалетный разрез) с целью расширения обзора и свободы манипуляций на интравертебральных структурах выполнена 74% больным. Ламинэктомия в оральном направлении осуществлена у 80%, в каудальном – у 5%, одновременно и в оральном, и в каудальном – у 15%.

После выполнения основного этапа операции, пластика дефекта твёрдой оболочки мозга современными синтетическими материалами произведена у 22% пациентов.

Результаты и их обсуждение.

При выборе разновидности кожного разреза руководствовались возрастом больного, размерами липомы, данными МРТ и МСКТ-миелографии. Арбалетный разрез кожи применен у 33 (81,5%) больных и традиционный линейный у 16 (18,5%) пациентов. При этом линейный разрез применялся только у детей грудного и младшего возраста (максимальный возраст 3,5 года). В этом возрасте липома ещё не «успевала» широко разрастись, и все экстравертебральные порции липомы могли быть свободно удалены из линейного разреза. Наружные размеры липом при применении линейного разреза составляли от 6х5 до 6х7 см, а при применении арбалетного разреза – от 7х7 до 19х12 см.



Широкий доступ при «арбалетном» разрезе обеспечивал всесторонний обзор и свободу манипуляций, полипозиционное выделение апоневротической и костной частей ворот липомы. Тотальная резекция экстравертебральной части липомы предоставляла свободу действий на апоневрозе паравертебральных мышц (для последующей пластики грыжевых ворот по Бауеру). Дополнительная ламинэктомия, выполненная у $\frac{3}{4}$ больных, позволяла максимально визуализировать интравертебральные порции липомы, выделить интактные участки твёрдой оболочки мозга, выполнить менингиолиз, миелолиз и радикулолиз, а в ряде случаев рассечь терминальную нить. Выделение интактных и «добротных» участков твёрдой оболочки мозга давало возможность в последующем герметично ушить оболочку, либо выполнить её пластику. Пластика грыжевых ворот по Бауеру (мышечно-апоневротическими лоскутами) при «арбалетном» разрезе, так же могла

быть выполнена без особых технических трудностей.

Сравнительный анализ результатов в аспекте возможностей устранения фиксации спинного мозга, свидетельствует не в пользу «арбалетного» разреза (табл. 2). Хотя с другой стороны исключительно при применении арбалетного разреза отмечено улучшение функции тазовых органов. Осложнение в виде псевдоменингоцеле возникло только у 1 больного, хотя это состояние не требовало специального лечения и постепенно регрессировало. Раневой ликвореи не отмечено, и это, на наш взгляд, результат тщательных манипуляций на твёрдой оболочке мозга, а также применения методики длительного наружного дренирования сформированного субдурального пространства. Летальных исходов не было. Представленные цифры свидетельствуют не о преимуществах линейного разреза над «арбалетным», а скорее о грубости морфофункциональных нарушений при липомах больших размеров.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛИПОМ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ОБЛАСТИ

	«арбалетный» разрез	линейный разрез
неврологический статус улучшился	16	2
неврологический статус без изменений	5	3
неврологический статус ухудшился	1	-
первичное заживление раны	20	4
вторичное заживление раны	2	1

Таким образом, выбор хирургического разреза при пояснично-крестцовых липомах в основном зависит от локализации и распространённости процесса. «Арбалетный» разрез эффективен при обширных экстра-, интравертебральных липомах размерами более чем 7х7 см. Авторы далеки от мысли, что предлагаемый разрез является универсальным. При малых размерах экстравертебральной порции липомы вполне достаточен линейный вертикальный разрез. Громоздкость «арбалетного» разреза и продолжительность операции во времени, всё же, на наш взгляд, оправданы конечной целью радикальности и надёжности, так как он позволил свести к минимуму травматичность манипуляций на специфической нервной ткани и оболочках мозга, что в свою очередь предопределяло профилактику возникнове-

ния послеоперационных неврологических выпадений, либо их нарастания и усугубления.

Выводы:

При выборе разновидности кожного разреза целесообразно учитывать возраст больного, размеры липомы, данные МРТ и МСКТ-миелографии.

«Арбалетный» разрез при липомиелоцеле обеспечивает свободу манипуляций, как в области грыжевых ворот, так, и за его пределами. Предоставляет широкий доступ к структурам позвоночного канала, максимальную радикальность хирургических приёмов, создаёт благоприятные условия для устранения фиксации спинного мозга, минимальный риск послеоперационных осложнений (в частности инфицирования), в том числе и оптимальное заживление ран.

В дополнительной ламинэктомии с целью расширения обзора и свободы манипуляций



на интравентрикулярных структурах липомиелоцеле нуждаются 74% больных. Причём в подавляющем большинстве наблюдений ламинэктомия выполняется в оральном от липомы направлении.

Пластика дефекта твёрдой оболочки мозга синтетическим материалом после выполнения основного этапа операции, требуется 22% пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баиров Г.А., Дорошевский Ю.Л., Немилова Т.К. Атлас операций у новорожденных. // Л. Медицина. – 1984. – 256 с.
2. Дорошенко П.В. Модифицированный переднебоковой ретроперитонеальный доступ к поясничному отделу позвоночника для оперативного лечения больных с компрессиями конского хвоста и поясничных спинномозговых корешков (топографо-анатомическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2004 – 21 с.
3. Вецка П., Цеков Хр., Унджия С. Современные проблемы лечения Spina bifida aperta // Вопросы нейрохирургии. – 1988. – Вып. 2. – С. 39-42.
4. Воронов В.Г. Пороки развития спинного мозга и позвоночника у детей. - СПб., 2002. – 399 с.
5. Cheung A.C., Kalkanis S.N., Ogilvy C.S. Paraplegia after tethered cord surgery: an uncommon combined anomaly of spinal arteriovenous fistula and sacral lipoma - case report // Neurosurgery. – 2005. - Vol. 57. – P. 598-599.
6. Gallia G.L., Burger P.C., Suk I., Bagley C.A., Wolinsky J-P., Garonzik I.M., Gokaslan Z.L. Concomitant conus medullaris ependymoma and filum terminale lipoma: case report // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 58. – P. 1214-1215.
7. Зябров А.А. Синдром фиксированного спинного мозга (клиника, диагностика, хирургическая коррекция, ближайшие и отдаленные результаты) в детском возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 2012. – 24 с.
8. Ерофеев Е., Кушель Ю., Озеров С. Осложнения хирургического лечения детей с синдромом фиксированного спинного мозга // IV съезд нейрохирургов России. – Москва. – 2006. - С. 391-392.
9. Орлов М.Ю. Особенности распространения липом при липоменингоцеле у детей // Бюл. УАН. – 1998. - № 6. - С. 60
10. Орлов Ю.А., Цимейко О.А., Орлов М.Ю. Липоменингоцеле у детей современные возможности диагностики и лечения // Украинский нейрохирургический журнал. – 2001. - № 1. - С. 73-77.
11. Притыко А.Г., Бурков И.В., Николаев С.Н. Диагностика и хирургическое лечение каудальных пороков развития позвоночника и спинного мозга. – Ульяновск: «Симбирская книга», 1999. – 96 с.
12. Слынько Е.И., Золотоверх А.М., Вербова В.В., Пишанов Р.Т. Выбор доступа при удалении опухолей крестца и крестцового канала // Украинский нейрохирургический журнал. – 2011. - № 4. - С. 37-40.
13. Федосеева М.А., Юмашев Г.С., Хасанов М. Аномалии развития поясничного и крестцового отдела позвоночника. - Ташкент: Медицина УзССР, 1986. – 104 с.
14. Хачатрян В.А., Орлов Ю.А., Осипов И.Б., Еликбаев Г.М. Спинальные дизрафии. Нейрохирургические и невроурологические аспекты. – СПб, «Десятка», 2009. – 304 с.
15. Danish S.F., Samdani A.F., Storm P.B. Use of allogeneic skin graft for the closure of large meningocele: Technical case report // Neurosurgery – 2006. - Vol. 58. - Suppl 2. – P. 376.

О.А. Усманханов, Т.М. Ахмедиев, Ж.А. Тухтамуродов
Ташкент педиатриялық медициналық институт, Ташкент қ., Өзбекстан
Республикалық ғылыми нейрохирургия орталығы, Ташкент қ., Өзбекстан

БЕЛ-СЕГІЗКӨЗ ЛОКАЛИЗАЦИЯСЫНДАҒЫ ЛИПОМИЕЛОЦЕЛЕНІ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ КЕЗІНДЕГІ АРБАЛЕТТІК ТІЛІК

Кіріспе: Бел-сегізкөз липомаларын алып тастаудың түбегейлілігі мен сенімділігін арттыруға деген хирургтердің ұмтылысына және операциядан кейінгі асқынулардың салыстырмалы түрдегі жоғары қаупіне байланысты неғұрлым оңтайлы жолдар мен хирургиялық әдістерді іздестіру жалғасып келеді. Мақалада бел-сегізкөз липомасын хирургиялық түзетуге арналған «арбалеттік» деп аталатын тілік түрі сипатталады.

Материалдар мен әдістер: Бел-сегізкөз аймағының липомасы бар 49 науқастың 33-інде (81,5%) «арбалеттік» тілік қолданылды. Тері тілігін таңдау кезінде науқастың жасы, липоманың көлемі мен орналасу орны, МРТ және МСКТ-миелография деректері басшылыққа алынды.

Қорытынды: «Арбалеттік» тілікті қолдану кезінде байқалған артықшылықтардың бірі - хирургияның түбегейлілігін айтарлықтай арттырған кезде ол жұлын мен оның элементтерінің минималды жарақатын қамтамасыз етеді.

Негізгі сөздер: жұлын жарығы, липомиеломиногоцеле, тілік, хирургиялық емдеу.

О.А. Usmankhanov, Т.М. Akhmediev, J.A. Tukhtamuradov
Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Republican Scientific Center of Neurosurgery, Tashkent, Republic of Uzbekistan

“CROSSBOW” INCISION IN SURGICAL TREATMENT LIPOMENINGOCELE IN THE LUMBOSACRAL AREA

Introduction. Due to the natural desire of surgeons to improve the radicality and reliability of the excision of lumbosacral lipomas and the relatively high risk of postoperative complications, the search for the most optimal approaches and surgical techniques continues. The article presents the so-called “crossbow” incision for surgical correction of lumbosacral lipomas.

Materials and methods: In the surgical treatment of 49 patients with lipomas of the lumbosacral region, a “crossbow” incision was used in 33 of them (81.5%). The age of the patient, the size and localization of the lipoma, MRI and MSCT myelography data were used to select the skin incision.

Summary. One of the advantages of the “crossbow” incision was that with a significant increase in the radicality of surgery, it provided minimal trauma to the spinal cord and its elements.

Keywords: spinal hernia, lipomyelomeningocele, access, incision, surgical treatment.

**УДК 616.4**

Е.К. Дюсенбеков, А.К. Досанова, Р.Б. Базарбекова

АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы, Казахстан

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПРОЛЕЧЕННЫХ ПО ПОВОДУ
ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

Аденомы гипофиза представляют собой наиболее часто встречающиеся опухоли хиазмально-селлярной области и составляют 18% всех новообразований головного мозга [1]. Несмотря на то, что аденомы гипофиза являются доброкачественными новообразованиями, 25–55 % из них обладают инвазивным характером роста, проникая в окружающие структуры [2], что безусловно, негативно сказывается на качестве их жизни (КЖ).

Цель исследования: изучить качество жизни пациентов, получивших различные виды терапии по поводу гормонально-активных аденом гипофиза (пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы).

Материал и методы исследования. Нами было обследовано 240 пациентов, находящихся на диспансерном учете по поводу гормонально-активных аденом гипофиза в поликлиниках г. Алматы. Большую часть обследованных составили пациенты с пролактиномами (66,7%), четверть пациентов были с соматотропиномами (25%) и меньше всего - с кортикотропиномами (8,3%). Пациенты с пролактиномами в подавляющем большинстве находились на монотерапии препаратами каберголина (63,1%), остальные (36,9%), помимо медикаментозной терапии, были подвергнуты трансназальной аденомэктомии. Все пациенты с соматотропиномами и кортикотропиномами были оперированы путем трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии. В качестве дополнительных методов лечения использовались медикаментозная и лучевая терапии. Для оценки КЖ пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза использовался опросник ASBQ.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного нами исследования выяснилось, что КЖ пациентов с пролактиномами оказалось достоверно выше во все временных промежутках, чем у больных с акромегалией и БИК.

КЖ пациентов с акромегалией было выше, чем у больных БИК по всем показателям за исключением параметров эмоции и специфические симптомы. В динамике через 1-3 месяца и несколько лет после операции состояние пациентов с акромегалией оказалось значимо выше, чем больных с БИК по всем параметрам.

Выводы. 1. В целом КЖ пациентов с пролактиномами оказалось достоверно выше во все временных промежутки, чем у больных с акромегалией и БИК. 2. КЖ до операции пациентов с соматотропиномами достоверно выше, чем больных с кортикотропиномами по всем показателям, кроме параметров эмоции и специфические симптомы. В динамике через 1-3 месяца и несколько лет после операции состояние пациентов с акромегалией оказалось значимо выше, чем больных с БИК по всем параметрам.

Ключевые слова: гормонально-активные аденомы гипофиза, качество жизни.

Аденомы гипофиза представляют собой наиболее часто встречающиеся опухоли хиазмально-селлярной области и составляют 18% всех новообразований головного мозга. Среди всех аденом гипофиза наиболее часто встречаются пролактиномы и гормонально-неактивные опухоли гипофиза (35%), на втором месте по распространенности находятся соматотропиномы (13-15%), реже встречаются кортикотропиномы (8-10%),

гонадотропиномы (7-9%) и тиреотропиномы (1%), а также смешанные формы [1].

Несмотря на то, что аденомы гипофиза являются доброкачественными новообразованиями, 25–55 % из них обладают инвазивным характером роста, проникая в окружающие структуры (пазуха основной кости, кавернозный синус и др.) [2], что безусловно, негативно сказывается на показа-

телях здоровья пациентов и снижают их качество жизни (КЖ).

Широкое внедрение в практику при лечении гормонально-активных аденом гипофиза трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии привело к улучшению исходов операций и повышению КЖ пациентов с указанной патологией. Так, по данным Borg A. с соавт., анализ базы данных Ovid MEDLINE (с 1950 по 25 августа 2015 г.) выявил 82 исследования с включением 7460 случаев, в которых показано снижение частоты послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных трансназальным доступом [3].

О КЖ обычно судят по нескольким параметрам: психологическое, социальное, физическое и духовное благополучие. Единых общеприменимых критериев и норм исследования КЖ не существует. Базовым инструментом при проведении

исследования КЖ служат специально разработанные для каждого раздела медицины опросники.

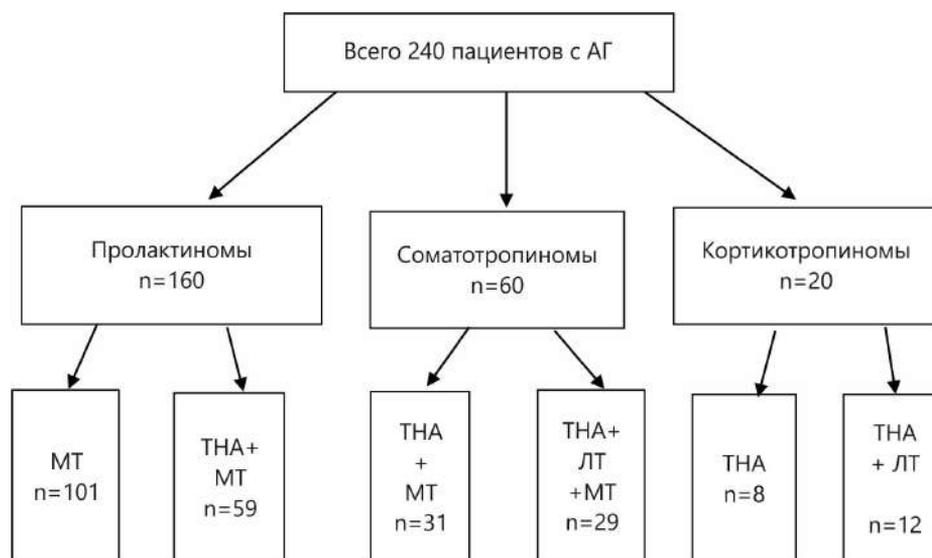
При оценке КЖ больных с опухолями основания черепа используются различные опросники, один из которых Anterior Skull Base Questionnaire (ASBQ). Он обладает высокой валидностью и удобен в применении [4].

Цель: изучить качество жизни пациентов, получивших различные виды терапии по поводу гормонально-активных аденом гипофиза (пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы).

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 240 пациентов, находящихся на диспансерном учете по поводу гормонально-активных аденом гипофиза в поликлиниках г. Алматы. На схеме 1 представлено распределение пациентов по виду аденом гипофиза и методам лечения.

Схема 1.



ТНА – трансназальная аденомэктомия

МТ – медикаментозная терапия

ЛТ – лучевая терапия

Как видно из схемы 1, большую часть обследованных составили пациенты с пролактиномами (160/66,7%), четверть пациентов были с соматотропиномами (60/25%) и меньше всего - с кортикотропиномами (20/8,3%).

Пациенты с пролактиномами в подавляющем большинстве находились на монотерапии препаратами каберголина (101/63,1%), остальные (59/36,9%), помимо медикаментозной терапии, были подвергнуты трансназальной аденомэктомии вследствие развития неврологических и/или

офтальмологических осложнений основного заболевания.

Все пациенты с соматотропиномами были оперированы путем трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии с использованием нейронавигатора с последующим лечением аналогами соматостатина. В связи с отсутствием достаточного подавления секреции соматотропного гормона в качестве дополнительного лечения у 29/48,3% пациентов использовалась лучевая терапия (ЛТ). Остальные больные, по разным при-

чинам, не получившие ЛТ продолжали прием аналогов соматостатина (31/51,7%).

Что касается пациентов с кортикотропиномами, то все они были подвергнуты трансназальной аденомэктомии с применением нейронавигатора. В связи с отсутствием подавления выработки АКТГ 12/60% пациентов получили ЛТ, остальные 8/40% по различным причинам не получали какой-либо терапии (схема 1).

Наиболее часто АГ выявлялись у лиц молодого и зрелого возраста. Частота аденом гипофиза среди женщин во всех возрастных группах была более, чем в три раза выше, чем среди мужчин (табл. 1-3).

Среди пациентов с пролактиномами преобладали женщины репродуктивного возраста 105/84,7%. Среди мужчин большее количество составили пациенты в возрасте 40-59 лет - 27/75% (табл.1).

Таблица 1

ПОЛО-ВОЗРАСТНОЙ СОСТАВ БОЛЬНЫХ С ПРОЛАКТИНОМАМИ

Пролактинома						
Возраст, лет	Распределение больных по полу					
	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
До 20	0	-	12	9,7	12	7,5
20-29	5	13,9	23	18,5	28	17,5
30-39	3	8,3	48	38,7	51	31,9
40-49	12	33,3	34	27,4	46	28,8
50-59	15	41,7	5	4,1	20	12,5
Старше 60	1	2,8	2	1,6	3	1,8
Всего	36	100	124	100	160	100

В таблице 2 наглядно прослеживается преобладание женщин с соматотропиномами (44/73,3%) над мужчинами 16/26,%. Наиболее часто соматотропиномы встречались в возрасте 30-59 лет. Среди

женщин пациентов указанного возраста было 33/75%, среди мужчин - 13/81,2%.

Таблица 2

ПОЛО-ВОЗРАСТНОЙ СОСТАВ ПРООПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С СОМАТОТРОПИНОМАМИ

Соматотропиномы						
Возраст, лет	Распределение больных по полу					
	Женщины 44/73,3%		Мужчины 16/26,7%		Оба пола	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
До 20	0	0	1	6,3	1	1,7
20-29	7	15,9	2	12,5	9	15
30-39	10	22,7	4	25,0	14	23,3
40-49	8	18,2	5	31,3	13	21,7
50-59	15	34,1	4	25,0	19	31,7
Старше 60	4	9,1	0	0	4	6,6
Всего	44	100	16	100	60	100%

Как видно из таблицы 3, большую часть обследованных с кортикотропинами составили женщины (85,7%). Около половины их были в возрасте 20-29 лет, по 17,6% пациентов было в возрасте

16-20 и 30-39 лет. Среди мужчин 66,7% составили пациенты в возрасте 30-39 лет. Таким образом, подавляющее большинство наблюдавшихся составляли лица наиболее работоспособного возраста.

Таблица 3

ПОЛО-ВОЗРАСТНОЙ СОСТАВ ПРООПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С КОРТИКОТРОПИНОМАМИ

Кортикотропинома						
Возраст, лет	Число больных по полу					
	Мужчины-14,3%		Женщины-85,7%		Оба пола	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
18- 20	0	0	3	17,6	3	15
20-29	0	0	8	47,1	8	40
30-39	2	66,7	3	17,6	5	25
40-49	0	0	2	11,8	2	10
50-59	0	0	1	5,9	1	5
Старше 60	1	33,3	0	0	1	5
Всего	3	100	17	100	20	100

Для оценки КЖ пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза использовался опросник ASBQ, который состоит из 6 блоков вопросов, направленных на оценку различных составляющих жизни пациента, таких как продуктивность, выносливость, физическая активность, выносливость, боль, эмоции и специфические симптомы. Ответы на вопросы в каждом блоке оценивались на пятибалльной шкале Ликерта, в которой 1-минимальный, 5- максимальный балл. Чем выше была сумма баллов, тем выше оценивалась КЖ опрошенных пациентов.

Заполнение опросника производилось трижды: до операции/начала медикаментозного ле-

чения, через 1-3 месяца после операции/начала медикаментозного лечения и через несколько лет после операции/начала медикаментозного лечения. Последний для пациентов с различными АГ был разным и составил для пациентов с пролактиномами в период от 1 до 3 лет (медиана 22 месяца), с соматотропинами - от 1 до 6 лет (медиана 23 месяца), с кортикотропинами - от 1 до 6 лет (медиана 28 месяцев).

Опросник ASBQ заполнялся в некоторых случаях катанестически, в иных - путем непосредственного опроса (табл. 4).

Таблица 4

СРОКИ И МЕТОДЫ ЗАПОЛНЕНИЯ ОПРОСНИКОВ ASBQ У ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНОАКТИВНЫМИ АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

Метод заполнения опросника	До операции/начала лечения		Через 1-3 месяца		Через несколько лет	
	Катанестически	Непосредственный опрос	Катанестически	Непосредственный опрос	Катанестически	Непосредственный опрос
Тип аденомы						
Пролактинома	24/15%	136/85%	22/13%	138/86,3%	-	160/100%
Соматотропинома	46/76,7%	14/23,3%	44/73,3%	16/26,7%	-	60/100%
Кортикотропинома	18/90%	2/10%	8/40%	12/60%	-	20/100%

Методы статистической обработки данных

Корреляционный анализ с определением χ^2 для выявления корреляции между заболеваемостью, полом и возрастом пациентов.

Для сравнения несвязанных групп применялся непараметрический дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису. Парное сравнение групп больных проводили с применением U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимой считали $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных данных выявил, что КЖ пациентов с пролактиномами до операции был достоверно выше, чем у пациентов с соматотропиномами (акромегалией). Через 1-3 месяца отмечено более высокое КЖ пациентов с пролактиномами по параметрам боль и эмоции. Спустя несколько лет после операции сохраняется достоверно более высокое КЖ пациентов с пролактиномами в сравнении с пациентами с акромегалией по всем параметрам (табл. 5).

Таблица 5

СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАКТИНОМАМИ И АКРОМЕГАЛИЕЙ СОГЛАСНО ОПРОСНИКА ABSQ МЕТОДОМ МАННА-УИТНИ

Сроки оценки КЖ Блоки	До операции/начала лечения (p1)	Через 1-3 месяца после операции/ начала лечения (p2)	Через несколько лет после операции/ начала лечения (p3)
Продуктивность	0,007	0,773	0,009
Физическая активность	0,0001	0,721	0,046
Выносливость	0,0001	0,073	0,0001
Боль	0,0001	0,025	0,0001
Эмоции	0,0001	0,005	0,0001
Специфические симптомы	0,0001	0,629	0,0001

p1 - при сравнении данных пациентов с пролактиномой и соматотропиномой до операции/начала лечения

p2 - при сравнении данных пациентов с пролактиномой и соматотропиномой через 1-3 месяца после операции/начала лечения

p3 - при сравнении данных пациентов с пролактиномой и соматотропиномой через несколько лет после операции/начала лечения

Сравнение показателей пациентов с пролактиномами и кортикотропиномами выявило достоверно более высокое КЖ пациентов с пролактиномами по всем шести параметрам как до опера-

ции, так и через 1-3 месяца и несколько лет после нее (табл. 6).

Таблица 6

СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАКТИНОМАМИ И БИК СОГЛАСНО ОПРОСНИКА ABSQ МЕТОДОМ МАННА-УИТНИ

Сроки оценки КЖ Блоки	До операции/ начала лечения (p1)	Через 1-3 месяца после операции/ начала лечения (p2)	Через несколько лет после операции/ начала лечения (p3)
Продуктивность	0,0001	0,006	0,0001
Физическая активность	0,0001	0,001	0,0001



Выносливость	0,014	0,0001	0,0001
Боль	0,0001	0,0001	0,0001
Эмоции	0,0001	0,0001	0,0001
Специфические симптомы	0,0001	0,0001	0,0001

p1 - при сравнении данных пациентов с пролактиномой и БИК до операции/начала лечения

p2 - при сравнении данных пациентов с пролактиномой и БИК через 1-3 месяца после операции/начала лечения

p3 - при сравнении данных пациентов с пролактиномой и БИК через несколько лет после операции/начала лечения

Сравнительная оценка КЖ пациентов с акромегалией и БИК показала, что до операции КЖ пациентов с соматотропиномами было выше по всем показателям за исключением двух па-

раметров - эмоции и специфические симптомы. В дальнейшем через 1-3 месяца и через несколько лет состояние пациентов с акромегалией оказалось значимо выше, чем с БИК (табл. 7).

Таблица 7

СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ И БИК СОГЛАСНО ОПРОСНИКА AVSQ МЕТОДОМ МАННА-УИТНИ

Сроки оценки КЖ Блоки	До операции/ начала лечения (p1)	Через 1-3 месяца после операции/ начала лечения (p2)	Через несколько лет после операции/ начала лечения (p3)
Продуктивность	0,0001	0,018	0,0001
Физическая активность	0,015	0,006	0,002
Выносливость	0,0001	0,0001	0,004
Боль	0,001	0,003	0,0001
Эмоции	0,741	0,0001	0,003
Специфические симптомы	0,732	0,0001	0,029

p1 - при сравнении данных пациентов с акромегалией и БИК до операции

p2 - при сравнении данных пациентов с акромегалией и БИК через 1-3 месяца после операции

p3 - при сравнении данных пациентов с акромегалией и БИК через несколько лет после операции

Обсуждение

В результате проведенного нами исследования выяснилось, что КЖ пациентов с пролактиномами оказалось достоверно выше во все временных промежутках, чем у больных с акромегалией и БИК.

КЖ пациентов с акромегалией было выше, чем у больных БИК по всем показателям за исключением параметров эмоции и специфические симптомы. В динамике через 1-3 месяца и несколько лет после операции состояние пациентов с акромегалией оказалось значимо выше, чем больных с БИК по всем параметрам.

Полученные данные можно объяснить тем, что достижение ремиссии при лечении пациентов с акромегалией и БИК не всегда возможно [5].

В лечении же пролактином на сегодняшний день достигнуты хорошие показатели. Так, по данным Дзерановой Л.К., применение каберголина в лечении пролактином приводит к нормализации уровня пролактина у женщин в 70%, восстановлению менструального цикла в репродуктивном возрасте в 16,1%, купированию галактореи в 63%; у мужчин - в 86%, восстановлению нарушенных половых функций в 65% случаев [6].



Аналогичные данные были получены в кросс-секционном исследовании, в котором оценивались 278 пациентов с аденомами гипофиза (n=81 акромегалия, n=45 БИК, n=92 пролактинома, n = 60 ГНАГ. Боль изучалась с использованием анкет для скрининга ноцицептивных и невропатических компонентов боли (rain DETECT), определения тяжести боли, качества, продолжительности, местоположения и оценки воздействия боли на инвалидность (оценка инвалидности мигрени, MIDAS) и КЖ. Зафиксирована высокая распространенность телесных болей (n = 180/65%) и головная боль (n = 178/64%). Важно отметить, что при кортикотропиномах чаще выявлялась боль различной локализации (n = 34/76%). Головная боль встречалась одинаково часто у пациентов с макро- и микроаденомами (68 против 60%, p=0,266). Согласно rain DETECT, у большинства пациентов был ноцицептивный болевой компонент (n = 193/80%). Несмотря на высокую распространенность головной боли, 72% сообщили о незначительной или вообще не связанной с головной болью инвалидности (MIDAS). Невропатическая боль и связанная с болью инвалидность коррелировали с депрессией и нарушением КЖ [7].

Кроме того, при лечении акромегалии и БИК зачастую прибегают к использованию лучевой те-

рапии, что не может не оказать своего негативно-го влияния на головной мозг. В частности, использование радиационной терапии нередко приводит к развитию гипопитуитаризма, повреждения зрительных нервов, развитию судорог и лучевого некроза мозговой ткани. В работе Никитиа К.В. показано, что проведение радиотерапии по поводу интракраниальных объемных образований чревато появлением лучевых повреждений головного мозга, которые могут проявляться в виде участков некроза в различных отделах головного мозга и других морфологических изменений тканей, таких как периваскулярные фиброзы, телеангиоэктазии, тромбозы и кровоизлияния [8].

Выводы

1. В целом КЖ пациентов с пролактиномами оказалось достоверно выше во все временных промежутки, чем у больных с акромегалией и БИК.

2. КЖ до операции пациентов с соматотропиномами достоверно выше, чем больных с кортикотропиномами по всем показателям, кроме параметров эмоции и специфические симптомы. В динамике через 1-3 месяца и несколько лет после операции состояние пациентов с акромегалией оказалось значимо выше, чем больных с БИК по всем параметрам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жестикова М.Г., Кан Я.А., Шоломов И.И. Современные методы лечения аденом гипофиза // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7. - № 1. - С. 112-114.
2. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. и др. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2012. - 3. - С. 26-33.
3. Borg A., Kirkman M.A., Choi D. Endoscopic Endonasal Anterior Skull Base Surgery: A Systematic Review of Complications During the Past 65 Years // World Neurosurg. - 2016. - 95. - P. 383-391. doi: 10.1016/j.wneu.2015.12.105
4. Кадашева А.Б., Черкаев В.А., Шифрин М.А. и др. Качество жизни больных с доброкачественными опухолями передних и средних отделов основания черепа после операции и в катамнезе // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2015. - № 2. - т. 79. - С. 44-54.
5. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией: автореферат дис. докт. мед. наук. - М, 2011. - 35 с.
6. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение : автореферат дис. ... докт. мед. наук. - М, 2007. - 54 с.
7. Dimopoulou C., Athanasoulia A.P., Hanisch E. Clinical characteristics of pain in patients with pituitary adenomas // Eur J Endocrinol. - 2014. - 171(5). - P. 581-91.
8. Никитин К.В. Локальные лучевые повреждения головного мозга после радиотерапии и радиохимиотерапии интракраниальных объемных образований: автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2010. - 24 с.

Е.Қ. Дүйсенбеков, А.Қ. Досанова, Р.Б. Базарбекова

«Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті» АҚ, Алматы қ. Қазақстан

ГИПОФИЗДІҢ ГОРМОНДЫҚ БЕЛСЕНДІ АДЕНОМАЛАРЫМЕН ЕМДЕЛЕТІН ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ӨМІР САПАСЫ

Гипофиз аденомалары - хиазма аймағының ең көп таралған ісіктері және мидың барлық ісіктерінің 18% құрайды [1]. Гипофиздің аденомалары қатерлі ісіктер болып табылатындығына қарамастан, олардың 25–55% қоршаған тіндерге еніп, өсудің инвазивті сипатына ие [2], бұл олардың өмір сапасына теріс әсер етеді.

Мақсаты: гормоналды-белсенді гипофиздік аденомаларға (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома) терапияның әр түрлі түрлерін алған науқастардың өмір сүру сапасын зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Біз Алматы клиникаларында гормоналды-белсенді гипофиздік аденомаларға клиникалық тексеруден өткен 240 науқасты тексердік. Көбінесе пролактиномасы бар науқастар (66,7%) қаралды, олардың төрттен бірі соматотропиномамен (25%), ең алдымен кортикотропиномамен (8,3%). Пролактиномасы бар науқастардың басым көпшілігі каберголинді препараттармен монотерапия (63,1%), қалғаны (36,9%), дәрілік терапиядан басқа, трансназалды аденомэктомия жасалды. Соматотропиномалар мен кортикотропиномамен ауыратын науқастардың барлығына трансценоидтық аденомэктомия жасалды. Емдеудің қосымша әдістері ретінде дәрілік және радиациялық терапия қолданылды. Гипофиздің аденомасы бар гормондық белсенді науқастардың өмір сапасы бағалау үшін ASBQ сауалнамасы пайдаланылды.

Нәтижелер және талқылау. Біздің зерттеуіміздің нәтижесі бойынша пролактиномасы бар науқастардың өмір сапасы барлық уақыт аралықтарында акромегалия мен кортикотропиномамен науқастарына қарағанда едәуір жоғары екендігі белгілі болды.

Акромегалиямен ауыратын науқастардың өмір сапасы эмоциялар мен нақты белгілерден басқа барлық жағынан кортикотропиномамен ауыратын науқастарға қарағанда жоғары болды. Динамикада, операциядан кейін 1-3 айдан кейін және бірнеше жылдан кейін, акромегалиясы бар науқастардың жағдайы барлық жағынан кортикотропиномамен ауыратындарға қарағанда едәуір жоғары болды.

Қорытындылар 1. Жалпы алғанда, пролактиномасы бар науқастардың өмір сапасы барлық уақыт аралықтарында акромегалия және кортикотропинома науқастарына қарағанда едәуір жоғары болды. 2. Соматотропиномасы бар науқастарға операциядан бұрын өмір сапасы, кортикотропиндермен ауыратын науқастарға қарағанда, эмоциялар мен ерекше белгілерден басқа, айтарлықтай жоғары. Динамикада, операциядан кейін 1-3 айдан кейін және бірнеше жылдан кейін, акромегалиясы бар науқастардың жағдайы барлық жағынан кортикотропиномамен ауыратындарға қарағанда едәуір жоғары болды.

Негізгі сөздер: гормондық-белсенді гипофиз аденомалары, өмір сапасы.

Е.К. Dyusenbekov, A.K. Dossanova, R.B. Bazarbekova

JSC "Kazakh Medical University of Continuing Education", Almaty, Republic of Kazakhstan

QUALITY OF LIFE FOR PATIENTS TREATED FOR HORMONE-ACTIVE PITUITARY ADENOMAS

Pituitary adenomas are the most common tumors of the chiasmoseillar region and account for 18% of all neoplasms of the brain [1]. Despite the fact that pituitary adenomas are benign neoplasms, 25–55% of them have an invasive nature of growth, penetrating the surrounding structures [2], which certainly negatively affects the quality of their life (QOL).

Objective: to study the quality of life of patients who received various types of therapy for hormonal-active pituitary adenomas (prolactinomas, growth hormones, corticotropinomas).



Material and research methods. We examined 240 patients undergoing clinical examination for hormonal-active pituitary adenomas in clinics of Almaty. Patients with prolactinomas (66.7%) were most often examined, a quarter of the patients were with somatotropinomas (25%), and least of all with corticotropins (8.3%). The overwhelming majority of patients with prolactinomas were monotherapy with cabergoline preparations (63.1%), the rest (36.9%), in addition to drug therapy, underwent transnasal adenectomy. All patients with somatotropinomas and corticotropins were operated on by transnasal transsphenoid adenectomy. As additional treatment methods, drug and radiation therapy were used. To assess the QOL of patients with hormone-active pituitary adenomas, the ASBQ questionnaire was used.

Results and its discussion. As a result of our study, it turned out that the QOL of patients with prolactinomas was significantly higher at all time intervals than in patients with acromegaly and corticotropinoma.

The QOL of patients with acromegaly was higher than in patients with NIR in all respects except for the parameters of emotion and specific symptoms. In dynamics, after 1-3 months and several years after surgery, the condition of patients with acromegaly was significantly higher than patients with corticotropinoma in all respects.

Summary. 1. In general, the QOL of patients with prolactinomas was significantly higher at all time intervals than in patients with acromegaly and corticotropinoma. 2. QOL before surgery for patients with somatotropinomas is significantly higher than for patients with corticotropins in all respects, except for the parameters of emotion and specific symptoms. In dynamics, after 1-3 months and several years after surgery, the condition of patients with acromegaly was significantly higher than patients with NIR in all respects.

Keywords: hormone-active pituitary adenomas, quality of life.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 617-089.844

Р.С. Джинджихадзе (к.м.н.)^{1,2,3}, О.Н. Древаль (д.м.н.)¹, В.А. Лазарев (д.м.н.)¹, Э.И. Саямова^{1,2},
А.В. Поляков^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева», г. Москва, Россия

³ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

СУПРАОРИТАЛЬНЫЙ ТРАНСБРОВНЫЙ ДОСТУП В ХИРУРГИИ МЕНИНГИОМ БУГОРКА ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Введение. Проблема выбора оптимального хирургического доступа при удалении менингиом бугорка турецкого седла (МБТС) обусловлена особенностями локализации опухоли, вблизи от зрительного аппарата, перфорирующих артерий, стебля гипофиза. Алгоритм выбора доступа базируется на множестве аспектов, включающих анатомические особенности опухоли (ее размеры, латерализация, инвазия каналов зрительных нервов), исходное состояния зрительной функции, предпочтения хирурга. Спектр применяемых доступов включает как традиционные транскраниальные доступы (птериональный, фронтоорбитальный, передний межполушарный, орбито-зигоматический, латеральный супраорбитальный), так и эндоскопический метод. Вместе с тем в хирургии опухолей данной локализации в последние десятилетия успешно применяется минимально-инвазивный супраорбитальный трансбровный доступ.

Методы. Авторы представляют клинический случай из практики – удаление МБТС через минимально-инвазивный супраорбитальный доступ у пациентки 42 лет со зрительными нарушениями в виде снижения остроты зрения и выпадения зрительных полей в левом глазу.

Результаты. Выполнено тотальное удаление объемного образования с использованием минимально-инвазивной методики. В послеоперационном периоде пациентка отмечает положительную динамику в виде увеличения поля зрения и остроты зрения, оценка по шкале определения зрительных расстройств VIS до операции 20, после операции VIS 15. Косметический результат оценен пациенткой как отличный. Инфекционных, эндокринологических осложнений, послеоперационной ликвореи не было. Безрецидивный период наблюдения на момент публикации составляет 2 года.

Заключение. Применение минимально-инвазивного доступа в хирургии объемных образований бугорка турецкого седла при тщательном отборе больных на основании клинко-анатомических особенностей представляет собой альтернативу эндоназальным и расширенным транскраниальным доступам. При этом сохраняется возможность достижения основных целей хирургического лечения – улучшения зрительных функций и тотального удаления опухоли с достижением отличных функциональных и косметических результатов.

Ключевые слова: менигиома бугорка турецкого седла, минимально-инвазивный супраорбитальный трансбровный доступ, keyhole, зрительные расстройства.

ВСА – внутренняя сонная артерия

МБТС – менигиома бугорка турецкого седла

ПМА – передняя мозговая артерия

ПМА-ПСА – передняя мозговая-передняя соединительная артерия

ПНО – передний наклоненный отросток

ПЧЯ – передняя черепная ямка

ТМО – твердая мозговая оболочка



Введение

Совершенствование методов нейровизуализации, внедрение современного нейрохирургического инструментария, усовершенствование микрохирургии, а также накопление знаний о микрохирургической анатомии значительно расширили спектр применяемых нейрохирургических доступов. И если для большинства нозологий принципы применения различных доступов являются общепринятыми, вопрос оптимального выбора доступа в хирургии МБТС остается открытым и вызывает большое количество дискуссий [1-26]. В настоящее время в хирургии МБТС применяется большое количество доступов: от традиционных краниотомий (птериональной, фронтоорбитальной, передней межполушарной, орбито-зигоматической, латеральной супраорбитальной) до эндоскопических методов [1-20]. Вместе с тем популярность приобретают и минимально-инвазивные методики, в частности супраорбитальный трансбровный доступ [21-26]. Каждый из перечисленных доступов обладает как преимуществами, так и недостатками. Современная концепция лечения предполагает индивидуализацию хирургического доступа, основанную на размере, локализации образования, состоянии окружающих структур, костной и лицевой анатомии. Вместе с этим основные результаты хирургического лечения – динамика зрительных расстройств, ра-

дикальность резекции опухоли, риск рецидива и послеоперационные доступ-ассоциированные осложнения – в опубликованных сериях разрознены. Предлагаемые авторами алгоритмы выбора доступа различны и зависят преимущественно от опыта нейрохирурга. В данной статье авторы представляют опыт хирургического лечения МБТС через минимально-инвазивный супраорбитальный доступ.

Клинический пример

Пациентка К., 42 лет, обратилась с жалобами на головную боль, головокружение и снижение зрения в левом глазу. Со слов пациентки указанные жалобы беспокоили на протяжении нескольких месяцев, зрительные расстройства возникли за три месяца до госпитализации. Обращалась к офтальмологу, при осмотре выявлено $Visus\ OD=0,9$, $Visus\ OS=0,3$. При периметрии выявлено выпадение височной половины зрения слева. Оценка по шкале VIS в дооперационном периоде составила 20 [27].

По данным МРТ головного мозга выявлено внемозговое объемное образование бугорка турецкого седла с латерализацией влево. Размеры опухоли $3,4*4,2*2,7$ см, срединные структуры не смещены, опухоль равномерно накапливает контрастное вещество. Выявлена компрессия левого зрительного нерва без роста в канал зрительного нерва.

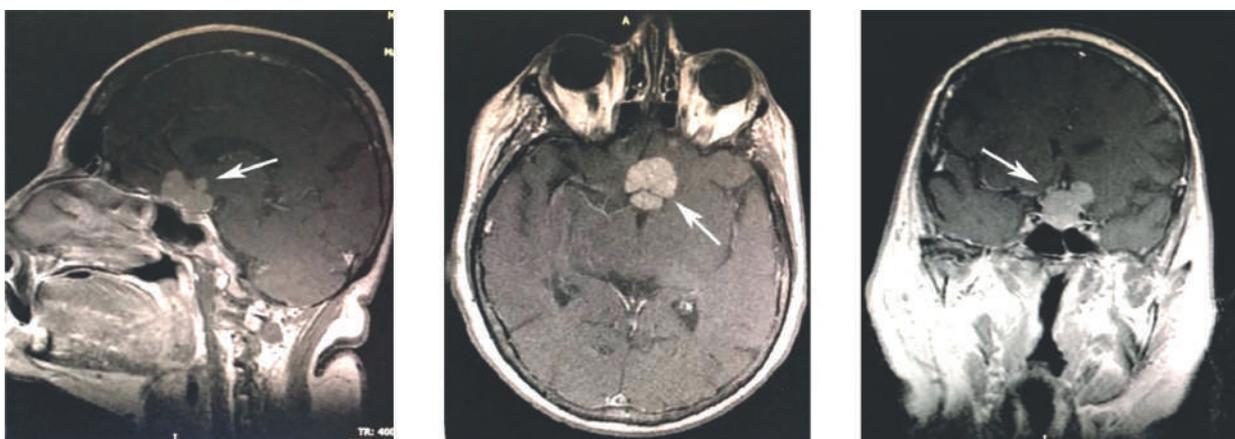


Рисунок 1 - МРТ пациентки до операции. Стрелкой отмечена внемозговая опухоль в области бугорка турецкого седла, обрастающая переднюю мозговую артерию слева

В рамках предоперационной подготовки была произведена оценка волосяного покрова в области брови, а также исключено наличие келоидных рубцов. На основании предоперационной КТ оценена топография лобных пазух.

Важную роль в хирургии интракраниальных объемных образований через минимально-инвазивный доступ играет правильная укладка боль-

ного. В положении пациентки лежа на спине с возвышением головы над уровнем сердца для улучшения венозного оттока осуществлена фиксация головы в позиции ретрофлексии на 30 градусов для создания оптимальных условий для естественной тракции лобных долей после диссекции базальных цистерн и релаксации мозга. Этот маневр позволяет выполнять оперативное вмешатель-

ство без использования ретракторов, тем самым минимизируя тракционное повреждение мозга. Окончательное положение головы осуществляется как при выборе птерионального доступа.

С помощью системы нейронавигации выполнена интраоперационная разметка лобных пазух, а также осуществлена оценка взаимоотношения

опухоли и окружающих костных структур (рис. 2). Выполнена маркировка планируемого кожного разреза: медиальный край ограничен супраорбитальной вырезкой для предотвращения повреждения супраорбитального нерва. Латеральный край разреза продолжен за пределы брови по естественной кожной складке (рис. 3).

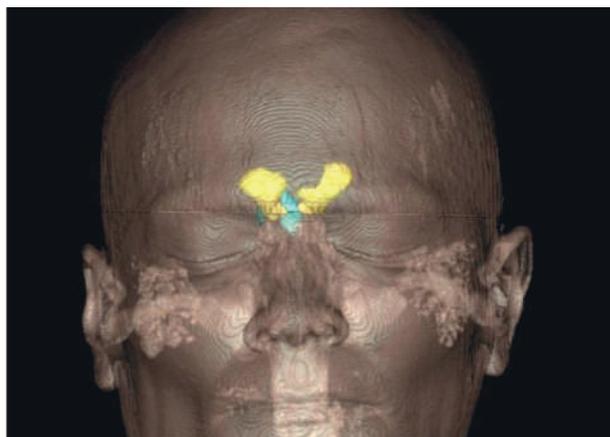
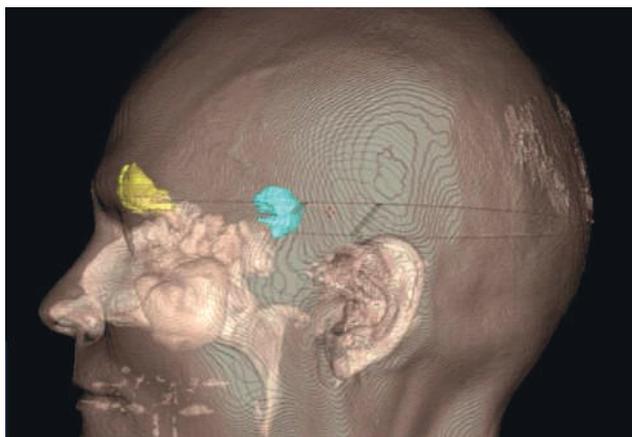


Рисунок 2 - Определение топографоанатомических взаимоотношений лобных пазух и опухоли с использованием системы нейронавигации

Осуществлен поверхностный разрез кожи. С помощью монополярного коагулятора выполнен разрез мягких тканей до лобной кости. Лобное брюшко лобно-затылочной мышцы фиксировано кверху при помощи крючков типа «fish hook». Височная мышца отделена от кости на площади 2,5-3 см, достаточной для наложения фрезевого отверстия в ключевой точке. Из единственного фрезевого отверстия при помощи силового оборудования выполнена супраорбитальная краниотомия размерами 2*2 см. С целью увеличения свободного пространства для манипулирования микроинструментами и улучшения обзора перед вскрытием твердой мозговой оболочки (ТМО) костные выступы основания передней черепной ямки резецировались высокоскоростным бором.

ТМО вскрыта основанием к орбите. Головной мозг не отечен, пульсирует удовлетворительно.

Осуществлена релаксация головного мозга путем вскрытия каротидной цистерны. Выполнен субфронтальный доступ к левому зрительному нерву, при этом визуализировано внемозговое объемное образование в области бугорка турецкого седла. Левый зрительный нерв сдавлен опухолью, смещен латерально. При помощи диссектора, микрохирургических ножниц и биполярного электрокоагулятора опухоль отделена от левой внутренней сонной артерии, перфорирующих артерий, левого зрительного нерва и удалена тотально с иссечением ТМО в области бугорка. Рана ушита послойно. Костный лоскут фиксирован минипластинами. На кожу наложен внутрикожный шов. Для уменьшения периорбитального отека местно использован лед в первый час после операции. Поэтапная техника выполнения оперативного вмешательства представлена на рисунке 3.

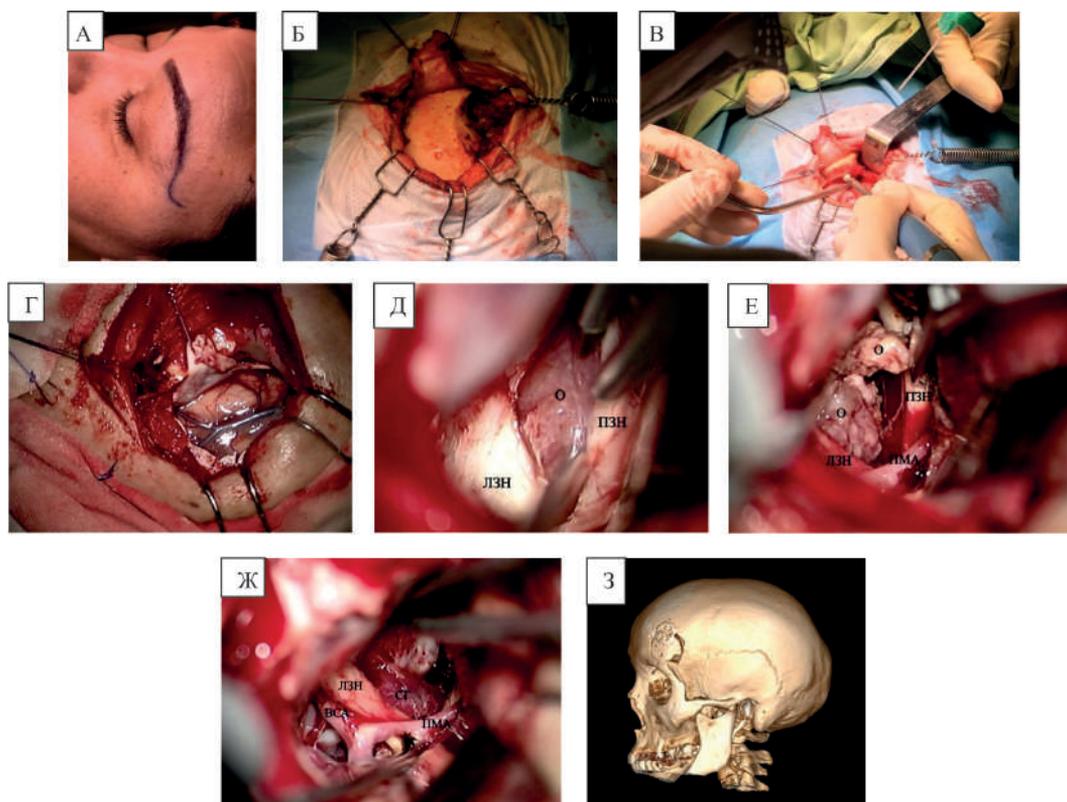


Рисунок 3. А – интраоперационная разметка кожного разреза, Б – интраоперационный вид перед выполнением краниотомии, В – после выполнения краниотомии при помощи бора резецируются костные выступы в области крыши орбиты, Г – ТМО вскрыта, Д – осуществлен субфронтальный доступ к левому зрительному нерву, визуализирована опухоль, Е – выделение опухоли от окружающих структур, Ж – опухоль удалена totally, З – КТ в 3D режиме после операции (О – опухоль, ЛЗН – левый зрительный нерв, ПЗН – правый зрительный нерв, ПМА – передняя мозговая артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, СГ – стебель гипофиза).

Результаты

По данным МРТ головного мозга в послеоперационном периоде опухоль удалена totally (рис. 4).

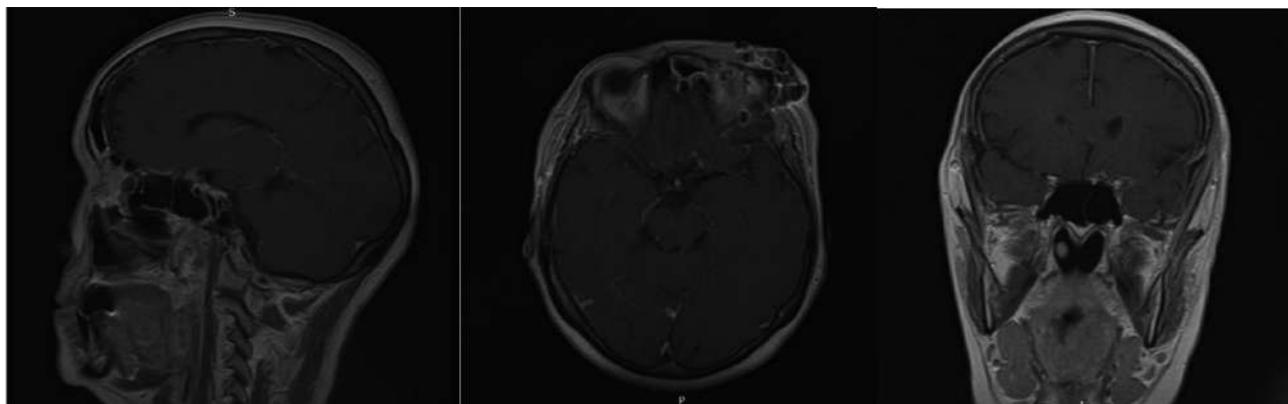


Рисунок 4 - МРТ пациентки через 1 месяц после операции. Отсутствие участков накопления контрастного вещества свидетельствует о totalном удалении опухоли

Послеоперационный период протекал без осложнений. Периорбитальный отек регрессировал к 3-му дню, на 5-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Пациентка отмечала появление онемения супраорбитальной области, которое полностью регрессировало через 3 месяца. Транзиторный

парез лобной мышцы полностью регрессировал через 6 месяцев после оперативного вмешательства.

По данным офтальмологического осмотра в динамике отмечено увеличение остроты зрения левым глазом до 0,5. По данным периметрии – расширение височного поля зрения левым глазом.

Оценка по шкале VIS составила 15 через 6 месяцев после операции (рис. 5). По морфологическому заключению: менинготелиоматозная менигиома WHO Grade I. Безрецидивный период наблюдения на данный момент составляет 2 года.

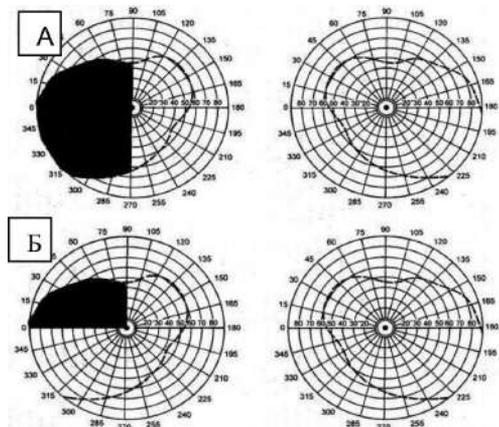


Рисунок 5 - Данные периметрии в дооперационном периоде (А) и после операции (Б)



Рисунок 6 - Внешний вид пациентки через 2 месяца (А) и 6 месяцев (Б) после операции

Косметический результат оценен пациенткой как отличный (рис. 6).

Обсуждение

Основной целью хирургического лечения пациентов с МБТС является улучшение зрительных функций и/или предотвращение прогрессирования дальнейшего дефицита. На возможность восстановления зрительных функций в послеоперационном периоде влияет множество факторов: исходное состояние зрительного аппарата, длительность заболевания, наличие или отсутствие атрофии зрительного нерва, возраст пациента (возраст менее 55 лет считается благоприятным фактором), размер опухоли, компрессия нейроваскулярных структур, прорастание канала зрительного нерва. Самым значимым из перечисленных факторов при этом является исходное состояние зрительного аппарата. Ранняя декомпрессия ка-

нала зрительного нерва по мнению ряда авторов является необходимым условием для восстановления зрительных расстройств в послеоперационном периоде [11, 20, 21, 25, 28, 29].

Вопрос о необходимости тотальной резекции опухоли остается дискуссионным. С одной стороны, сохранение остатков опухоли является основным прогностическим фактором продолженного роста менигиомы, с другой – агрессивная резекция опухоли ассоциирована со зрительными нервами и, как следствие, ухудшением зрительных функций, гипо/аносмии, эндокринологическими расстройствами, что в значительной степени снижает качество жизни больного. Одна из возможных опций в случае субтотальной резекции опухоли является применение «Гамма-ножа» в послеоперационном периоде для контроля остаточной опухоли [13]. Наиболее частой причиной субтотальной резекции опухоли является обрастание опухолевой тканью перфорирующих артерий с риском их повреждения и развития грубого неврологического дефицита.

Спектр применяемых в хирургии МБТС доступов довольно широк и включает как традиционные расширенные доступы, так и трансназальный эндоскопический доступ [1-26, 31]. Каждый способ имеет свои недостатки и преимущества.

Наибольшее распространение в хирургии менигиом данной локализации в настоящее время имеют традиционные переднелатеральные доступы [2]. Эти доступы обеспечивают широкий обзор структур основания ПЧЯ и параселлярного пространства. В хирургии крупных и гигантских менигиом, размер которых превышает 6 см, успешно применяется расширенный птериональный доступ [12]. По данным разных авторов применение данных доступов приводит к улучшению зрительных расстройств у 80,8-91,2% больных [2, 13, 21]. Среди наиболее часто встречающихся осложнений авторы отмечают эндокринные нарушения (16-21,4%) послеоперационная ликворея (2,7-17%), электролитные нарушения (2,7-16,1%), кровоизлияние в ложе удаленной опухоли (3,4-5%) эпидуральные гематомы (1,1%), транзиторная диплопия (2,4%) [2, 13, 22, 23].

Применяемый ранее в хирургии МБТС бифронтальный доступ может ассоциироваться с рядом осложнений на фоне обнажения структур, не связанных с основной целью операции. Однако с совершенствованием микрохирургической техники данный доступ по-прежнему применяется в ряде медицинских центров [9]. В качестве основных



преимуществ авторы называют возможности максимального сохранения кровоснабжения зрительного нерва и возможности ранней резекции канала зрительного нерва, и соответственно декомпрессии зрительного нерва. Основными осложнениями в послеоперационном периоде являются аносмия, возникающая на фоне тракционных изменений, однако невысокий процент данных осложнений и их не угрожающий жизни характер делает применение данного доступа приемлемым в ряде случаев.

Сторонники относительно широко применяемого межполушарного доступа в числе основных его преимуществ указывают лучшую визуализацию операционного поля, в частности заднего полюса опухоли благодаря обеспечению обзора основания ПЧЯ [4, 10, 11]. Это позволяет добиться уменьшения объема кровопотери благодаря ранней деваскуляризации менингиомы из двух бассейнов: этмоидальных артерий с одной стороны и системы передней мозговой артерии (ПМА) с другой [4, 10, 11]. Однако, выполнение доступа сопряжено с необходимостью лигирования передних отделов верхнего сагиттального синуса, что может вызвать развитие венозного инфаркта. Так, в одной из опубликованных серий был зафиксирован прогрессирующий отек головного мозга, потребовавший выполнения экстренной декомпрессивной краниотомии с летальным исходом. В числе основных осложнений авторами указываются ликворея (0-11%), гипо/аносмия (11-35%), гипопанпитуитаризм (5%), бессимптомный венозный инфаркт правой лобной доли (11%). По данным разных авторов, улучшение зрительных функций достигнуто в 38,9-89%, ухудшение – 0-9% [4, 10, 11]. Размер удаленных менингиом в разных сериях больных варьирует от 18 мм до 53 мм, средний размер около 30 мм. Стоит также отметить, что процент осложнений увеличивается пропорционально размеру опухоли.

Крайне важным является оптимальный выбор стороны вмешательства. При симметричном росте опухоли доступ предпочтительнее делать со стороны недоминантного полушария [5-7]. Доступ предпочтительнее выполнять со стороны преобладающих зрительных нарушений, либо со стороны латерализации опухоли [15].

История применения минимально-инвазивного супраорбитального доступа в хирургии МБТС насчитывает более чем десятилетнюю историю. Супраорбитальная краниотомия в том числе успешно применяется и в качестве повторного

оперативного вмешательства при рецидивирующих менингиомах как после транскраниальных доступов, так и после трансназальных эндоскопических [21]. В случае рецидива менингиомы, прооперированной через минимально – инвазивный доступ авторы предлагают повторно использовать также супраорбитальный доступ, только с контралатеральной стороны.

Эндоскопическая ассистенция является хорошим подспорьем в keyhole хирургии для дополнительной визуализации в условиях малой краниотомии [21]. Она обеспечивает обзор областей, недоступных микроскопу, благодаря чему можно оценить радикальность удаления опухоли или анатомические отношения между опухолью и окружающими нейроваскулярными структурами. Решение об использовании эндоскопической ассистенции может быть принято как на дооперационном этапе при планировании оперативного вмешательства на основании данных нейровизуализации, так и непосредственно во время операции. Так, показаниями для использования эндоскопической ассистенции при удалении МБТС является выраженный параселлярный рост опухоли, а также прорастание в гипофизарную ямку [21].

Вместе с тем ряд работ посвящен эндоскопическому удалению МБТС [13-16, 32-34]. Преимуществами данной техники авторы считают сохранение зрительных функций из-за отсутствия манипуляций в области зрительных нервов и отсутствие необходимости в тракции вещества головного мозга [16]. Так, в мультицентровом исследовании, включавшем 178 пациентов с МБТС, процент улучшения зрительных функций достоверно выше был в группе больных, прооперированных с использованием эндоскопических методик 93,2% против 77,6%. Главным недостатком данной методики являлся риск развития послеоперационной ликвореи, который по данным разных авторов колеблется от 5,4 до 28% [15, 31-33]. Кроме того, существенным недостатком эндоназальной техники являются ограничение возможности декомпрессии канала зрительного нерва. Кроме того, доступ не может быть применен при супра- и латероселлярном росте опухоли, а рекомендуемый размер опухоли не должен превышать 3,5 см из-за выхода таких опухолей за пределы «зрительного коридора» [15].

Таким образом, выбор хирургического доступа к МБТС обусловлен размером и локализацией опухоли, и опытом нейрохирурга. Так, инфраселлярный рост опухоли обуславливает необходимость при-

менения трансназального доступа. Вместе с тем латеральный рост опухоли является противопоказанием к применению эндоскопической техники из-за ограничения обзора интракраниальных структур и риска повреждения внутренней сонной артерии. Применение минимально-инвазивных методик сопряжено с существенными ограничениями и возможно только при соблюдении ряда условий. В связи с этим они могут рассматриваться как альтернативные варианты, но не как метод выбора. При больших размерах опухоли (более 5 см), выраженном масс-эффекте выбор доступа

должен быть в пользу традиционных расширенных доступов.

Заключение

При тщательном предоперационном планировании и адекватном отборе больных супраорбитальный keyhole доступ обеспечивает безопасность и эффективность хирургического вмешательства и сопряжен с низким риском послеоперационных осложнений при достижении оптимальных функциональных и косметических исходов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koutourousiou M. Endoscopic endonasal surgery for suprasellar meningiomas: experience with 75 patients / M. Koutourousiou, J. C. Fernandez-Miranda, S. T. Stefko, E. W. Wang, C. H. Snyderman, M.B.A., and P. A. Gardner // *J Neurosurg* – 2014. – № 120. – P.1326–1339.
2. Zhou H. Microsurgical Treatment of Tuberculum Sellae Meningiomas with Visual Impairments: A Chinese Experience of 56 Cases / H. Zhou, Z. Wu, L. Wang, J. Zhang // *J.Turk. Neurosurg.* – 2016. – №26(1). – P.48-53.
3. Turel M.K. Endonasal endoscopic transsphenoidal excision of tuberculum sellae meningiomas: a systematic review / M.K. Turel, G. Tsermoulas, D. Reddy, H. Andrade-Barazarte, G. Zadeh, F. Gentil // *Journal of Neurosurgical Sciences.* – 2016. – №60 (4). – P.463-475.
4. Lévêque S. Superior interhemispheric approach for midline meningioma from the anterior cranial base / S. Lévêque, S. Derreya, O. Martinaud, E. Gérardinc, O. Langloisa, P. Frégera, D. Hannequin, H. Casteld, F. Prousta // *J. Neurochirurgie* – 2011 – № 57. – P. 105–113
5. Margalit N. Tuberculum sellae meningiomas: surgical technique, visual outcome, and prognostic factors in 51 cases / N. Margalit, T. Shahar, G. Barkay, L. Gonen, E. Nossek, U. Rozovski. A. Kessler // *J. Neurol. Surg.* – 2013. – №74 – P.247–258.
6. Jang W.-Y. The contralateral subfrontal approach can simplify surgery and provide favorable visual outcome in tuberculum sellae meningiomas / W.-Y. Jang, Sh. Jung, T.-Y. Jung, K.-S. Moon, I.-Y. Kim // *J. Neurosurg Rev.* – 2012. – №35(4). – P.601-607.
7. Engelhardt J. Contralateral Transcranial Approach to Tuberculum Sellae Meningiomas: Long-Term Visual Outcomes and Recurrence Rates / J. Engelhardt, H. Namaki, O. Mollier, P. Monteil, G. Penchet, E. Cuny, H. Loiseau // *J. World Neurosurg.* – 2018. – P. 1-9.
8. Chokyu I. Bilateral subfrontal approach for tuberculum sellae meningiomas in long-term postoperative visual outcome / I. Chokyu, T. Goto, K. Ishibashi, T. Nagata, K. Ohata // *J. Neurosurg.* – 2011 – №115. – P.802–810.
9. Terasaka Sh. Anterior interhemispheric approach for tuberculum sellae meningioma / Sh. Terasaka, K. Asaoka, H. Kobayashi, Sh. Yamaguchi, // *J. Operative Neurosurgery.* – 2011. – №68. – P. 1-15.
10. Song S.W. Outcomes after transcranial and endoscopic endonasal approach for tuberculum meningiomas—a retrospective comparison / S.W. Song, Y.H. Kim, J. W. Kim, Ch.-K. Park, J. E. Kim, D. G. Kim, Y-Ch. Koh, H-W. Jung // *World Neurosurg.* – 2017. – P. 1875-1878.
11. Seol H.J. Clinical outcomes of tuberculum sellae meningiomas focusing on reversibility of postoperative visual function / H.J. Seol, H.-Y. Park, D.-H. Nam, D.-S. Kong, J.-I. Lee, J. H. Kim, K. Park // *J. Acta Neurochir.* – 2013. – №155. – P. 25–31.
12. Lynch J.C The extended pterional approach allows excellent results for removal of anterior cranial fossa meningiomas / J.C. Lynch, M.B. Gonçalves, C.E. Pereira, W. Melo, G.F. Temponi // *J. Arq Neuropsiquiatr.* – 2016. – № 74(5). – P.382-387.
13. Turel M.K. Endonasal endoscopic transsphenoidal excision of tuberculum sellae meningiomas: a systematic review / M.K. Turel, G. Tsermoulas, D. Reddy, H. Andrade-Barazarte, G. Zadeh, F. Gentili // *J. Neurosurg Sci.* – 2016. – №60(4). – P.463-475.
14. Fatemi N. Endonasal versus supraorbital keyhole removal of craniopharyngiomas and tuberculum



- sellae meningiomas / N. Fatemi, J. R. Dusick, M. A. de P. Neto, D. Malkasian, D. F. Kelly // *J. Operative Neurosurgery*. - № 64. - 2009 - P.269-287.
15. Зуев А.А. Транссфеноидальное удаление менингиом бугорка турецкого седла: техника, преимущества и недостатки доступа / А.А. Зуев, С.А. Васильев, С.Б. Песня-Прасолов // *Ж. Нейрохирургия*. - 2012. - № 4. - С. 68-72.
 16. Kong D-S. Selection of endoscopic or transcranial surgery for tuberculum sellae meningiomas according to specific anatomical features: a retrospective multicenter analysis / D-S. Kong, Ch-K. Hong, S.D. Hong, D-H. Nam, J.-I. Lee, H.J. Seol, J. Oh, D.G. Kim, Y. H. Kim // *J. Neurosurg*. - 2018. - P. 1-10.
 17. Li-Huaa Ch. Microsurgical management of tuberculum sellae meningiomas by the frontolateral approach: Surgical technique and visual outcome / Ch. Li-Huaa, Ch. Linga, L. Li-Xub // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. - 2011. - №113. - P. 39-47.
 18. Mortinia P. Visual outcome after fronto-temporo-orbito-zygomatic approach combined with early extradural and intradural optic nerve decompression in tuberculum and diaphragma sellae meningiomas / P. Mortinia, L.R. Barzaghia, C. Serraa, V. Orlandia, St. Bianchib, M. Losaa // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. - 2012. - №114. - P. 597- 606.
 19. Yi L. Characteristics of midline suprasellar meningiomas based on their origin and growth pattern / L.Yi, S.Chotai, Ch.Ming, Sh. Jin, P. Jun, Songtao Q. // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. - 2014. - №125. - P. 173-181.
 20. Song S.W. Outcomes after transcranial and endoscopic endonasal approach for tuberculum meningiomas-a retrospective comparison / S.W. Song, Y.H. Kim, J.W. Kim, C.K. Park, J.E. Kim, D.G. Kim, Y.C. Koh, H.W. Jung // *World Neurosurg*. - 2018. - P. 1-12.
 21. Cai M. Trans-eyebrow supraorbital keyhole approach to tuberculum sellae meningiomas: a series of 30 cases with long-term visual outcomes and recurrence rates / M. Cai, B.Hou, L. Luo, B. Zhang, Y. Guo // *Journal of Neuro-Oncology*. - 2019. - P. 1-11.
 22. Hayhurst C. Tuberculum Sella Meningioma / C. Hayhurst, Ch. Teo // *J. Otolaryngol Clin N Am*. - 2011. - №44. - P. 953-963.
 23. Wilson D.A. The supraorbital endoscopic approach for tumors / D.A. Wilson, H. Duong, Ch. Teo, D. F. Kelly // *J. World Neurosurg*. - 2014. - P. 1-14.
 24. Telera S. Supraorbital keyhole approach for removal of midline anterior cranial fossa meningiomas: a series of 20 consecutive cases / S. Telera, C. M. Carapella, F. Caroli, F. Crispo, G. Cristalli, L. Raus, I. Sperduti, A. Pompili // *J. Neurosurg Rev*. - 2012. - №35. - P. 67-83.
 25. Джинджихадзе Р.С. Супраорбитальная краниотомия с использованием keyhole доступов в хирургии внутри- и внеозговых опухолей / Р.С. Джинджихадзе, О.Н. Древаль, В.А. Лазарев, А.Х. Бекашев, Ш.М. Садииков, А.В. Поляков // *Опухоли головы и шеи* - 2017 - Т. 3 - С. 31-38.
 26. Алексеев А.Г. Супраорбитальный трансбровный доступ в хирургии опухолей хиазмально-селлярной области и передней черепной ямки / А.Г. Алексеев, А.А. Пичугин, В.И. Данилов // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. - 2017. - Т. 81, № 5. - С. 36-45.
 27. Klein M.B. An integrated scale of visual acuity and visual fields / M.B. Klein // *J. Klin Monatsbl Augenheilkd*. - 1982. - №180. - P. 242-245.
 28. Sakatsume S. Spontaneous improvement in visual symptom after delivery in a case of tuberculum sellae meningioma / S. Sakatsume, T. Kawataki, M. Ogiwara, H. Sato, H. Kinouchi // *No Shinkei Geka* - 2018. - №46(7). - P. 607-613.
 29. Shitara S. Tuberculum sellae meningioma causing progressive visual impairment during pregnancy. Case report / S. Shitara, N. Nitta, T. Fukami, K. Nozaki // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. - 2012. - №52(8). - P.607-11.
 30. Oyama H. Postoperative recovery from unilateral blindness caused by tuberculum sellae meningioma / H. Oyama, A. Kito, H. Maki, K. Hattori, T. Noda, K. Wada // *Nagoya J. Med. Sci*. - 2012. - №74. - P. 181-187.
 31. Джинджихадзе Р.С. Транспальпебральная краниотомия в хирургии основания черепа / Р.С. Джинджихадзе, О.Н. Древаль, В.А. Лазарев, А.В. Поляков, Р.Л. Камбиев // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. - 2018. - Т.82(2). - С. 48-58.
 32. de Divitiis E. Tuberculum sellae meningiomas: high route or low route? A series of 51 consecutive cases / E. de Divitiis, F. Esposito, P. Cappabianca et al. // *J. Neurosurgery*. - 2008. - №62. - P.556-563.
 33. Goel A. Tuberculum sellae meningioma: a report on management on the basis of a surgical expe-

rience with 70 patients / A. Goel, D. Muzumdar, K.I.Desai // J. Neurosurgery. – 2002. – №51. – P. 1358-1364.

34. Laufer I. Endoscopic, endonasal extended trans-sphenoidal, transplanum transtuberculum ap-

proach for resection of suprasellar lesions / Laufer I., Anand V.K., Schwartz T.H. // J Neurosurg. – 2007. – №106. – P.400-406.

Р.С. Джинджихадзе (м.ф.к.)^{1,2,3}, О.Н. Древаль (м.ф.д.)¹, В.А. Лазарев (м.ф.д.)¹, Э.И. Салямова^{1,2}, А.В. Поляков^{1,2}

¹ РФ ДСМ РҮКБМА ҚҚБ ФМББМ, Мәскеу қ., Ресей

² «Ф.И. Иноземцев атындағы ҚКА» МБДМ, Мәскеу қ., Ресей

³ М.Ф. Владимирский атындағы МОҒЗКИ МО МБДМ, Мәскеу қ., Ресей

ТҮРІК ЕРТОҚЫМЫ АЙМАҒЫНДАҒЫ МЕНИНГИОМАҒА ХИРУРГИЯ ЖАСАУ КЕЗІНДЕГІ СУПРАОРБИТАЛДЫҚ ТРАНСҚАСТЫҚ ЖОЛ

ПРАКТИКАДАН АЛЫНҒАН ЖАҒДАЙ ЖӘНЕ ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Кіріспе. Түрік ертоқымы аймағындағы менингиоманы (ТЕАМ) алып тастау үшін оңтайлы хирургиялық жолды таңдау мәселесі ісіктің көру аппаратына, перфорациялаушы күретамырларға, гипофиз сабағына жақын орналасу ерекшеліктеріне тәуелді. Хирургия жолын таңдау алгоритмі ісіктің анатомиялық ерекшеліктері (оның көлемі, латерализациясы, көру нервтері каналдарының инвазиясы), көру функциясының бастапқы жағдайы, хирургтың шешімі сияқтыларды қамтитын көптеген аспектілерге негізделеді. Қолданылатын жолдардың спектрі дәстүрлі транскраниалды жолдарды да (птерионалдық, алдыңғы орбиталдық, алдыңғы жартышар аралық, орбиталдық-зигоматикалық, латералды супраорбиталдық), эндоскопиялық әдістерді де қамтиды. Сонымен бірге, бұл локализациядағы ісіктердің хирургиясында соңғы онжылдықтарда минималды инвазивтік супраорбиталдық трансқастық жол да сәтті қолданылып келеді.

Әдістер. Авторлар практикадан алынған клиникалық жағдайды ұсынады – көру өткірлігінің төмендеуі және сол көздің көру аяларының шектелуі түріндегі көру бұзылыстары бар 42 жасар әйелде ТЕАМды минималды инвазивті супраорбиталдық жолмен алып тастау.

Нәтижелер. Минималды инвазивті әдісті қолданумен көлемді ісік толық алып тасталынды. Операциядан кейінгі кезеңде пациент көру өткірлігінің және көру аяларының жақсаруы түріндегі оң динамиканы атап өтеді, VIS көру бұзылыстарын анықтау шкаласы бойынша операцияға дейінгі баға 20, ал операциядан кейін VIS 15. Косметикалық нәтижені пациент өте жақсы деп бағалады. Инфекциялық, эндокринологиялық асқынулар, операциядан кейінгі ликворея болған жоқ. Публикация жасау кезіндегі бақылаудың рецидивсіз кезеңі 2 жылды құрайды.

Қорытынды. Науқастарды клиникалық-анатомиялық ерекшеліктері негізінде мұқият таңдай отырып түрік ертоқымы аймағындағы көлемді ісіктер хирургиясында минималды инвазивті жолды қолдану эндонозалды және кеңейтілген транскраниалды жолдардың баламасы болып табылады. Бұл ретте хирургиялық емнің негізгі мақсаттарына қол жеткізу, яғни көру функцияларын жақсарту және өте жақсы функционалдық әрі косметикалық нәтижелермен ісікті толық алып тастау мүмкіндігі сақталады.

Негізгі сөздер: түрік ертоқымы аймағындағы менингиома, минималды инвазивті супраорбиталдық трансқастық жол, keyhole, көру бұзылыстары.

R.S. Dzhindzhikhadze^{1,2,3}, O.N. Dreval¹, V.A. Lazarev¹, E.I. Salyamova^{1,2}, A.V. Polyakov^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³ Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

REMOVAL TUBERCULUM SELLAE MENINGIOMA VIA SUPRAORBITAL EYEBROW APPROACH

CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Introduction. Following paper the problem of choosing an optimal surgical approach for tuberculum sellae meningiomas removal associated with a special characteristic of tumor localization close to critical anatomical structures (an optics apparatus, arteries perforates, a pituitary stalk) and an objective to save and improve visual function as the most important goal of surgery. The algorithm of choosing the approach is based on many aspects: tumor anatomical characteristics (a size, a lateralization, an invasion of the optic nerve canal), preoperative state of visual function and the preference of the surgeon. The spectrum of applied approaches includes traditional transcranial approach (pterional, frontoorbital, superior interhemispheric, orbito zygomaticus, lateral supraorbital approach) as well an endoscopic endonasal approach. However, a keyhole eyebrow supraorbital approach is well-proven one during recently years.

Methods. The authors presented a clinical case – a 42-old woman with visual improvement (reduced visual acuity and visual field loss). The tumor removal was performed through keyhole eyebrow supraorbital approach.

Results. The gross-total removal was performed according to postoperative MRI. During ophthalmological examination it was observed the development of visual function: preoperative visual impairment score (VIS) is 20, postoperative VIS is 15. The cosmetic outcome was perceived by patient as excellent. There was no infection, endocrinological complication, CSF leak. The follow-up period without recurrent tumor is 17 months.

Conclusion. Minimally invasive methods could be a good alternative for traditional and endonasal approach for tuberculum sellae meningiomas treatment in case of thorough selection of patients based on clinical and anatomical features. At the same time still allowing to achieve the most important goal of surgery – improvement of visual field reducing complication such as CSF leak, cerebrovascular disease, anosmia, etc. becomes possible.

Keywords: tuberculum sellae meningiomas, minimal invasive eyebrow supraorbital approach, keyhole, visual improvement



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.831-006.484-07

А.О. Кожаметова (MSc), Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Сыгай
АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИКА ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМ

Олигодендроглиальные опухоли являются редкими первичными опухолями головного мозга, составляющими приблизительно 5% всех нейроэпителиальных опухолей центральной нервной системы. Это медленно растущие инфильтративные опухоли, которые могут быть клинически незаметными в течение многих лет.

Большинство низкоккачественных олигодендроглиом имеют гиперинтенсивный или смешанный сигнал на T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и гипоинтенсивный или смешанный сигнал на T1-взвешенных изображениях. Усиление контраста является переменным и не обязательно указывает на высокую степень злокачественности.

Для диагностики требуется достаточное количество ткани для гистопатологического и молекулярного исследования, включая тестирование на мутацию изоцитратдегидрогеназы (IDH) и коделецию 1p/19q. Диагностическая ткань может быть получена путем стереотаксической биопсии для глубоко расположенных опухолей, либо во время максимально безопасной резекции опухолей в доступных местах.

Патологически, олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома являются генетически определенными инфильтративными глиомами, которые содержат как мутацию IDH1 или IDH2, так и коделецию 1p/19q.

По сравнению с другими диффузными глиомами, олигодендроглиомы обладают высокой химиочувствительностью. Механизм хемочувствительности, вероятно, в значительной степени связан с метаболически индуцированными эпигенетическими изменениями, включая гиперметилированный фенотип CpG (CIMP) и промоторное метилирование Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT).

Ключевые слова: олигодендроглиома, IDH, 1p19q.

Введение

Существуют значительные различия в патоморфологии, молекулярной диагностике и естественном анамнезе между олигодендроглиомами и другими глиальными опухолями. Эти различия имеют важные прогностические последствия, которые могут повлиять на лечение.

Согласно обновленной в 2016 году классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), олигодендроглиальные опухоли в настоящее время более узко определены молекулярной диагностикой и включают в себя только те диффузные глиомы, которые несут как мутацию IDH1/IDH2 и коделецию 1p19q [1]. Диагноза «смешанная олигоастроцитома» больше не существует для полностью охарактеризованных опухолей, но терминология сохраняется при обращении к исторически диагностированным опухолям

и для опухолей со смешанной гистологией олигоастроцитомы, для которых молекулярное тестирование недоступно (т.е. Олигоастроцитома, NOS) [1].

Эпидемиология

Олигодендроглиальные опухоли представляют собой редкие опухоли, составляющие примерно 5% всех нейроэпителиальных опухолей центральной нервной системы [2]. В совокупности олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома встречаются с частотой 1/10 от встречаемости глиобластом - наиболее часто встречающихся злокачественных первичных опухолей головного мозга у взрослых. Приблизительно 1000 олигодендроглиальных опухолей диагностируется в Соединенных Штатах каждый год [2].



Клинические признаки

Большинство олигодендроглиом диагностируются у взрослых в возрасте от 25 до 45 лет. Средний возраст на момент постановки диагноза примерно на 5-10 лет больше для опухолей III степени (анапластическая олигодендроглиома) по сравнению с опухолями II степени. Олигодендроглиомы иногда диагностируются у подростков и у взрослых в возрасте старше 65 лет [3].

Олигодендроглиомы представляют собой медленно растущие инфильтративные опухоли, которые могут быть бессимптомными в течение многих лет. Наиболее распространенным симптомом является судорожный приступ, который может быть очаговым или переходить в двусторонний (вторично генерализованный) судорожный приступ. У некоторых пациентов наблюдается бессимптомность, и олигодендроглиома диагностируется на основании случайных данных во время визуализации мозга, выполненной по другой причине (например, травма, мигрень).

Очаговый неврологический дефицит и генерализованные симптомы, такие как головная боль, редки на момент постановки диагноза. По мере развития опухоли симптомы меняются в зависи-

мости от локализации, размера и скорости роста опухоли.

Большинство олигодендроглиальных опухолей возникают в белом веществе полушарий головного мозга, преимущественно в лобных долях [4]. Редко они возникают в инфратенториальных участках и в спинном мозге [5]. Можно наблюдать мультифокальную патологию глиоматоза, хотя чаще всего это связано с астроцитарной гистологией. Может происходить лептоменингеальное распространение, но, как правило, на поздних стадиях.

Как и в случае других глиальных опухолей, олигодендроглиомы редко метастазируют за пределы центральной нервной системы.

Нейровизуализация

На МРТ большинство низкоккачественных олигодендроглиом имеют гиперинтенсивный или смешанный сигнал на T2-взвешенных изображениях, и гипоинтенсивный или смешанный сигнал на T1-взвешенных изображениях (рис. 1) [6]. По сравнению с диффузными астроцитомами, олигодендроглиомы с большей вероятностью имеют нечеткие границы и неоднородный сигнал на T1- и T2-взвешенных изображениях [7].

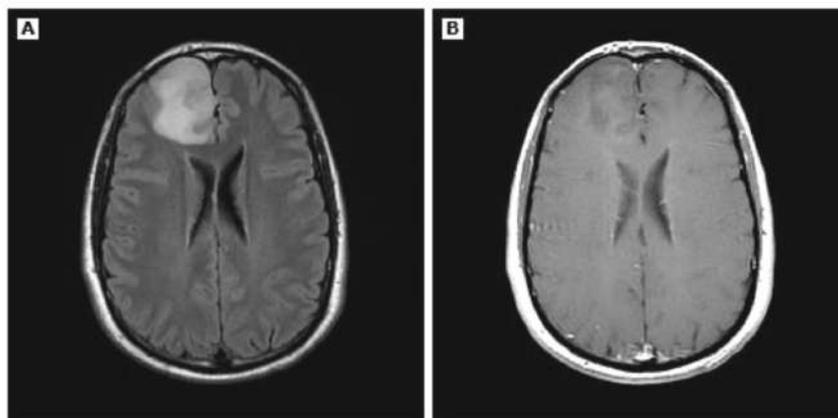


Рисунок 1 - МРТ головного мозга у 40-летнего мужчины с впервые выявленным генерализованным тонико-клоническим приступом. Подтвержденный диагноз: олигодендроглиома II степени, IDH1-mutant, 1p19q codeleted
 А. Изображение осевого FLAIR, показывающее гиперинтенсивную T2-экспансивную массу в правой лобной доле.
 В. Постконтрастное осевое T1-взвешенное изображение без заметного усиления контраста.

Кальцификации, которые характерны для олигодендроглиальных опухолей, лучше визуализируются на компьютерной томографии (КТ) [7].

Большинство анапластических олигодендроглиом связаны с некоторым контрастным усилением, которое, по-видимому, отражает микросудистую пролиферацию и утечку гематоэнцефалического барьера. Тем не менее, отсутствие контрастного усиления не исключает анапластиче-

скую гистопатологию, и его присутствие не исключает низкую степень злокачественности (степень II) гистопатологии. До 50% низкоккачественных олигодендроглиом имеют некоторую степень контрастного усиления.

Магнитно-резонансная спектроскопия обладает способностью обнаруживать 2-гидроксиглутарат (2HG), побочный продукт мутации IDH1 или IDH2, в определенном проценте олиго-

дендроглиом и других IDH1/2-мутантных глиомах. Данный факт может оказаться полезным для диагностики, а также в качестве потенциального биомаркера ответа на терапию. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, так как наличие 2HG не является специфичным для олигодендроглиом.

Ни один из этих результатов визуализации не является специфическим, и гистопатологическое обследование необходимо для установления типа и степени злокачественности опухоли. Ошибка выборки, особенно у пациентов, которые подвергаются только биопсии, может привести к постановке неправильного диагноза и степени злокачественности опухоли головного мозга. Характеристики нейровизуализации опухоли могут направлять хирурга при выборе места для биопсии, а наличие усиления может помочь в предположении, что опухоль может быть злокачественной.

Диагностика

Пациенты с подозрением на инфильтративную глиому должны проходить сбор анамнеза, неврологическое обследование и магнитно-

резонансную томографию головного мозга (МРТ) с контрастом. Дополнительные тесты, такие как люмбальная пункция и магнитно-резонансная спектроскопия, обычно не указываются, но могут предоставить полезную информацию в отдельных случаях, например, когда рассматривается процесс демиелинизирования при дифференциальной диагностике.

Точная диагностика олигодендроглиом и других инфильтративных глиом требует достаточного образца ткани для гистопатологического и молекулярного исследований. Образец может быть получен с помощью стереотаксической биопсии для глубоко расположенных опухолей или во время максимально безопасной резекции опухолей в доступных местах.

Патогистология

Олигодендроглиомы и анапластические олигодендроглиомы являются генетически определенными диффузно проникающими глиомами (рисунок 2, таблица 1), которые содержат как мутацию IDH1 или IDH2, так и коделецию хромосомных плеч 1p и 19q [1].

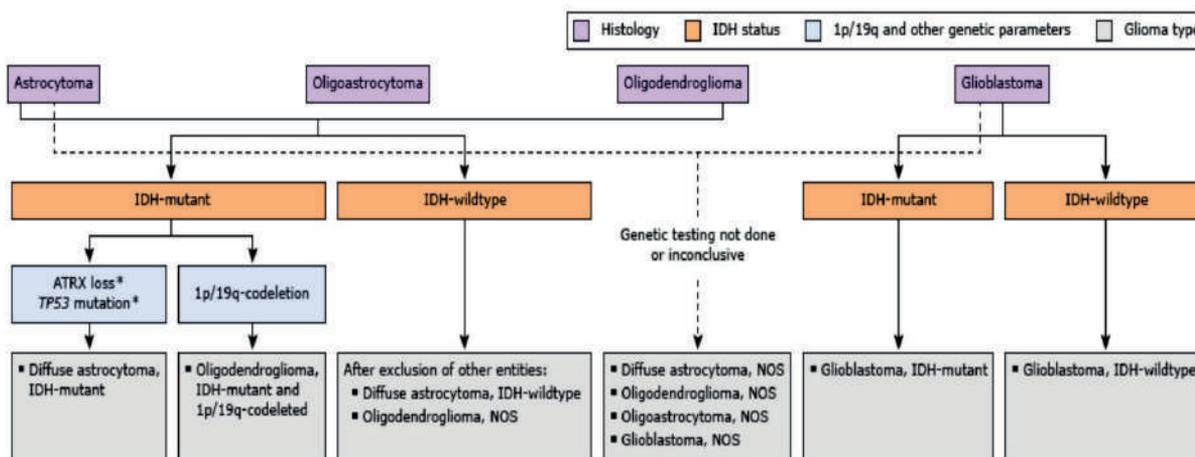


Рисунок 2 – Классификация диффузных глиом ВОЗ
Алгоритм диагностики

Таблица 1

**КЛАССИФИКАЦИЯ ДИФFUЗНЫХ АСТРОЦИТАРНЫХ
И ОЛИГОДЕНДРОГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВОЗ**

Классификация опухоли	Степень злокачественности	Молекулярно-генетические параметры
Астроцитарные опухоли		
Диффузная астроцитома, IDH-mutant	II	<i>IDH1/2</i> мутация*, <i>TP53</i> мутация, <i>ATRX</i> мутация
Диффузная астроцитома, IDH-wildtype (дикий тип)	II	Нет <i>IDH1/2</i> мутации
Анапластическая астроцитома, IDH-mutant	III	<i>IDH1/2</i> мутация*, <i>TP53</i> мутация, <i>ATRX</i> мутация
Анапластическая астроцитома, IDH-wildtype (дикий тип)	III	Нет <i>IDH1/2</i> мутации
Глиобластома, IDH-mutant	IV	<i>IDH1/2</i> мутация*, <i>TP53</i> мутация, <i>ATRX</i> мутация
Глиобластома, IDH-wildtype (дикий тип)	IV	Нет <i>IDH1/2</i> мутации, мутация промотора <i>TERT</i>
Глиобластома, NOS	IV	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны
Диффузная глиома средней линии, H3 K27M-mutant	IV	H3 K27M мутация*
Олигодендроглиальные опухоли		
Олигодендроглиома, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	<i>IDH1/2</i> мутация*, 1p/19q-коделеция*, нет <i>ATRX</i> мутации, мутация промотора <i>TERT</i>
Олигодендроглиома, NOS	II	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны
Олигоастроцитома, NOS	II	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны
Анапластическая олигодендроглиома, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III	<i>IDH1/2</i> мутация*, 1p/19q-коделеция*, нет <i>ATRX</i> мутации, мутация промотора <i>TERT</i>
Анапластическая олигодендроглиома, NOS	III	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны
Анапластическая олигоастроцитома, NOS	III	Генетическое исследование не проведено, либо результаты неубедительны

* Изменения, которые определяют классификационный объект ВОЗ, отмечены звездочкой.

Олигодендроглиомы - это гистологически хорошо дифференцированные, диффузно инфиль-

трирующие опухоли, состоящие преимущественно

но из клеток, напоминающих олигодендроциты [1].

Классический вид - это листы изоморфных круглых ядер, окруженных прозрачной цитоплазмой (вид «жареного яйца») (рис. 3). Тонкие, разветвляющиеся капилляры и микрокальцификации являются типичными [1]. Могут присутствовать более вытянутые опухолевые астроцитарные клетки, которые совместимы с диагнозом олигодендроглиомы при наличии определяющих молекулярных особенностей (т.е. мутация IDH1/2 и коделеция 1p/19q) [8]. В случае, если присутствует смешанная олигоастроцитарная гистология и генетическое тестирование не может быть выполнено, такая опухоль диагностируется временно как олигоастроцитомы, без иной спецификации (NOS).

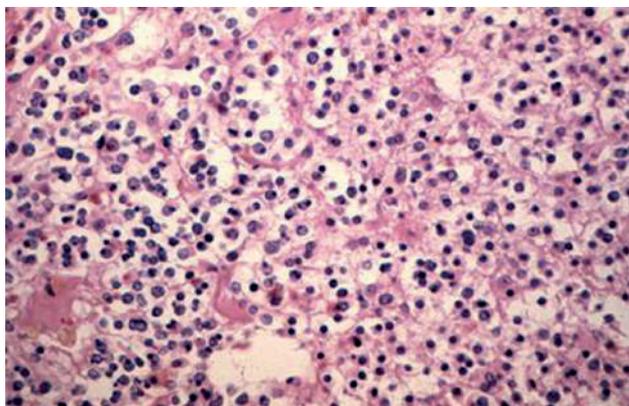


Рисунок 3 - Олигодендроглиома

Система классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) различает две патогистологические степени злокачественности олигодендроглиомы: олигодендроглиома II степени (низкокачественная) и III степени (анапластическая). Опухоли III степени характеризуются наличием анапластических признаков (высокая плотность клеток, митозы, ядерная атипия, микрососудистая пролиферация и некроз) и связаны с более худшим прогнозом по сравнению с опухолями II степени.

Естественное течение олигодендроглиом представляет собой постепенное развитие от низкокачественных (хорошо дифференцированных) опухолей до высококачественных поражений с анапластическими признаками. Данные морфологические изменения развиваются постепенно внутри опухоли, и объективное различие между олигодендроглиомой (низкой степени) и анапластической олигодендроглиомой (высокой степени) не всегда возможно. У некоторых пациентов наблюдается анапластическая олигодендроглио-

ма без признаков предшествующего поражения низкой степени злокачественности.

Основные молекулярные изменения

Определение мутационного статуса IDH и коделеции 1p/19q необходимо для всех диффузных олигодендроглиальных и астроцитарных опухолей.

Мутационное тестирование IDH1/2 - мутации в IDH1 и, реже, в IDH2, являются очень ранним событием в онкогенезе и определяющим признаком большинства диффузных глиом ВОЗ II и III степени. Мутации IDH1/2 могут присутствовать с и без коделеции 1p/19q. Совместное присутствие определяет диагноз - олигодендроглиома, тогда как мутация IDH1/2 без коделеции 1p/19q типична для диффузных астроцитом [9].

Иммуногистохимическое исследование для наиболее распространенной мутантной формы IDH1 (R132H), которая идентифицирует 90% всех мутаций IDH, может быть выполнено на всех образцах диффузной глиомы для диагностических целей в качестве первого скрининга мутаций IDH. Если иммуногистохимия R132H-мутанта IDH1 отрицательна на олигодендроглиальном образце, следует выполнить секвенирование IDH1 (кодон 132) и IDH2 (кодон 172). В некоторых центрах секвенирование IDH1/2 заменило иммуногистохимическое исследование в качестве рутинного исследования образцов диффузной глиомы [1].

Предполагается, что неканонические мутации IDH1 и IDH2 ведут себя аналогично более распространенной мутации IDH1 R132H в IDH-мутантных олигодендроглиомах с коделецией 1p/19q, и связаны с аналогичными исходами. Однако, данный факт недостаточно охарактеризован в литературе, и необходимы дальнейшие исследования.

Коделеция 1p/19q

Совместная потеря хромосомных плеч 1p и 19q совместно с мутацией IDH определяет диагноз олигодендроглиома. Все опухоли с олигодендроглиальными гистологическими признаками должны быть исследованы на коделецию 1p/19q. Большинство диагностических лабораторий оценивают состояние 1p/19q, используя флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), но это, как правило, с помощью FISH невозможно оценить потерю всего 1p и 19q плеча. Исследования потери гетерозиготности (LOH), в которых оцениваются множественные области на 1p и 19q, являются лучшим инструментом для выявления коделеции всего плеча 1p/19q.



Комбинированная потеря цельного плеча хромосом 1p и 19q неизменно связана с мутацией IDH. Обнаружение коделеции в 1p/19q с помощью FISH в отсутствие мутации IDH (подтвержденным секвенированием IDH1/2) предполагает частичную потерю 1p и/или 19q. Данный факт должен побудить к дополнительному исследованию генетических изменений, связанных с глиобластомой (в частности, увеличение количества хромосом 7, потеря 10 или 10q, амплификация гена рецептора эпидермального фактора роста [EGFR]).

Коделеция 1p/19q возникает в результате несбалансированной транслокации короткого плеча хромосомы 19 (19p) в длинное плечо хромосомы 1 (1q), после чего производная хромосома с коротким плечом 1 и длинным плечом 19 теряется [10; 11]. В опухолях, в которых выявлена эта аномалия, коделеция 1p и 19q сохраняется по мере прогрессирования опухоли, что позволяет предположить, что эта транслокация является ранним событием в онкогенезе [12].

Среди пациентов с анапластической олигодендроглиомой и характерной коделецией 1p/19q наличие полисомии хромосом 1 и 19 может выявить подгруппу пациентов с наиболее худшим прогнозом [13; 14]. В исследовании 46 пациентов с коделецией 1p/19q пациенты с полисомией имели значительно меньшую медиану выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами без полисомии [14].

Дополнительные молекулярные изменения

Практически все опухоли с коделецией 1p/19q имеют мутации IDH и имеют гиперметилированный фенотип CpG-острова (CIMP), в котором промоторная область Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), как правило, также метилирована. Промоторное метилирование MGMT необходимо исследовать во всех случаях глиобластом, но его клиническая ценность при олигодендроглиомах менее ясна, и тестирование не является рутинным для этих опухолей.

Практически все IDH-мутантные 1p/19q-codeleted олигодендроглиомы несут мутацию обратной транскриптазы теломеразы (TERT).

Промоторные мутации TERT, однако, не являются исключительными для олигодендром, и их прогностическое значение зависит от генетического фона опухоли. При наличии в диффузной астроцитоме IDH дикого типа промоторные мутации TERT ассоциируются с плохим прогнозом, сходным с таковым для глиобластомы.

Многие олигодендроглиомы имеют дополнительные мутации в генах транскрипционного репрессора (CIC) и далее вверх в генах белка связывающего элемента 1 (FUBP1) [15; 16]. Мутации, инактивирующие CIC, ассоциировались с худшим исходом при наличии олигодендроглиальных опухолей [17].

Опухоли, ранее называвшиеся олигоастроцитомами

В прошлом опухоли, содержащие гистопатологические характеристики как олигодендроглиом, так и астроцитом, классифицировались как олигоастроцитомы. Исследования показали, что если применяются молекулярные критерии, эти опухоли имеют либо олигодендроглиальный генотип (мутация IDH, коделеция 1p/19q), либо астроцитарный генотип (мутация IDH, ATRX и опухолевый белок p53 [TP53]) [8]. В результате диффузные глиомы характеризуются либо как олигодендроглиома, либо как астроцитомы [1]. В случае, если невозможно провести молекулярно-генетическое исследование, может быть поставлен диагноз олигоастроцитомы, NOS. Истинные смешанные опухоли с генетическими поражениями, отражающими обе линии, встречаются очень редко.

Олигодендроглиомы, NOS

Опухоли с классической гистологической характеристикой олигодендроглиом, но для которых невозможно выполнить молекулярно-генетическое исследование, обозначаются как олигодендроглиома, NOS.

Опухоли с гистологическими признаками анапластической олигодендроглиомы, которые не имеют комбинированной мутации IDH и коделеции 1p/19q, не должны получать обозначение NOS в соответствии с классификацией ВОЗ и должны быть дополнительно исследованы генетически, поскольку многие из них содержат дополнительные генетические изменения, которые, в свою очередь, делают диагноз глиобластомы более подходящим [1].

Механизм чувствительности на химиотерапию

Реакция олигодендроглиом на химиотерапию первоначально наблюдалась в исследованиях с использованием режима химиотерапии прокарбазином, ломустинном и винкристином (PCV) у пациентов с рецидивирующими опухолями. Последующие исследования показали высокую частоту ответной реакции и с темозоломидом, состоящим из одного агента.

В данный момент продолжается изучение механизма, лежащего в основе хемочувствительности олигодендроглиом. Мутации IDH приводят к метаболическим изменениям, включая снижение уровня альфа-кетоглутарата, повышение уровня 2-гидроксиглутарата (2HG) и изменения уровней никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP) [18]. Это приводит к эпигенетическим изменениям и развитию CIMP, который, как правило, включает метилирование промотора MGMT [19]. MGMT является ядерным ферментом, ответ-

ственным за восстановление ДНК после химиотерапии алкилирующим агентом, и может опосредовать часть клеточной устойчивости к алкилирующим агентам. Экспрессия MGMT может быть подавлена метилированием его промотора [20].

Неясно, объясняют ли эти изменения исключительно чувствительность олигодендроглиом к химиотерапии. Дополнительные факторы могут быть связаны с уменьшением альфа-кетоглутарата и увеличением 2HG, вызванными мутацией IDH.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Louis D.N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* - 2016. - v. 131, n. 6. - p. 803-20. ISSN 0001-6322. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Ostrom Q.T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014 // *Neuro Oncol.* - 2017. - v. 19, n. suppl_5. - p. v1-v88, ISSN 1522-8517. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nox158>
3. Morshed R.A. et al. Molecular features and clinical outcomes in surgically treated low-grade diffuse gliomas in patients over the age of 60 // *J Neurooncol.* - 2019. - v. 141, n. 2. - p. 383-391. ISSN 0167-594x. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-018-03044-4>
4. Lassman A.B. et al. International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors // *Neuro Oncol.* - 2011. - v. 13, n. 6. - p. 649-59. ISSN 1522-8517. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nor040>
5. Strickland B.A. et al. Spinal Anaplastic Oligodendroglioma With Oligodendrogliomatosis: Molecular Markers and Management: Case Report // *Neurosurgery.* - 2016. - v. 78, n. 3. - p. E466-73. ISSN 0148-396x. <http://dx.doi.org/10.1227/neu.0000000000001019>
6. Lee Y.Y.; Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases // *AJR Am J Roentgenol.* - 1989. - v. 152, n. 2. - p. 361-9. ISSN 0361-803X (Print)0361-803x. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.152.2.361>
7. Jenkinson M.D. et al. Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features // *Brain.* 2006. - v. 129, n. Pt 7. - p. 1884-91. ISSN 0006-8950. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl108>
8. Sahm F. et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma // *Acta Neuropathol.* - 2014. - v. 128, n. 4. - p. 551-9. ISSN 0001-6322. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-014-1326-7>
9. Watanabe T. et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas // *Am J Pathol.* - 2009. - v. 174, n. 4. - p. 1149-53. ISSN 0002-9440. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2009.080958>
10. Griffin C.A. et al. Identification of der(1;19) (q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss // *J Neuropathol Exp Neurol.* - 2006. - v. 65, n. 10. - p. 988-94. ISSN 0022-3069 (Print)0022-3069. <http://dx.doi.org/10.1097/01.jnen.0000235122.98052.8f>
11. Jenkins R.B. et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma // *Cancer Res.* - 2006. - v. 66, n. 20. - p. 9852-61. ISSN 0008-5472 (Print)0008-5472. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-1796>
12. Fallon K. B. et al. Prognostic value of 1p, 19q, 9p, 10q, and EGFR-FISH analyses in recurrent oligodendrogliomas // *J Neuropathol Exp Neurol.* - 2004. - v. 63, n. 4. - p. 314-22. ISSN 0022-3069 (Print)0022-3069. <http://dx.doi.org/10.1093/jnen/63.4.314>
13. Jiang H. et al. Polysomy of chromosomes 1 and 19: an underestimated prognostic factor in oligodendroglial tumors // *J Neurooncol.* - 2014. - v. 120, n. 1. - p. 131-8. ISSN 0167-594x. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1526-y>



14. Snuderl M. et al. Polysomy for chromosomes 1 and 19 predicts earlier recurrence in anaplastic oligodendrogliomas with concurrent 1p/19q loss // Clin Cancer Res. - 2009. - v. 15, n. 20. - p. 6430-7. ISSN 1078-0432 (Print)1078-0432. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0867>
15. Dubbink H.J. et al. Molecular classification of anaplastic oligodendroglioma using next-generation sequencing: a report of the prospective randomized EORTC Brain Tumor Group 26951 phase III trial // Neuro Oncol. - 2016. - v. 18, n. 3. - p. 388-400. ISSN 1522-8517. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nov182>
16. Reuss D.E. et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma // Acta Neuropathol. - 2015. - v. 129, n. 1. - p. 133-46. ISSN 0001-6322. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-014-1370-3>
17. Gleize V. et al. CIC inactivating mutations identify aggressive subset of 1p19q codeleted gliomas // Ann Neurol. - 2015. - v. 78, n. 3. - p. 355-74. ISSN 0364-5134. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24443>
18. Clark O., Yen K., Mellinghoff I.K. Molecular Pathways: Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Cancer // Clin Cancer Res. - 2016. - v. 22, n. 8. - p. 1837-42. ISSN 1078-0432 (Print)1078-0432. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1333>
19. Van Den Bent M.J. 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. - v. 19, n. 19. - p. 5513-22. ISSN 1078-0432 (Print)1078-0432. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1157>
20. Watanabe T. et al. Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas // Acta Neuropathol. - 2002. - v. 103, n. 3. - p. 267-75. ISSN 0001-6322 (Print)0001-6322. <http://dx.doi.org/10.1007/s004010100464>

А.О. Кожаметова (MSc), Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Сығай
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМАНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ МЕН ДИАГНОСТИКАСЫ

Олигодендроглиома ісіктері мидағы сирек кездесетін бастапқы ісіктер болып табылады, ол орталық жүйке жүйесінің барлық нейроэпителиалды ісіктерінің шамамен 5% құрайды. Бұл көптеген жылдар бойы клиникалық көрінбейтін немесе баяу өсетін инфильтративті ісіктер.

Төмен қатерлі олигодендроглиомалардың көпшілігі T2-өлшенген магниттік-резонанстық томографияда (МРТ) гиперинтенсивті немесе аралас сигналға және T1-өлшенген бейнелерде гипоинтенсивті немесе аралас сигналға ие. Контрасты күшейту айнымалы болып келеді және міндетті түрде қатерлі жоғары дәрежені көрсетпейді.

Диагностика үшін изоцитратдегидрогеназ (IDH) мутациясына және 1p/19q коделециясына тестілеуді қоса алғанда, гистопатологиялық және молекулалық зерттеуге арналған тіндердің жеткілікті саны талап етіледі. Диагностикалық тін терең орналасқан ісіктер үшін стереотаксиялық биопсия арқылы немесе қол жетімді жерлерде ісіктерді барынша қауіпсіз кесу кезінде алынуы мүмкін.

Патологиялық, олигодендроглиома және анапластикалық олигодендроглиома IDH1 немесе IDH2 мутациясы және 1p/19q коделециясы бар генетикалық анықталған инфильтративті глиомалар болып табылады.

Басқа диффузиялық глиомалармен салыстырғанда олигодендроглиомалар жоғары химиялық сезімталдыққа ие. Хемосезімталдық механизмі, CpG (CIMP) гиперметилденген фенотипін және об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) промоторлы метилденуін қоса алғанда, метаболикалық индукцияланған эпигенетикалық өзгерістермен едәуір дәрежеде байланысты болуы мүмкін.

Негізгі сөздер: олигодендроглиома, IDH, 1p19q.



A.O. Kozhakhmetova (MSc), B.B. Zhetpisbayev, N.A. Sygai
JSC «National Centre for Neurosurgery», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTICS OF OLIGODENDROGLIOMA

Oligodendroglial tumors are rare primary brain tumors, accounting for approximately 5% of all neuroepithelial tumors of the central nervous system. These are slowly growing infiltrative tumors that can be clinically invisible for many years.

Most low-grade oligodendrogliomas have a hyper-intense or mixed signal on T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and a hypo-intense or mixed signal on T1-weighted images. Contrast enhancement is variable and does not necessarily indicate a high degree of malignancy.

Diagnosis requires a sufficient amount of tissue for histopathological and molecular studies, including testing for isocitrate dehydrogenase mutation (IDH) and 1p/19q codeletion. Diagnostic tissue can be obtained by stereotactic biopsy for deeply located tumors, or during the most safe tumor resection in accessible places.

Pathologically, oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma are genetically determined infiltrative gliomas that contain both the IDH1 or IDH2 mutation and 1p/19q codeletion.

Compared to other diffuse gliomas, oligodendrogliomas have high chemosensitivity. The chemosensitivity mechanism is likely to be significantly associated with metabolically induced epigenetic changes, including the hypermethylated CpG phenotype (CIMP) and the promoter methylation of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT).

Keywords: oligodendroglioma, IDH, 1p19q.



УДК 577.2.01; 616-006.484

И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

УЧАСТИЕ МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Глиальные опухоли являются наиболее распространенной формой первичных опухолей головного мозга, которые в процессе роста могут трансформироваться в злокачественную мультиформную глиобластому (GBM). В последние годы молекулярные механизмы, способствующие онкогенезу, становятся все более очевидными, но многое еще предстоит изучить. МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие не кодирующие РНК, длиной 18-22 нуклеотида, которые функционируют как ключевые регуляторы различных биологических процессов посредством отрицательного контроля над экспрессией генов на посттранскрипционном уровне. Новые данные свидетельствуют о том, что микроРНК играют важную роль в развитии опухолей человека. В последние годы наблюдается значительный прогресс в исследованиях о роли микроРНК в онкогенезе опухолей головного мозга, особенно в глиомах и ее злокачественных формах. МикроРНК регулируют широкий спектр опухолевых процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, ангиогенез, инвазию и апоптоз. Профилирование экспрессии микроРНК при различных патологических состояниях человека является быстро развивающейся областью, и вполне вероятно, что знания, полученные из этих исследований в отношении генеза глиом, будут иметь потенциал в области малоинвазивной терапии с участием микроРНК для улучшения прогноза у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: микроРНК, глиома, глиобластома, экспрессия, патогенез, терапия

1. Введение

Глиомы являются наиболее распространенными (~ 80%) первичными опухолями центральной нервной системы человека. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) об опухолях центральной нервной системы (ЦНС) глиомы были классифицированы по четырем основным гистологическим группам (I-IV классы) в соответствии с их микроскопическими характеристиками (такими как цитологическая атипия, анаплазия, митотическая активность, микрососудистая пролиферация и некроз) и клиническими проявлениями. Эти опухоли были также разделены на астроцитомы (ВОЗ Grade I-IV степени), олигодендроглиомы (ВОЗ Grade II-III) и смешанные олигоастроцитомы (ВОЗ Grade II-III) в зависимости от их предполагаемых клеток происхождения [1].

Глиома IV степени злокачественности (ВОЗ Grade IV) или мультиформная глиобластома (GBM, Glioblastoma multiforme) является наиболее рас-

пространенной и смертельной первичной опухолью головного мозга, которая варьируется в зависимости от возраста. Наибольшая частота анапластических астроцитом (ВОЗ Grade III степени) и GBM распространены среди пациентов старше 75-84 лет, но олигодендроглиомы чаще встречаются у лиц в возрасте 35-44 лет. GBM имеет очень агрессивное клиническое течение со средним временем выживаемости от 12,2 до 18,2 месяцев и менее 5% пациентов, живущих после 5 лет от первоначально поставленного диагноза [1-3]. Напротив, глиомы low-grade (ВОЗ Grade II-III), на которые приходится примерно одна треть всех глиом, обычно являются менее агрессивными опухолями с очень вариабельным клиническим течением, но которые недостаточно адекватно прогнозируются на основе их гистологического класса.

МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК, длиной приблизительно 18-22 нуклеотида, которые функ-



ционируют как ингибиторы трансляции путем связывания с их мРНК-мишенями (mRNAs) в 3'-нетранслируемых областях (3'-UTR, 3'-untranslated region) на посттранскрипционном уровне. На сегодняшний день имеются достаточно данных об физиологической роли микроРНК, которые играют важную роль в контроле клеточного цикла, пролиферации клеток, дифференцировке и апоптозе. Так же уровни экспрессии aberrантных микроРНК были выявлены в большинстве опухолевых новообразований. На основании уровня экспрессии микроРНК и основных мишеней-онкогенов (или генов-супрессоров опухолей), микроРНК могут действовать как онкогенные микроРНК (onco-miRs) при развитии опухоли и ее прогрессировании [1]. Онкогенные микроРНК, как правило, активируются в нормальных клетках под воздействием генетических повреждений, которые, в свою очередь, способствуют неопластической трансформации (туморогенез) путем глушения генов-супрессоров опухолей [2]. Учитывая их важную роль в канцерогенезе, сами микроРНК также подвергаются контролю как на посттранскрипционном, так и на эпигенетическом уровнях. Мутации в таких модификаторах, как изоцитратдегидрогеназа (IDH1 / 2, Isocitrate dehydrogenase 1 and 2) и обратная транскриптаза теломеразы (TERT, telomerase reverse transcriptase), приводят к глобальным изменениям в эпигеноме, являясь общими спутниками патогенеза глиом [2, 3]. Роли, которые эти мутации играют в дисрегуляции микроРНК и развитии глиом, к сожалению, плохо изучены.

В данной работе мы обсудим aberrантную экспрессию микроРНК и их участие в развитии и прогрессировании глиальных опухолей головного мозга. Так же, мы проведем всесторонний обзор микроРНК, нацеленных на ряд признаков глиом, которые включают дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез и инвазию. Также обсудим области применения микроРНК в терапии глиом и проблемы внедрения их в клиническую деятельность.

2. Роль микроРНК в пролиферации опухолевых клеток

Способность к непрерывному делению клеток является фундаментальной характеристикой всех видов опухолей, которые достигаются путем дерегулирования клеточных сигнальных путей. Важно отметить, что микроРНК могут влиять на пролиферацию, а также на способность избегать супрессо-

ров опухолевого роста, увеличивая возможности развития опухолевых клеток. Это иллюстрируется способностью выживаемости и пролиферации под контролем рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor) и Akt сигнального пути (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase). В глиальных опухолях, где повышение экспрессии EGFR является характерной чертой первичных опухолей, микроРНК, контролирующие экспрессию EGFR, отображают соответствующие нарушения и прогрессирование опухоли. Например, miR-7, который действует как супрессор опухоли, непосредственно нацеливается на EGFR и может независимо подавлять данный сигнальный путь. Повышение экспрессии эндогенной miR-7 в клетках GBM человека позволяет активировать сигнальный путь Akt и, таким образом, повысить жизнеспособность и инвазивность опухолевых клеток [4]. Белки RAS также являются мишенями для микроРНК и играют ключевую роль в дерегулировании сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку клеток во многих опухолях, включая глиомы. Let-7 представляет собой микроРНК, экспрессия которой уменьшается в глиальных клетках и обратно коррелирует с присутствием белков RAS. Это демонстрирует, что повышение экспрессии let-7 уменьшает действие RAS, приводя к уменьшению пролиферации и миграции опухолевых клеток *in vitro* и ингибированию роста опухоли *in vivo*. Однако let-7 не оказывало влияния на пролиферацию нормальных человеческих астроцитов *in vitro* [5]. Сигнальный путь Notch является важным регулятором клеточных процессов во время развития нормальных и опухолевых стволовых клеток [6, 7]. Активация пути Notch усиливает пролиферацию и, что интересно, радиорезистентность опухолевых стволовых клеток глиом [6 - 8]. Было показано, что снижение экспрессии miR-34a в зрелых клетках глиом и стволовых клетках человека ингибирует экспрессию c-Met (tyrosine-protein kinase Met), Notch-1 и Notch-2 путем связывания их с доменами мРНК 3'-UTR. Это доказывает, что miR-34a оказывает влияние на пролиферацию, выживаемость и миграцию глиальных клеток.

3. МикроРНК и апоптоз

В дополнение к росту опухоли и патологической пролиферации клеток, способность избегать апоптоза является важной характеристикой опухоли. Нарушение регуляции экспрессии микроРНК является одним из механизмов, позволяющих



опухолевым клеткам обходить пути запрограммированной гибели клеток. Кроме того, посредничество между микроРНК и апоптозом сильно связано с резистентностью к лекарственным средствам, так как многие методы лечения направлены на инициирование апоптотических путей.

МикроРНК могут иметь либо про-или антиапоптотические функции и, поэтому, проявляется различная экспрессия во время прогрессирования опухоли. Антиапоптотические микроРНК нацеливаются на проапоптотические гены и часто встречаются в глиальных опухолях. miR-21 является антиапоптотической микроРНК, которая воздействует на трансформирующий фактор роста – бета (TGF- β , transforming growth factor beta) и белок P-53 [9]. Ингибирование miR-21 приводит к активации каспаз, подавлению роста клеток, уменьшению инвазии, увеличению апоптоза и повышению хемочувствительности. Эти эффекты частично опосредуются снижением репрессии мишеней, включая HNRPK (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K), TAP63 и PDCD4 (Programmed cell death 4) [9,10]. Кроме того, miR-21 может модулировать внешний апоптотический путь через подавление FasL (Fas ligand), что особенно заметно в опухолевых стволовых клетках [11]. Таким образом, miR-21 оказывает широкое влияние на пути апоптоза, делая его важным компонентом в патогенезе глиом и перспективной целью для терапии.

Сверхэкспрессия miR-221 и miR-222 проявляется в клетках GBM, имеющих многочисленные мишени, участвующие в глиомагенезе, в том числе в апоптозе клеток. MiR-221/222 могут контролировать апоптоз путем нацеливания на про-апоптотический протеин P-53 (PUMA, p53 upregulated modulator of apoptosis). В нормальных условиях PUMA отвечает за контроль апоптоза, путем связи с Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) и Bcl-x (B-cell lymphoma 2). Таким образом, повышение экспрессии miR-221/222 и последующее снижение экспрессии PUMA способствует выживанию клеток и наоборот, снижение уровней экспрессии данных микроРНК дает возможность индуцировать гибель глиальных клеток и уменьшить рост опухоли [12].

4. МикроРНК и ангиогенез

Ангиогенез – это образование новых кровеносных сосудов путем ремоделирования ранее существовавших. Одной из характерных черт злокачественных глиом является обширная неоваскуляризация, где повышенная васкуляризация

позволяет увеличить пролиферативную и инвазивную способность опухолевых клеток из-за большей доступности кислорода и питательных веществ. По мере того, как метаболические потребности растущей массы опухоли превышают кислородную подачу существующей сосудистой сети, создавая условия гипоксии в тканях опухоли, начинается секреция проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, Vascular endothelial growth factor). Повышенный уровень VEGF и других проангиогенных факторов приводят к пролиферации эндотелиальных клеток и образованию новых кровеносных сосудов. Эта новообразованная аномальная сосудистая сеть не позволяет эффективно снабжать ткани достаточным количеством кислорода, дополнительно способствуя гипоксии и, тем самым, устойчивости к терапии [13, 14].

MiR-296 является одной из наиболее хорошо изученных микроРНК, которая, как известно, способствует ангиогенезу [15, 16, 17]. В одной из работ была показана роль miR-296 в ангиогенезе глиальных опухолей. Доказано, что сверхэкспрессия VEGF способна увеличивать экспрессию эндогенной miR-296 в клетках глиом человека *in vitro*. Этот указывает на связь с обратным действием, посредством которой VEGF индуцирует экспрессию miR-296, которая в свою очередь нацеливается на гепатоцитарный фактор роста с тирозинкиназной активностью (HGS, hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate), приводя к увеличению уровней экспрессии рецептора-2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2, Vascular endothelial growth factor receptor 2) и рецептора β фактора роста тромбоцитов (PDGFR- β , Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta), следовательно, увеличивая экспрессию данной микроРНК в ответ на VEGF. Кроме того, VEGF также способен индуцировать повышение экспрессии miR-296, через комплексный cross-talk механизм с рецептором фактора роста, который комбинаторно увеличивает уровни экспрессии miR-296 [18].

Семейство miR-17 и miR-93 активируется в GBM, повышая выживаемость клеток опухоли, роста опухоли и образование нейросфер, в частности, путем ангиогенеза. Сверхэкспрессия miR-93 индуцирует образование новых кровеносных сосудов, потенциально посредством подавления интегрин- β 8, белка, участвующего в клеточных и клеточно-матричных взаимодействиях. Fang и др. обнаружили, что васкулогенез может быть усилен сверхэкспрессией miR-93 в человеческой



клеточной линии глиобластомы U87, культивировав клетки совместно с эндотелиоцитами [19]. Это привело к увеличению пролиферации эндотелиальных клеток и образованию трубок *in vitro* и высокому увеличению образования кровеносных сосудов в опухолях ксенотрансплантата GBM у мышей [19]. Эти исследования иллюстрируют важную роль, которую микроРНК играют в *cross-talk* механизме между клетками, выступая в роли важнейших регуляторов в модуляции опухолевых клеток и их микроокружения.

5. Инвазия опухолевых клеток и метастазирование

Высокая инвазивность глиом является основным фактором неблагоприятного прогноза и резистентности к лечению у пациентов с данным видом опухоли. В отличие от многих других типов опухолей глиомы редко метастазируют через сосудистую сеть или лимфатические сосуды в другие органы, а скорее проникают в саму паренхиму головного мозга. Причина этого неясна, но может быть связана с ограничениями, обусловленными гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) или нейрон-специфическим микроокружением в головном мозге [18]. Основным препятствием для лечения глиом является прогрессирующее проникновение опухолевых клеток в глубинные участки и их способность, тем самым, успешно избежать хирургического лечения и лучевой терапии. Практически невозможно полностью удалить эти диффузно проникающие клетки путем хирургической резекции [14, 20]. Механизмы инвазии в глиомах плохо изучены, и лучшее понимание этих механизмов необходимо для развития более эффективных методов лечения.

Глиальные клетки, проникающие в нормальную ткань головного мозга, как правило, развиваются по мезенхимальному фенотипу и мигрируют вдоль кровеносных сосудов и участков белого вещества. Эти мигрирующие клетки имитируют миграцию ранних клеток-предшественников при развитии нервной системы, т.е. эпителиально-мезенхимный переход (EMT, epithelial-mesenchymal transition). Процесс инвазии опухолевых клеток включает в себя отсоединение интервенционной клетки от первичной опухолевой массы, адгезию к внеклеточному матриксу (ECM, extracellular matrix) нормальной ткани и, наконец, деградацию и утраты связи с ECM [18]. Изменения в ECM обеспечивают основные условия для облегчения миграции клеток. Одним из наиболее

распространенных путей передачи сигналов, связанных с миграцией и инвазией клеток, является фактор роста гепатоцитов (HGF, hepatocyte growth factor) и его рецептор *c-Met*, являющийся как одной из мишеней *miR-7* [21].

MiR-21 была первой микроРНК, которая была обнаружена в клетках GBM в 2005 году и, пожалуй, самая изученная микроРНК в этих опухолях на сегодняшний день. Активность *miR-21* повышается в клетках и тканях глиом человека по сравнению с нормальной тканью мозга [22]. Кроме того, уровни *miR-21* в глиомах коррелируют со степенью злокачественности опухоли, а низкие уровни *miR-21* в опухолях человека связаны с лучшей выживаемостью пациентов в соответствии с атласом ракового генома (TCGA, The Cancer Genome Atlas) [23]. Среди других клеточных функций *miR-21* способствует инвазии путем прямого воздействия на матричные металлопротеиназы (MMP, matrix metalloproteinase) и протеолитические ферменты, которые и деградируют ECM. Снижение экспрессии ингибиторов MMP, включающих реверсивно-индуцирующий-цистеин белок (RECK, reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs), миристолитированный аланин субстрат С-киназы (MARCKS, myristoylated alanine-rich C-kinase substrate) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ 3 (TIMP3, Tissue inhibitor of metalloproteinases-3), приводит к активации MMP и инвазии. В исследованиях показали, что ингибирование *miR-21* приводит к повышению экспрессии RECK и TIMP3, и, следовательно, уменьшение экспрессии MMP и инвазии глиальных клеток в модели ксенотрансплантата глиальной линии клеток U87 [24]. На MMP также нацелены и другие микроРНК, включая *miR-146b*. Было показано, что *miR-146b* ингибирует миграцию и инвазию клеток глиальных опухолей [25]. Используя микрочипы, *miR-146b* была идентифицирована как aberrантная микроРНК в клетках GBM человека. Повышение экспрессии *miR-146b* не влияла на рост клеток GBM человека, но значительно уменьшала миграцию и инвазию одной из клеточной линии GBM. MMP 16 была идентифицирована как одна из нижестоящих мишеней *miR-146b*. Таким образом, авторы пришли к выводу, что снижение экспрессии MMP16 опосредует эффекты *miR-146b* на инвазию, но это не было экспериментально доказано [25]. Многочисленные исследования показали, что уровень *miR-34a* снижается в клетках GBM по сравнению с нормальными тканями [26, 27]. Среди других клеточных функций,



таких как пролиферация и выживаемость клеток, miR-34a уменьшает инвазию в клетках GBM, частично путем воздействуя на сигналы HGF / c-Met и Notch1 / 2 [26].

Уровень экспрессии miR-10b значительно повышается в клетках GBM по сравнению с нормальной мозговой тканью. Прямая мишень miR-10b, которая, вероятно, участвует в инвазии глиом, включает в себя Homeobox 10 (HOXD10), который отрицательно регулирует рецептор урокиназного активатора плазминогена (uPAR, urokinase-type plasminogen activator receptor) и RhoC (RAS homolog family member C) [28]. Повышение экспрессии miR-10b отрицательно воздействует на уровень экспрессии HOXD10 и положительно влияет на уровни экспрессии RhoC и uPAR. Эти результаты свидетельствуют о том, что эта микроРНК может контролировать клеточную инвазию в RhoC и uPAR-зависимом механизме [28]. Более того, сверхэкспрессия miR-10b увеличивает инвазию клеток, и ее ингибирование уменьшает инвазию клеток *in vitro* [29]. MiR-7 также имеет множество мишеней, участвующих в метастазировании, включая киназу фокальных контактов (FAK, focal adhesion kinase), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K, Phosphoinositide 3-kinases), EGFR и RAF1 [4, 30]. Как указано в его целевых показателях, miR-7 функционирует как супрессор опухоли и, следовательно, его уровень снижен в клетках GBM. Его сверхэкспрессия может ингибировать метастазирование и инвазию клеток GBM путем прямого подавления FAK, медиатора внеклеточной матричной сигнализации, а также путем уменьшения экспрессии MMP2 и MMP9 [30]. Кроме того, подавляя экспрессию EGFR и ингибируя путь Akt, miR-7 может снизить жизнеспособность и инвазивность клеток GBM [4].

6. МикроРНК как модуляторы эффективности химио- и лучевой терапии

Было показано, что различные лекарственные средства изменяют экспрессию микроРНК в доклинических исследованиях, предполагая, что микроРНК могут быть подходящими мишенями для противоопухолевых агентов. Было показано, что экспрессия микроРНК изменяет химическую чувствительность в GBM. Сверхэкспрессия miR-21 значительно ингибировала действие темозоломида (TMZ, Temozolomide) на апоптоз, которая опосредовалась путем подавления экспрессии проапоптотических белков Bax (BCL2-associated X protein) и каспазы-3, а также увеличении экс-

пресии антиапоптотического белка Bcl-2 [31]. MiR-21 нацеливается на LRRFIP1 (LRR Binding FLII Interacting Protein 1) и способствует устойчивости к тенипозиду (VM-26) в GBM [32]. MiR-21 усиливает цитотоксический эффект TMZ, доксорубицина, паклитаксела и сунитиниба в GBM [33]. Экспрессия miR-370-3p была подавлена в TMZ-устойчивых клеточных линиях глиом. Экспрессия miR-370-3p повышала чувствительность клеток GBM к TMZ путем подавления саморепаративной способности ДНК (Дезоксирибонуклеиновая кислота) опухолевых клеток. Метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase) была идентифицирована как непосредственная предполагаемая мишень miR-370-3p и повышение экспрессии miR-370-3p восстановила чувствительность GBM к TMZ, влияя на экспрессию MGMT [34]. Сверхэкспрессия miR-423-5p усиливала способность GBM к образованию нейросфер и приводила к тому, что клетки опухоли становились устойчивы к TMZ [35].

Накопленные данные показали, что экспрессия miR-203, как было показано, усиливает радио- и химиочувствительность, подавляя EMT в GBM [36]. Повторная экспрессия miR-203 способствовала повышению чувствительности опухолевых клеток GBM к противоопухолевым препаратам и уменьшению инвазии и миграции клеток. Это исследование также продемонстрировало, что miR-203 подавляла EMT и химиорезистентность клеток GBM путем нацеливания на SNAI2 (Snail Family Transcriptional Repressor 2) [36]. Сверхэкспрессия miR-203 повышала чувствительность к лучевой терапии всех трех клеточных линий GBM человека [37]. Это исследование также продемонстрировало, что miR-203 потенциально контролирует восстановление повреждений ДНК через пути PI3K / AKT (Phosphoinositide 3-kinases / AKT) и JAK / STAT3 (Janus Kinase 2 / Signal transducer and activator of transcription 3) и может коллективно способствовать модуляции радиочувствительности в клетках GBM путем ингибирования восстановления повреждений ДНК и EMT [38]. Сверхэкспрессия miR-146b-5p увеличивала чувствительность к лучевой терапии, тем самым уменьшала жизнеспособность клеток и способности к образованию нейросфер [39].

7. Применение микроРНК в терапии опухолей

МикроРНК являются привлекательными кандидатами в лечении различных заболеваний, включая онкологию, из-за их небольшого разме-



ра, перманентной классовой последовательности и относительной стабильности. Существуют два общих подхода воздействия на микроРНК, который включает агонисты микроРНК или мимики (miRNA mimics, agomirs) и антагонисты микроРНК или антагомиры (antagomir, anti-miRs). Предлагаются несколько подходов в качестве терапевтических целей, где мы обсудим проблемы, связанные с их клиническим применением, в том числе дополнительным, "внецелевым", или "off-target" эффектом, специфичностью тканей, осложнениями с клеточным поглощением (cellular uptake) и нестабильностью *in vivo* [40,41].

7.1 Стратегические подходы

Применение anti-miRs является одним из подходов, используемых для угнетения функции целевой микроРНК. Они состоят из одноцепочечных олигонуклеотидов РНК, которые связываясь с мишенью, предотвращают связывание целевой микроРНК с ее мРНК – мишенью. AMOs представляют собой класс anti-miR, состоящий из химически модифицированных одноцепочечных олигонуклеотидов, которые необратимо и специфически связываются с комплементарной микроРНК. Использование так называемых олигонуклеотидов маскирующих микроРНК (miRNA-masking oligonucleotides (ONDs)) является так же одной из стратегий в ингибировании функции микроРНК. Стратегия маскирования микроРНК использовалась для ингибирования функции микроРНК-мишени и включает маскирование целевого сайта на мРНК с использованием модифицированной одноцепочечной РНК, комплементарной целевой последовательности [42].

В отличие от антагомиров, микроРНК не деградирует с использованием этого подхода, поэтому соответствующая функция конкретной микроРНК на других генах остается неповрежденной. Блокирование нуклеиновой кислоты (LNA, Locked nucleic acid) представляет собой тип антагомира, который включает замещение специфических нуклеотидов с бициклическими аналогами РНК в фиксированной структуре, что приводит к более высокому сходству и лучшей эффективности гибридизации [43]. К недостаткам относятся их ограниченный доступ ко всем тканям, потребность в повторном введении в больших дозах для ингибирования микроРНК на длительный период и их склонность накапливаться в печени [44]. Еще одним представителем антагонистов микроРНК являются так называемые "губки" микроРНК (miRNA sponges). Их

роль так же заключается в препятствии связыванию целевой микроРНК с мРНК - мишенью. Вместо того чтобы отдельно ориентироваться на одну микроРНК, они могут ориентироваться на всех членов семейства сразу, так как они распознает одну и ту же последовательность связывания [45]. Недостатком является то, что "губки" используют конкурентные микроРНК, которые не обладают химическими модификациями и поэтому могут поражаться от низкой аффинности связывания и требуют более высокой концентрации для блокирования цели [46]. Кроме того, существует потребность в сильных промоутерах и необходимость множественной векторной интеграции.

MiRNA mimics - это синтетические РНК-дууплексы, в которых одна нить идентична зрелой последовательности микроРНК (направляющая цепь, guide strand) и предназначена для «имитации» функции целевой микроРНК. Другая цепь (пассажирская цепь, passenger strand) лишь частично дополняет направляющую цепь [40, 41]. Двухрядная структура необходима для эффективного распознавания и загрузки направляющей цепи в RISC (RNA-induced silencing complex). Например, Chen и др. в своих работах обнаружили, что уровень экспрессии miR-203 значительно снижается в GBM по сравнению с глиомами low-grade I-III и нормальной мозговой тканью. Трансфекция miR-203 имитирует клетки GBM человека U251, заметно подавляющую экспрессию фосфолипазы D2, которая является мишенью miR-213 и, как считается, данная микроРНК является онкогенной. Это подавляло распространение и инвазию клеточной линии GBM человека U251, демонстрируя полезность miR-213 mimic для снижения экспрессии целевой эндогенной miR-213. Необходимо проявлять осторожность при разработке таких методов терапии, чтобы исключить потенциальную опасность того, что пассажирская цепь будет действовать как новая микроРНК и возможность вызвать нежелательные побочные эффекты [47].

7.2 Система доставки

Существует множество исследований показывающие хорошие результаты в работе с микроРНК *in vitro*, но исследования с успешной доставкой микроРНК *in vivo* ограничены. Химические модификации часто требуются для повышения стабильности микроРНК при ее доставке, поскольку при системном введении не модифицированные микроРНК могут быть деградированы в крови нуклеазами или впоследствии очищены через по-



чечную секрецию или ретикулоэндотелиальную систему [47]. В дополнение к химически - модифицированным антагомирам использование лентивирусных и аденоассоциированных вирусов для доставки экзогенных микроРНК было сообщено в нескольких работах [48, 49]. Хотя модифицированные аденовирусы или аденоассоциированные вирусные векторы могут быть эффективными для доставки генов, проблемы, связанные с иммунным ответом на вирус, всегда вызывают беспокойство и обсуждаются в других экспериментальных работах. Таким образом, невирусные векторы, которые сохраняют биосовместимость, эффективность нацеливания и повышенную эффективность трансфекции, являются более подходящей альтернативой для достижения успешной доставки микроРНК без связанных с ней побочных эффектов.

Мимики и антагомиры могут быть так же конъюгированы или образованы в комплексы с наночастицами, что делает их более устойчивыми к деградации нуклеазами. Неорганические наночастицы, такие как золото, оксид кремния и оксид железа, обычно используются для доставки ДНК. Золото является инертным элементом и не реагирует с большинством химических веществ, что делает его полезным для использования в живых организмах в качестве потенциального носителя для олигонуклеотидов. Недавние исследования показали многообещающие результаты, что наночастицы золота способны проникать через ГЭБ *in vivo* [50]. Показано, что наночастицы, состоящие из полиэтиленгликоля (PEG) - липосомных комплексов, обеспечивают сходство микроРНК с низкой иммуногенностью и длительной циркуляцией. Используя этот подход, многие исследования применили PEG - липосомные комплексы к опухолям-мишеням печени [49].

Для опухолей центральной нервной системы ГЭБ представляет собой уникальный барьер для доставки микроРНК в ткани-мишени. Недавние достижения в исследованиях с методами доставки лекарственных агентов, включая пептиды и иммунолипосомы, сейчас пересматриваются как новые терапевтические подходы, позволяющие обойти ГЭБ [51]. Даже после того, как микроРНК успешно доставят в интересующие ткани, по-прежнему существует проблема накопления целевого штамма и возможные побочные эффекты, связанные с превышающими дозами микроРНК-ассоциированной терапии. Кроме того, различные механические и биологические барьеры влияют на доставку микроРНК в конкретные клет-

ки-мишени, включая высокое интерстициальное давление в опухолевых клетках и сложность ECM [20, 21].

7.3 Клинические испытания

Основным преимуществом микроРНК является их способность сразу нацеливаться на несколько генов, и поэтому они могут эффективно влиять на гетерогенность опухоли. Однако одновременное нацеливание на несколько генов может также приводить к неожиданным побочным эффектам и нежелательной токсичности. Основным требованием для микроРНК-ассоциированных терапий является тщательный отбор кандидата в лице микроРНК. В идеале, микроРНК должна ориентироваться на желаемый онкоген (ы) с минимальным количеством мРНК-мишеней. В соответствии с этими мерами несколько микроРНК успешно прошли через доклиническую стадию и обсуждаются ниже.

В настоящее время существует несколько текущих клинических испытаний с использованием микроРНК в качестве терапии опухолей. К сожалению, нет клинических испытаний микроРНК-терапии при глиомах. На сегодняшний день в первой фазе идут исследования препарата Sobomarsen (MRG-106), который используется в терапии кожной Т-клеточной лимфомы, представляющий собой синтетический микроРНК антагонист (LNA), который ингибирует miR-155 [52]. Другая – терапия агонистами, где miR-16 представлена для пациентов с немелкоклеточным раком легкого [52]. Средством для доставки miR-16 являются «мини-бактерии» или транспортные средства доставки EnGeneIC (EDV), название как у самой производящей компании EnGeneIC [52].

Одной из первых проверенных методов использования микроРНК для лечения онкологических заболеваний является MRX34, синтетический miR-34a mimic с липосомами. Как известно, miR-34a функционирует как супрессор опухоли. MRX34 непосредственно ингибирует, по меньшей мере, 24 разных онкогена, включая c-Met, Notch, CDK4 и BCL2. Доклинические результаты на мышах были многообещающими и показали успешную, безопасную системную доставку miR-34a mimic без побочных эффектов со стороны иммунной системы [53].

В 2013 году было начато многоцентровое исследование, которое включало лечение пациентов с первичным раком печени, лимфомой, мелкоклеточным раком легкого и меланомой



с miR-34a mimic, которую вводили внутривенной инъекцией. Существенные доказательства противоопухолевой активности и приемлемые уровни безопасности были выделены в подгруппе пациентов с рефрактерными прогрессирующими солидными опухолями [54]. Тем не менее, испытание было приостановлено из-за серьезных побочных эффектов, связанных с иммунной системой, массивным выбросом цитокинов. В настоящее время триггером для этих иммунных реакций неясен, и доклинические испытания, возможно, придется повторить [52]. Что по поводу нейротоксичности, индуцированной микроРНК-ассоциированной иммуномодуляцией, является важной областью исследования. МикроРНК, выделенные из раковых клеток, могут непосредственно связываться с Toll-подобными рецепторами (TLR, Toll-like receptors) на поверхности соседних иммунных клеток, что может привести к активации необоснованных сигнальных путей в клетках-реципиентах [55]. Это может привести к нейродегенерации, что очевидно при опосредованной let-7b активации Toll-подобного рецептора 7 (TLR7) в нейронах.

Другое воздействие на иммунную систему при МикроРНК - терапии это aberrantная активация специфических врожденных иммунных эффекторных клеток, включая естественные киллерные клетки (NK-клетки) по пути TLR1-NF- κ B (ядерный фактор каппа - В, nuclear factor kappa - В). Это может повлиять на множественные функции NK-клеток, включая продукцию цитокинов, пролиферацию и цитотоксичность, которые могут изменять иммунный ответ и индуцировать злокачественную трансформацию [55, 56]. Кроме того, это может привести к секреции воспалительных цитокинов и интерферонов I типа (IFN) с помощью TLR, в зависимости от структуры, последовательности и систем доставки специфических микроРНК, что, таким образом, влияет на врожденный и адаптивный иммунный ответ. Это может активировать каскад событий, приводящих к праймированию окружающих иммунных клеток, в результате чего они становятся более чувствительными к стимуляции РНК [47, 55, 57]. Эти проблемы, связанные с токсичностью, нуждаются в решении,

чтобы лучше понять и предотвратить связанные с иммунной системой побочные эффекты, подобные тем, которые произошли с MRX34.

Еще одно средство, которое применялось в клинической области это миравирсен, где оценивается в ходе клинических испытаний для лечения инфекции вируса гепатита С (HCV). Миравирсен является β -D-окси-LNA-модифицированным олигонуклеотидом, который нацелен на miR-122. Специфический miR-122 эндогенно экспрессируется в гепатоцитах и играет важную роль в их развитии, дифференцировке и метаболизме. Эта микроРНК также участвует в репликации РНК HCV в комплексе с белком Argonaute 2. Этот белковый комплекс miR-122 / вирусный РНК / Argonaute 2 также помогает предотвратить нуклеолитическую деградацию HCV. В присутствии миравирсена miR-122 не может связываться с комплексом, и вирус не может реплицироваться [58].

8. Заключение

МикроРНК, как полагают, регулируют экспрессию одной трети человеческого генома. Профилирование экспрессии aberrantных микроРНК дает более лучшее понимание в прогрессировании глиальных опухолей, предоставив ценную информацию о патогенезе опухоли и потенциальном применении микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней. МикроРНК положительно или отрицательно регулируют пролиферацию опухолевых клеток, апоптоз, миграцию, инвазию, ангиогенез, воздействуя на многочисленные гены-мишени. МикроРНК также участвуют в регуляции малигнизации глиом и дифференцировки, показывая тем самым, что дерегулирование некоторых микроРНК коррелирует с клиническим прогнозом. Несмотря на наличие достоверных доказательств того, что микроРНК задействованы в онкогенезе глиальных опухолей, конкретные механизмы их участия малоизвестны. Современные молекулярно-биологические исследования, направленные на определение мишеней отдельных микроРНК и их кластеров, безусловно, позволит в дальнейшем добиться тонкой регуляции сигнальных путей, нарушения которых ассоциированы с неопластическими процессами.

Конфликт интересов: Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Данная работа была проделана при поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 5 февраля 2019 № УГ-28.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pang C., Guan Y., Zhao K., Chen L., Bao Y., et al. Up-regulation of microRNA-15b correlates with unfavorable prognosis and malignant progression of human glioma // *Int J Clin Exp Pathol.* - 2015(8). - 4943–4952.
2. Zheng X., Chopp M., Lu Y., Buller B., Jiang F. MiR-15b and miR-152 reduce glioma cell invasion and angiogenesis via NRP-2 and MMP-3 // *Cancer Lett.* - 2013(329). - 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.026>
3. Li D., Chen P., Li X.Y., Zhang L.Y., Xiong W., et al. Grade-specific expression profiles of miRNAs/mRNAs and docking study in human grade I–III astrocytomas // *OMICS.* - 2011(15). - 673–682. <https://doi.org/10.3892/br.2013.97>
4. Liu Z., Liu Y., Li L., Xu Z., Bi B., Wang Y., Li J.Y. MiR-7-5p is frequently downregulated in glioblastoma microvasculature and inhibits vascular endothelial cell proliferation by targeting RAF1 // *Tumour Biol.* - 2014(35). - 10177–10184. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4378>
5. Lee S.T., Chu K., Oh H.J., Im W.S., Lim J.Y., et al. Let-7 microRNA inhibits the proliferation of human glioblastoma cells // *J Neurooncol.* - 2011(102). - 19–24. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0286-6>
6. Fan X., Khaki L., Zhu T.S., Soules M.E., Talsma C.E., et al. NOTCH pathway blockade depletes CD133-positive glioblastoma cells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts // *Stem Cells.* - 2010. - 28(1). - 5–16. <https://doi.org/10.1002/stem.254>
7. Shih A.H., Holland E.C. Notch signaling enhances nestin expression in gliomas // *Neoplasia.* - 2006. - 8(12). - 1072–82.
8. Wang J., Wakeman T.P., Lathia J.D., Hjelmeland A.B., Wang X.F., et al. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells // *Stem Cells.* - 2010. - 28(1). - 17–28. <https://doi.org/10.1002/stem.261>
9. Papagiannakopoulos T., Shapiro A., Kosik K.S. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells // *Cancer Res.* - 2008(68). - 8164–8172. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1305>
10. Gaur A.B., Holbeck S.L., Colburn N.H., Israel M.A. Downregulation of Pcd4 by mir-21 facilitates glioblastoma proliferation in vivo // *Neuro Oncol.* - 2011(13). - 580–590. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor033>
11. Shang C., Guo Y., Hong Y., Liu Y., Xue Y.X. MiR-21 up-regulation mediates glioblastoma cancer stem cells apoptosis and proliferation by targeting FASLG // *Mol. Biol. Rep.* - 2015(42). - 721–727. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3820-3>
12. Chen L., Zhang J., Han L., Zhang A., Zhang C., et al. Downregulation of miR-221/222 sensitizes glioma cells to temozolomide by regulating apoptosis independently of p53 status // *Oncol Rep.* - 2012(27). - 854–860. <https://doi.org/10.3892/or.2011.1535>
13. Masui K., Mischel P.S., Reifenberger G. Molecular classification of gliomas // *Handb Clin Neurol.* - 2016(134). - 97–120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00006-2>
14. Perry A., Wesseling P. Histologic classification of gliomas // *Handb Clin Neurol.* - 2016(134). - 71–95. PMID: 26948349. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0>
15. Waitkus M.S., Diplas B.H., Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas // *Neuro-oncology.* - 2016(18). - 16–26. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov136>
16. Buckner J.C., Shaw E.G., Pugh S.L., et al. Radiation plus procarbazine, ccnu, and vincristine in low-grade glioma // *N Engl J Med.* - 2016(374), - 1344–1355. 10.1056/NEJMoa1500925. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500925>
17. Cheng W., Ren X., Zhang C., Han S., Wu A. Expression and prognostic value of microRNAs in lower-grade glioma depends on IDH1/2 status // *J Neurooncol.* - 2017(132). - 207–218. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2368-6>
18. Wurdinger T., Tannous B.A., Saydam O., Skog J., Grau S., et al. MiR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells // *Cancer Cell.* - 2008. - 14(5). - 382–93. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.10.005>
19. Fang L., Deng Z., Shatseva T., Yang J., Peng C., et al. MicroRNA miR-93 promotes tumor growth and angiogenesis by targeting integrin-beta8 // *Oncogene.* - 2011(30). - 806–821. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.465>
20. Sedo A., Mentlein R. *Glioma Cell Biology*; Springer: New York, NY, USA, 2014.
21. Babae N., Bourajjaj M., Liu Y., Van Beijnum J.R., Cerisoli F., et al. Systemic miRNA-7 delivery inhibits tumor angiogenesis and growth in murine xenograft glioblastoma // *Oncotarget.* - 2014(5).

- 6687–6700. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2235>
22. Conti A., Aguenouz M., La Torre D., Tomasello C., Cardali S., et al. MiR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II-IV astrocytic tumors // *J Neurooncol.* – 2009. – 93(3). – 325–32. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9797-4>
23. Malzkorn B., Wolter M., Liesenberg F., Grzendowski M., Stühler K., et al. Identification and functional characterization of microRNAs involved in the malignant progression of gliomas // *Brain Pathol.* – 2010. – 20(3). – 539–50. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00328.x>
24. Awad A.J., Burns T.C., Zhang Y., Abounader R. Targeting MET for glioma therapy // *Neurosurg Focus.* – 2014(37). – E10. 10.3171/2014.9.FOCUS14520
25. Xia H., Qi Y., Ng S.S., Chen X., Li D., et al. MicroRNA-146b inhibits glioma cell migration and invasion by targeting MMPs // *Brain Res.* – 2009(1269). – 158–65. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.037>
26. Areeb Z., Stylli S.S., Koldej R., Ritchie D.S., Siegal T., et al. MicroRNA as potential biomarkers in glioblastoma // *J Neurooncol.* – 2015(125). – 237–248. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1912-0>
27. Ye X., Wei W., Zhang Z., He C., Yang R., et al. Identification of microRNAs associated with glioma diagnosis and prognosis // *Oncotarget.* – 2017(8). – 26394–26403. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14445>
28. Rathod S.S., Rani S.B., Khan M., Muzumdar D., Shiras A. Tumor suppressive miRNA-34a suppresses cell proliferation and tumor growth of glioma stem cells by targeting akt and wnt signaling pathways // *FEBS Open Bio.* – 2014(4). – 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2014.05.002>
29. Agostini M., Knight R.A. Mir-34: From bench to bedside // *Oncotarget.* – 2014(5). – 872–881. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1825>
30. Wu D.G., Wang Y.Y., Fan L.G., Luo H., Han B., et al. MicroRNA-7 regulates glioblastoma cell invasion via targeting focal adhesion kinase expression // *Chin Med J (Engl.)*. – 2011(124). – 2616–2621. <https://doi.org/10.3390/cancers5041306>
31. Shi L., Chen J., Yang J., Pan T., Zhang S., Wang Z. MiR-21 protected human glioblastoma U87MG cells from chemotherapeutic drug temozolomide induced apoptosis by decreasing Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 activity // *Brain Res.* – 2010(1352). – 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.009>
32. Li Y., Li W., Yang Y., Lu Y., He C., et al. MicroRNA-21 targets LRRFIP1 and contributes to VM-26 resistance in glioblastoma multiforme // *Brain Res.* – 2009(1286). – 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.053>
33. Zhang S., Han L., Wei J., Shi Z., Pu P., et al. Combination treatment with doxorubicin and microRNA-21 inhibitor synergistically augments anticancer activity through upregulation of tumor suppressing genes // *Int J Oncol.* – 2015. – 46 (4). – 1589–1600. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2841>
34. Gao Y.T., Chen X.B., Liu H.L. Up-regulation of miR-370-3p restores glioblastoma multiforme sensitivity to temozolomide by influencing MGMT expression // *Sci Rep.* – 2016(6). – 32972. <https://doi.org/10.1038/srep32972>
35. Li S., Zeng A., Hu Q., Yan W., Liu Y., You Y. MiR-423-5p contributes to a malignant phenotype and temozolomide chemoresistance in glioblastomas // *Neurooncol.* – 2017. – 19 (1). – 55–65. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now129>
36. Liao H., Bai Y., Qiu S., Zheng L., Huang L., et al. MiR-203 downregulation is responsible for chemoresistance in human glioblastoma by promoting epithelial-mesenchymal transition via SNAI2 // *Oncotarget.* – 2015. – 6 (11). – 8914–8928. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3563>
37. Ujifuku K., Mitsutake N., Takakura S., Matsuse M., Saenko V., et al. MiR-195, miR-455-3p and miR-10a (*) are implicated in acquired temozolomide resistance in glioblastoma multiforme cells // *Cancer Lett.* – 2010. – 296 (2). – 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.04.013>
38. Chang J.H., Hwang Y.H., Lee D.J., Kim D.H., Park J.M., Wu H.G., Kim I.A. MicroRNA-203 modulates the radiation sensitivity of human malignant glioma cells // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2016. – 94 (2). – 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.001>
39. Yang W., Yu H., Shen Y. MiR-146b-5p overexpression attenuates stemness and radioresistance of glioma stem cells by targeting HuR/lincRNA-p21/beta-catenin pathway // *Oncotarget.* – 2016. – 7 (27). – 41505–41526. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9214>
40. Abba M.L., Patil N., Leupold J.H., Moniuszko M., Utikal J., Niklinski J., Allgayer H. MicroRNAs as novel targets and tools in cancer therapy //



- Cancer Lett. - 2017(387). - 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.043>
41. Barata P., Sood A.K., Hong D.S. RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: Current status and future directions // *Cancer Treat Rev.* - 2016(50). - 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.08.004>
 42. Kazuyoshi M., Miyagishi M. Tiny masking locked nucleic acids effectively bind to mRNA and inhibit binding of microRNAs in relation to thermodynamic stability // *Biomed Rep.* - 2014. - 2(4). - 509–512. <https://doi.org/10.3892/br.2014.260>
 43. Dai X., Tan C. Combination of microRNA therapeutics with small-molecule anticancer drugs: Mechanism of action and co-delivery nanocarriers // *Adv Drug Deliv Rev.* - 2015. -(81). - 184–197. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.09.010>
 44. Velu C.S., Grimes H.L. Utilizing antagomiR (antisense microRNA) to knock down microRNA in murine bone marrow cells // *Methods Mol Biol.* - 2012(928). - 185–195. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-008-3_15
 45. Van Rooij E., Kauppinen S. Development of microRNA therapeutics is coming of age // *EMBO Mol. Med.* - 2014. - 6. - 851–864. <https://doi.org/10.15252/emmm.201100899>
 46. Ling H., Fabbri M., Calin G.A. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nature reviews // Drug Dis.* - 2013(12). - 847–865. <https://doi.org/10.1038/nrd4140>
 47. Chen Y., Gao D.Y., Huang L. In vivo delivery of miRNAs for cancer therapy: Challenges and strategies // *Adv Drug Deliv Rev.* - 2015(81). - 128–141. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.009>
 48. Van Rooij E., Kauppinen S. Development of microRNA therapeutics is coming of age // *EMBO Mol. Med.* 2014(6): 851–864. [10.15252/emmm.201100899](https://doi.org/10.15252/emmm.201100899)
 49. Krutzfeldt J. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best practice & research // Clin Endocrinol Metab.* - 2016(30). - 551–561. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.07.004>
 50. Sela H., Cohen H., Elia P., Zach R., Karpas Z., Zeiri Y. Spontaneous penetration of gold nanoparticles through the blood brain barrier (BBB) // *J Nanobiotechnol.* - 2015(13). - 71. <https://doi.org/10.1186/s12951-015-0133-1>
 51. Lai F., Fadda A.M., Sinico C. Liposomes for brain delivery // *Expert Opin Drug Deliv.* - 2013(10). - 1003–1022.
 52. Gabriely G., Wurdinger T., Kesari S., Esau C.C., Burchard J., Linsley P.S., Krichevsky A.M. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators // *Mol Cell Biol.* - 2008 (28). - 5369–5380. <https://doi.org/10.1128/MCB.00479-08>
 53. Bouchie A. First microRNA mimic enters clinic // *Nat Biotechnol.* - 2013(31). - 577. <https://doi.org/10.1038/nbt0713-577>
 54. Han L., Yue X., Zhou X., Lan F.M., You G., et al. MicroRNA-21 expression is regulated by beta-catenin/stat3 pathway and promotes glioma cell invasion by direct targeting reck // *CNS Neurosci Ther.* - 2012(18). - 573–583. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00344.x>
 55. Jeong E.H., Kim H., Jang B., Cho H., Ryu J., et al. Technological development of structural DNA/RNA-based RNAi systems and their applications // *Adv Drug Deliv Rev.* - 2016(104). - 29–43. <https://doi.org/10.3390/cancers9070085>
 56. Beaulieu A.M., Bezman N.A., Lee J.E., Matloubian M., Sun J.C., Lanier L.L. MicroRNA function in nk-cell biology // *Immunol Rev.* - 2013(253). - 40–52. <https://doi.org/10.1111/imr.12045>
 57. Moschos S.A., Usher L., Lindsay M.A. Clinical potential of oligonucleotide-based therapeutics in the respiratory system // *Pharmacol Ther.* - 2017(169). - 83–103. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.009>
 58. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J., Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA // *N Engl J Med.* - 2013(368). - 1685–1694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209026>

И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли

Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Башкирия мемлекеттік медицина университеті» Федералдық мемлекеттік бюджеттік жоғары білім беру мекемесі, Уфа қ., Башкортостан Республикасы, Ресей

МИДЫҢ ГЛИАЛДЫ ІСІКТЕРІНІҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕ МИКРОРНҚ-НЫҢ ҚАТЫСУЫ

Глиалды ісіктер өсу барысында қатерлі мультинысанды глиобластомаға (GBM) айнала алатын мидың бастапқы ісіктерінің ішіндегі ең кең таралған түрі болып табылады. Соңғы жылдары онкогенезге ықпал ететін молекулярлық механизмдер әлдеқайда айқын болып келе жатыр, дегенмен әлі де көп нәрсе зерттеуді қажет етеді. МикроРНҚ (miRNAs) ұзындығы 18-22 нуклеотидтен тұратын кодтамайтын қысқа РНҚ болып табылады, олар посттранскрипциялық деңгейде гендердің экспрессиясына теріс бақылау арқылы әр түрлі биологиялық үрдістердің негізгі реттеушісі ретінде қызмет етеді. Жаңа деректер адам ағзасында ісіктің дамуында микроРНҚ-ның маңызды рөл ойнайтынын көрсетеді. Соңғы жылдары ми ісіктерінің онкогенезінде, әсіресе глиомалар мен олардың қатерлі түрлерінде, микроРНҚ-нің рөлі туралы айтарлықтай жетістіктер байқалуда. МикроРНҚ жасушалық пролиферацияны, жетілуді, ангиогенезді, инвазия мен апоптозды қоса алғандағы ісік үрдістерінің кең спектрін реттейді. Адамның әр түрлі патологиялық жағдайлары кезінде микроРНҚ экспрессиясын қалыпқа келтіру тез дамып келе жатқан сала болып табылады және осы зерттеулерден глиома генезіне қатысты алынған білім осындай патологиясы бар науқастардың болжамын жақсарту үшін микроРНҚ-ның қатысуымен азинвазивті емдеу саласында әлеуетке ие болатындығы әбден мүмкін.

Негізгі сөздер: микроРНҚ, глиома, глиобластома, экспрессия, патогенез, емдеу.

I.F. Gareev, O.A. Beylerli

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

MICRORNA PARTICIPATION IN THE PATHOGENESIS OF GLIAL TUMORS OF THE BRAIN

Glial tumors are the most common form of primary brain tumors that can grow into a malignant glioblastoma multiforme (GBM) during growth. In recent years, molecular mechanisms that promote oncogenesis have become increasingly apparent, but much remains to be learned. MicroRNAs (miRNAs) are short non-coding RNAs with 18-22 nucleotides in length which function as key regulators of various biological processes through negative control over gene expression at the post-transcriptional level. New evidence suggests that miRNAs play an important role in the development of human tumors. In recent years, significant progress has been made in research on the role of miRNA in the oncogenesis of brain tumors, especially in gliomas and its malignant forms. MicroRNAs regulate a wide range of tumor processes including cell proliferation, differentiation, angiogenesis, invasion and apoptosis. Profiling miRNA expression in various human pathological conditions is a rapidly growing field, and it is likely that the knowledge gained from these studies regarding the genesis of gliomas will have the potential in the field of minimally invasive therapy with miRNA to improve the prognosis of patients with this pathology.

Keywords: miRNA, glioma, glioblastoma, expression, pathogenesis, therapy

**УДК 617-089.844**

А.В. Яриков (к.м.н.)^{1,2,4}, А.П. Фраерман (д.м.н.)^{2,3}, А.С. Мухин (д.м.н.)³, В.А. Леонов^{2,3}, В.Г. Лютиков (д.м.н.)³, Д.Г. Кузьминых⁴, А.М. Цыганков⁵, Д.А. Цыганков⁵

¹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», г. Нижний Новгород, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ «Первый клинический медицинский центр», г. Ковор, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Российская Федерация, Республика Мордовия

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Роль атеросклероза брахиоцефальных артерий в развитии неврологической симптоматики пытались выяснить на протяжении XX веков. Некоторые представления о болезнях связаны с поражением сонных артерий известны со времен Древней Греции. В работе представлена история развития исследования атеросклероза магистральных артерий головного мозга и его взаимосвязь с развитием инсульта. Далее описана подробная история становления хирургии сонных артерий – от лигирования артерий до различных способов каротидной эндартерэктомии и стентирования. Показаны преимущества использования заплаты при каротидной эндартерэктомии перед первичным швом зоны артериотомии. Произведено сравнение результатов эверсионной и классической каротидных эндартерэктомий. Далее в работе проведен сравнение результатов каротидной эндартерэктомии и стентирования. Однако в настоящее время основным методом лечения атеросклероза сонных артерий остается каротидная эндартерэктомия, хотя происходит прогрессивный рост каротидного стентирования. Вопросы модифицирования хирургической техники и комбинированных операций – каротидной эндартерэктомии с экстра-интракраниальным шунтированием остаются открытыми.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, внутренняя сонная артерия, инсульт, каротидное стентирование, стеноз сонных артерий.

Введение. В развитых странах острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) располагается на 3-м месте среди этиологии смертности населения, уступая только кардиологической и онкологической патологиям, а также первое место среди причин инвалидизации людей трудоспособного возраста [1-6]. Это превращает ишемический инсульт (ИИ) в одну из наиболее важных медико-социальных проблем [7-11]. Профилактика ИИ основывается на выявлении его патогенетических основ [12-14]. ИИ подразделяют на 5 подтипов: атеротромботический (34%), кардиоэмболический (22%), гемодинамический (15%), лакунарный (20%), по типу гемореологической микроокклюзии — 9% [11, 15]. Атеросклеротические стеноокклюзирующие поражения брахиоцефальных (БЦА) и интракраниальных артерий трактуется в роли наиболее основного фактора риска ИИ [2, 3, 16-19]. Субстратом поражения БЦА являются атеросклеротические бляшки, прогрес-

сирование которых часто сочетается некрозами и геморрагиями в их строму, что может вести к изъязвлению бляшки в просвете сосуда [15, 20]. Изъязвленные и гетерогенные атеросклеротические бляшки могут быть причиной микроэмболий и ИИ [17, 20, 7]. Чаще всего гемодинамически значимый атеросклероз сонных артерий (СА) локализуется в зоне бифуркации общей сонной артерии (ОСА) [1, 8, 21, 22, 23]. Необходимо подчеркнуть, что атеросклеротические стенозы и окклюзии несравнимо чаще фиксируются в БЦА в сравнении с интракраниальными [21, 22, 24, 25]. На сегодняшний момент не остается сомнений в приоритете хирургического метода лечения этой патологии [26-29]. Количество ежегодно выполняемых каротидных эндартерэктомий (КЭ) в условиях специализированных стационаров (нейрохирургии и ангиохирургии) продолжает расти и, например, в США собирает около 100 000-150 000 операций в год [2, 28, 30, 31, 32].



История развития изучения атеросклероза магистральных артерий головного мозга (ГМ). Еще в V веке до н.э. Hippocrates сделал первый очерк того, что возможно именовать в настоящий момент транзиторной ишемической атакой (ТИА): «Исключительные атаки оцепенения и анестезии значатся предвестниками надвигающейся апоплексии» [33]. СА была знаменита в Древней Греции как сосуд асфиксии и глубокого сна. В Англии в 1856 г. было анонсировано наблюдение молодой женщины с неврологическими и зрительными расстройствами со сниженной пульсацией правой СА с присутствием над ней систолического шума [34, 35]. Во время аутопсии был зарегистрирован стеноз ОСА справа, а наружная сонная артерия (НСА) справа была окклюзирована с присутствием некрозов на скальпе и черепе в бассейне кровоснабжения данной артерии [35]. Первая клиническая картина тромбоза внутренней сонной артерии (ВСА) и позвоночной артерии была описана Penzoldt F. (Германия) в 1881 г. Детальный разбор атеросклероза БЦА берет начало в середине XX века. Chiari H. в 1905 г. при проведении аутопсии лица с эмболией сосудов ГМ и, не обнаруживая других ходов для эмболии, отпрепарировал СА по всей длине и визуализировал язву с тромбозом в зоне бифуркации ОСА [35]. Еще тогда, он убедительно рекомендовал обследовать СА у лиц с «апоплексическим ударом» [33]. В 1914 г. Hunt R. в г. Нью-Йорк на основе аутопсии установил взаимосвязь между окклюдующим поражением артерий нижних конечностей и СА, стало быть, впервые показал на генерализованный характер атеросклероза [33, 35]. В 1914 г. Mattas P. разработал компрессионный тест, дающий возможность оценить потенциал коллатерального кровообращения ГМ [33]. В 1936 г. Sjoqvist O. впервые с помощью ангиографии диагностировал окклюзию СА. В 1937 г. нейрохирург Moniz E. представил 4 пациентов, которым диагноз «окклюзия внутренней сонной артерии» был поставлен с помощью ангиографии. В 1951 г. Johnson H. и Walker A. подобрали 107 инцидентов тромбоза СА, верифицированных при помощи ангиографии сосудов ГМ, и на этой основе сделали вывод, что данная патология гораздо более частая, чем полагалось прежде. В двух фундаментальных исследовательских работах 1951 г. и 1954 г. C. Miller Fisher показал взаимосвязь между стеноокклюдующей патологией шейного сегмента СА и, как он изложил «главными причинами ИИ». В обследованиях СА на шее он зафиксировал 45 инцидентов тотальной

или субтотальной стенозов одной или обеих СА в числе 432-х аутопсий. У 4-х лиц с установленной эмболией сосудов ГМ атероматозной материал был выявлен в бифуркации ОСА [35].

История развития хирургии СА. Первые оперативные вмешательства на СА производились при их повреждении и сводились к их лигированию. В 1803 и 1809 гг. британский хирург Соорер А. выполнил операцию по поводу аневризм СА. Операция включала в себя лигирование артерии дистальнее и проксимальнее аневризматического мешка. Позже Соорер А. высказал предположение о возможности формирования ИИ после выполнения лигирования СА [33]. Реконструктивная хирургия СА стартовала с Gluck T., который в 1898 г. в Германии показал возможность восстановления тока крови по ВСА с применением аутовенозного трансплантата в эксперименте. Далее Паржевский А.С. в 1916 г. впервые благополучно сформировал анастомоз по типу «конец-в-конец» на СА после резекции артериовенозной аневризмы ОСА. В 1918 г. Haberer H. произвел резекцию травмированного участка ОСА с дальнейшим формированием анастомоза по типу «конец-в-конец» раненому в шею солдату. A Conley J. в 1951 г. провел протезирование ВСА по поводу каротидной хемодектомы, которому провели резекцию вовлеченного в опухолевый процесс фрагмента ОСА и ВСА с дальнейшим восстановлением кровотока, вшивая протез из большой подкожной вены с наложением 2 анастомозов «конец-в-конец» [36]. Операции на СА начали проводиться все чаще, все же, они не проводились с целью лечения атеросклероза СА до самого 1953 г.

Первооткрывателями в данной области стали Eastcott H., Carrea R. и DeVakey M.E., которые самостоятельно друг от друга произвели с положительным результатом операции восстановления кровотока во ВСА [37].

Carrea R., Molins M. и Murphy G. - нейрохирург, сосудистый хирург и терапевт соответственно, в 1951 г. в Буэнос-Айресе произвели с успехом реконструкцию ОСА и ВСА после резекции стенозирующего участка в бифуркации, выполнив единовременно шейную симпатэктомию [35]. У 41-летнего больного регрессировали систематические инциденты афазии, правосторонней пирамидной недостаточности и слепоты на левый глаз [36].

С момента осуществления DeVakey M.E. в 1953 г. благополучной продольной артериотомии ВСА и тромбэндартерэктомии из нее, эта операция стала главной в лечении атеросклероза магистраль-

ных артерий ГМ [37]. Хирургический результат был подтвержден послеоперационной ангиографией. Оперированная СА была проходима и спустя 19 лет, когда пациент скончался от сердечной недостаточности [34].

В 1954 г. в журнале «Lancet» была представлена статья, опубликованная Eastcott H. с коллегами из госпиталя Святой Марии (Лондон) о каротидной реконструкции (резекция СА с формированием анастомоза «конец в конец» между ОСА и ВСА) у лица с системными эпизодами ТИА [36, 38]. В 1956 г. Lin P., Javid H., Doyle E. в военном госпитале Мэйдиджен (Вашингтон) применили аутовену после резекции окклюзированного сегмента СА. Эти сообщения стали причиной процесса, так именуемой «эпидемии КЭ», в основном, в Северной Америке в 1960-1970 гг. В двух первоначальных рандомизированных исследованиях результатов КЭ не было установлено весомых доказательств эффективности данного хирургического вмешательства, ввиду того, что эти исследования были малочисленны. В конце 1970-х обстановка уже не удовлетворяла объективному протоколу оперативному лечению, из-за отсутствия четких показаний к хирургическому вмешательству, процент осложнений был недопустимо высок, применялись разные вариации КЭ даже в пределах одной страны.

В СССР первые реконструктивные вмешательства на СА были произведены в 1959 г. Злотником Э.И. и Лерманом В.И., а в 1962 г. – Богатыревым Ю.В. при остром тромбозе СА. Активно развивать направление реваскуляризирующей хирургии ГМ в СССР начали с 1960-х гг. Приоритет в развитии реконструктивных операций на БЦА принадлежали Петровскому Б.В. и Покровскому А.В. [36].

С течением времени КЭ широкомасштабно шагнула в оперативную практику. В 1964 г. Parrot J.C. исполнил сочетанную операцию: КЭ с применением заплаты и резекцию подключичной артерии с репозицией в ОСА [16]. Превосходство пластики заплатой содержится в уменьшении вероятности рестеноза, возникающего часто при первич-

ном шве, главным образом, если диаметр артерии первоначально неширокий [6]. Следовательно, операция DeBakey M.E., модифицированная Parrot J.C., стала «золотым стандартом» оперативного лечения атеросклероза СА [40]. Однако этот вид оперативного вмешательства имеет ряд недостатков. Во-первых, присутствие в зоне вмешательства инородного (синтетического или ксенобиологического) материала, что увеличивает вероятность инфицирования и тромбоза. В случае использования аутоvene уменьшается риск тромбоза, однако это требует дополнительного времени для ее изъятия. Во-вторых, увеличивается время формирования сосудистого шва, а, следовательно, и пережатия ВСА, что усиливает ишемию ГМ. В-третьих, при комбинации стеноза ВСА с патологической извитостью или деформацией ВСА, что встречается достаточно часто, наступает маловероятным устранение двух патологий СА за одно хирургическое вмешательство. В противоположность этому, превосходством данной операции является возможность ее исполнения при пролонгированных атеросклеротических бляшках (рисунок 1) [39].

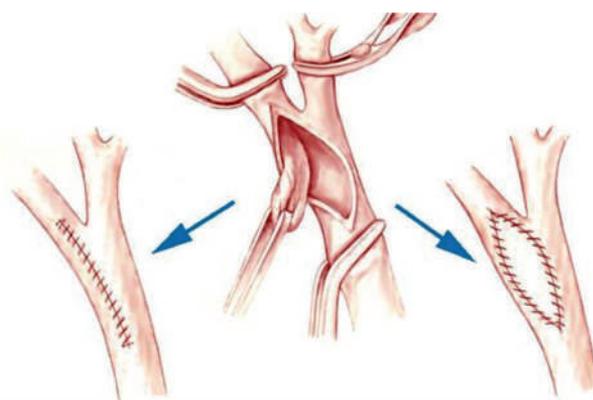


Рисунок 1 - Схема выполнения КЭ: первичный шов и использование заплаты

Применение заплаты с целью закрытия артериотомии показало лучшие результаты в сравнении с первичным швом, что доказано многими исследованиями и представлено в таблице 1.

Таблица 1

ВЫБОР СПОСОБА ЗАКРЫТИЯ АРТЕРИОТОМИИ [41]

	Общее число пациентов		Количество инсультов		Количество рестенозов	
	первичный шов	заплата	первичный шов	заплата	первичный шов	заплата
Hertzer 1987	483	434	3,1%	0,7%	31%	9%
Ranaboldo 1993	104	109	5,8%	1,8%	16%	6%
AbuRahma 1996	135	264	5,2%	1,5%	12%	3%
Katras 2001	97	107	2,8%	1,0%	9%	6%
Ali 2005	117	119	7,7%	1,7%	25%	7%
Rockman 2005	233	1377	5,6%	2,2%	-----	-----
Verhoeven 2005	83	236	6,0%	2,5%	11%	7%
Manheim 2005	216	206	1,9%	3,9%	8,6%	2,2%
Hertzer 2006	783	1479	2,8%	1,4%	29%	15%

В настоящий момент в арсенале хирурга имеется широкий выбор материалов для заплата: аутоартерия, аутовена, политетрафторэтилен (ПТФЕ), дакрон, консервированная твердая мозговая оболочка, ксеноперикард (КСПД). Результаты использования заплата при ККЭ из различных материалов представлены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЗАПЛАТЫ [41]

	Общее количество пациентов				Количество инсульт				Количество рестенозов			
	вена	дакрон	ПТФЕ	КСПД	Вена	дакрон	ПТФЕ	КСПД	Вена	дакрон	ПТФЕ	КСПД
Aburahma 1996	130		134		0,8%		2,2%		2,9%		2,2%	
Archie 2000	903	359	27						0,6%	6,4%	3,7%	
Jacobowitz 2001	159	90			2,0%	2,2%			2,2%	8,5%		
Greco 2003	80		80		1,3%		6,4%		9,3%		13,3%	
Naylor 2004	134	133			4,5%	7%			1,6%	7%		
Aburahma 2008		100	100			3%	2%			21%	11%	
Фокин 2013	83		113		3,6%		4,5%		1,3%		10,4%	
Карпенко 2013			61	178			0%	1,5%			31,2%	9,8%

Позднее введенная в практику эверсионная КЭ (ЭКЭ) лишена указанных недостатков классической КЭ (ККЭ). В 1959 г. De Backey M.E. представлена идея ЭКЭ. Способ содержится в отсечении ОСА

на 1,5 см проксимальнее ее бифуркации и удалении бляшки с помощью выворачивания дистальной части ОСА и начальных сегментов НСА и ВСА одним блоком (рисунок 2).

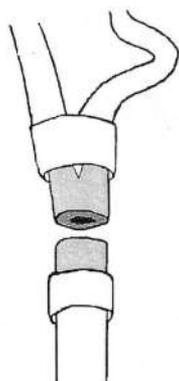


Рисунок 2 - ЭКЭ по DeBakey M.E.

Следовательно, перечисленные выше недостатки ККЭ нейтрализуется, потому что в ране отсутствует чужеродный трансплантат, снижение времени пережатия ВСА, а также осуществимое ее сочетание с устранением патологической деформации ВСА.

В 1984 г. Kieny R. описал свойственную современному хирургу технику ЭКЭ. Способ содержит в себе отсечение ВСА в области устья, эверсии ее в дистальном направлении с удалением бляшки и реимплантации ВСА в старое устье (рисунок 3).

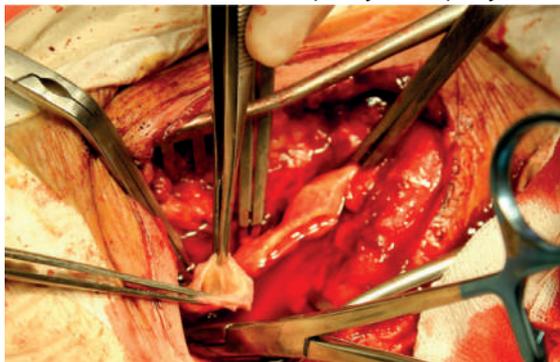


Рисунок 3 - ЭКЭ по Kieny R.

Далее данная методика получила широкое применение и в настоящее время представляется самым распространенным способом реконструкции СА.

В 1993 г. Chevalie J. модифицировал технику выполнения ЭКЭ. Она состоит в поперечном пересечении ВСА дистальнее бляшки и производстве короткой продольной артериотомии ОСА с переходом на устье НСА. Проксимальный сегмент ВСА выворачивался в просвет ОСА, бляшка удаляется одним блоком. Далее воссоздается целостность ВСА и зашивался участок артериотомии в ОСА (рисунок 4).

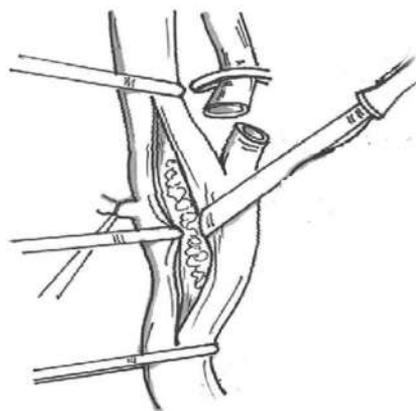


Рисунок 4 - ЭКЭ по Chevalie J.

Впрочем, данная операция не распространена, так как контроль удаления дистальной части бляшки оказывается фактически невозможным [28]. Независимо от многолетнего опыта, многочисленные исследования и работы, выполненные в данной области, решение о выборе методики и техники КЭ в настоящее время сохраняется весьма спорным. Результаты ЭКЭ и ККЭ представлены в таблице 3.

Таблица 3

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКЭ И ККЭ [33, 41, 42]

	Общее число пациентов		Количество инсультов		Количество рестенозов	
	ЭКЭ	ККЭ	ЭКЭ	ККЭ	ЭКЭ	ККЭ
Vanmaele 1994	102	98	2,9%	6,1%	1,0%	2,0%
Entz 1997	739	715	1,4%	4,0%		
EVEREST 1998	678	675	--	--	2,8%	5,5%
Katras 2001	118	214	--	--	1,7%	6,5%
Сао 2002	--	--	1,7%	2,6%	2,5%	5,2%
Казанчян 2009	243	570	--	--	4,2%	11,5%
Demirel 2012	206	310	1,0%	6,1%	2,4%	3,2%

Основными преимуществами ЭКЭ пред ККЭ являются: отсутствие использования пластического материала, избирательность при лечении сочетанной патологии ВСА (стеноз + извитость), сохранение природной геометрии бифуркации ОСА, быстрота выполнения, снижение риска рестеноза, относительная экономичность [4, 33].

Применение заплаты при закрытии артериотомии создает изменения нативной геометрии бифуркации СА, грубую деформацию этой зоны СА, преимущественно в области дистальной части заплаты. Изучая диаметр, характер и степень турбулентности кровотока после ЭКЭ и ККЭ, доказано, что при классической диаметр ВСА превосходит обычные параметры, и использование заплат вызывает деформации и перегибы артерии, содействуя процессу турбулентности тока крови [4]. При ЭКЭ инциденты удлинения или деформации СА не наблюдались, восстанавливались естественные размеры артерии и отсутствовала турбулентность кровотока [4].

Дополнительным видом каротидной реконструкции является протезирование ВСА [43]. Оно обычно производится при опухолях СА и области шеи, протяженных поражениях ВСА (более 4 см.), при травмах и аневризмах СА, когда нет возможности возобновить природную геометрию артерии [33, 44]. При атеросклеротических поражениях протезирование используется редко. Это связано с тем, что каждый трансплантат (синтетический, аутовенозный и т.д.) ведет к высокому риску тромбообразования и инфицирования, отдаленных рестенозов и окклюзий, кардинальному разрушению рефлексогенной зоны [44]. Более того, использование аутовенозного трансплантата увеличивает риск формирования ложной аневризмы.

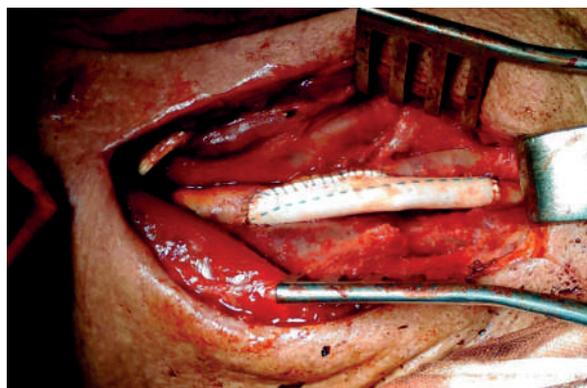


Рисунок 5 - Протезирование ВСА ПТФЭ

Основными осложнениями КЭ являются: ИИ (частота 0,3-2,1 %), геморрагический инсульт (0,4-2,0%), инфаркт миокарда (0,7-4,0 %), послеоперационная окклюзия ВСА (0,8-5,0 %), синдром церебральной гиперперфузии (0,2-18,9%), ТИА (1,7-2,4%), повреждение черепно-мозговых нервов (3,0-53,0%), послеоперационная гематома шеи (2,1-12,0%) и генерализованные судорожные приступы (0,4-1,0%) [33, 34, 35, 41].

Каротидное стентирование (КС). В 1977 г. Mathias K. проинформировал об перкутанной ангиопластике ВСА. Первые вмешательства сопровождалось высоким риском развития эмболии в сосуды ГМ, и поэтому сильно критиковались ангиохирургами. Однако развитие систем защиты ГМ, а также переход от ангиопластики к КС значительно улучшили результаты эндоваскулярных вмешательств. В 1994 г. Marks M. и его коллеги анонсировали опыт применения стента Palmaz для дилатации и стентирования ВСА у 2 больных, у которых консервативное лечение было без эффекта.

В исследовании CREST [45] проведено сравнение КС и КЭ у 2502 лиц. Они были разделены на две группы: в 1 проводилась – КЭ, во 2 – КС (в 98% случаев использовались средства защиты). Лиц с асимптомными стенозами было – 1181, с симптомными – 1321. Исследование проводилось в 117 стационарах США и Канады. Период наблюдения составил 30 дней после операции. Результаты исследования представлены в таблице 4.



Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CREST

	КС	КЭ
Инфаркт миокарда (асимптомный)	1,2%	2,2%
Инфаркт миокарда (симптомный)	1,0%	2,3%
Обширный инсульт (асимптомный)	0,5%	0,3 %
Обширный инсульт (симптомный)	1,2%	0,9%
Малый инсульт (асимптомный)	2,0%	1,0%
Малый инсульт (симптомный)	4,3%	2,3%
Инсульт (асимптомный)	2,5%	1,4%
Инсульт (симптомный)	5,5%	3,2%
Повреждение черепных нервов	0,3%	4,7%

CREST показало, что выше риск инфаркта миокарда в группе лиц, которым выполнена КЭ, а инсульта в группе КС. У больных младше 70 лет результаты были лучше в группе КС, а в группе КЭ - более старшего возраста. Риск повреждения черепных нервов значительно выше в группе КЭ [33, 41, 45].

Результаты еще одного исследования (ICSS) были опубликовано в 2010 г. В нем принимали участие лица с симптомным (>50%) стенозом СА. 1713 больных были разделены на две группы: в 1 проводилась КЭЭ (n=855), 2 – КС (n=858), причем в 75% случаев использовались средства защиты [33, 41, 46]. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты исследования ICSS

	КС	КЭЭ
Инсульт (за 120 дней)	65	35
Осложнения (инсульт, смерть, инфаркт миокарда)	8,5%	5,2%
Смерть	19	7
Повреждение черепных нервов	1	45

В ICSS было доказано, что КЭ представляется более эффективным методом для реваскуляризации ГМ у больных с симптомным стенозом СА [46].

В настоящее время стентирование БЦА составляет серьезную конкуренцию открытым операциям, а их количество неуклонно растет.

Положение хирургии СА в настоящее время. Конец XX века ознаменовался невероятным ростом числа хирургических вмешательств при атеросклерозе СА [18, 32, 47, 48]. Самыми распространёнными способами реконструкциями СА в настоящее время являются: ЭКЭ по Kieny R., ЭКЭ по DeVakey M.E., ККЭ с заплатой и КС [33, 41, 44, 49]. Рост числа операций на БЦА связан с совершенствованием методик и технологий данных операций, увеличением продолжительности жизни населения, глобализацией медицины, внедрением новых инструментальных методов диагностики и организацией медицинской помощи боль-

ных с ОНМК [37, 44, 47, 50]. Частота осложнений и летальность снижается по мере приумножения опыта в технических деталях хирургических вмешательств, определении показаний, внимательном учете степени генерализации атеросклероза, риска сопутствующих заболеваний и усовершенствовании анестезиологического пособия [3, 36, 44]. По прошествии времени после выполнения первой КЭ большой вклад в развитие хирургии СА в мире внесли Abu Rahma A., Hertzner N., Chang J., Naylor R., Cao P., Rockman C.B., Babu M.A., Rothwell P.M., Archie J.P., Ballotta E., Loftus C.M., Grego F., Demirel S. В России большой вклад внесли Покровский А.В., Фокин А.А., Сокуренок Г.Ю., Казанчян П.О., Дуданов И.П., Усачев Д.Ю., Крылов В.В., Карпенко А.А., Антонов Г.И., Алехин Д.И., Леманев В.Л., Дашьян В.Г., Лукьянчиков В.А., Виноградов Р.А. [32, 33, 52, 53, 54].



В настоящее время стенозы СА занимают 2-е место по распространенности в структуре нейрохирургической патологии (48 случаев на 100 тыс. человек), уступая дегенеративно-дистрофическим заболеваниям позвоночника (50 случаев на 100 тыс.) и опережая даже тяжелую ЧМТ (17 случаев на 100 тыс.) [32]. Атеросклероз БЦА представляется объектом интереса врачей нескольких хирургических специальностей, и до сих пор вызывает немало споров вопрос о том, кто из них должен оперировать пациентов с данной патологией [37, 55]. Зарубежные исследования не выявили статистически значимых различий в результатах хирургического лечения данных больных, проведенного сосудистыми хирургами, кардиохирургами и нейрохирургами [33, 41]. Основным фактором, влияющим на исход операции и частоту осложнений, является опыт хирурга, который должен выполнять не менее 10 КЭ в год [32]. В пользу активного участия нейрохирургов в лечении пациентов со стенозами СА говорит и тот факт, что арсенал хирургических вме-

шательств не ограничивается вмешательствами на БЦА, а может быть дополнен экстракраниально-интракраниальным шунтированием при выявлении окклюзии экстракраниального сосуда [53, 56-60].

Заключение. Мы попытались исчерпывающе рассказать эволюцию современного представления атеросклероза СА и ее лечения – с древних времен до настоящего времени. Тем не менее, никакая история не является законченной, поэтому выражаем наши извинения тем, кого ввели в заблуждение потенциальными погрешностями и неточностями. Неоспоримо и то, что лечение атеросклероза СА продолжает эволюционировать. Операции, которые 50 лет назад смотрелись невозможными, сейчас приобрели широкое распространение. И на основании того, что каждое поколение вносит свой вклад, предыдущие «истины» будут испытываться сомнениям, а новые технологии и методики станут более успешными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедов А.Д., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Шмигельский А.В., Беляев А.Ю., Соснин А.Д. Каротидная эндартерэктомия у больных с высоким хирургическим риском // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2013. - Т. 77. - № 4. - С. 36-42.
2. Крылов В.В., Леманев В.Л., Мурашко А.А., Лукьянчиков В.А., Далибалдян В.А. Лечение пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий в сочетании с интракраниальными аневризмами // Нейрохирургия. - 2013. - № 2. - С. 80-85.
3. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Леманев В.Л., Далибалдян В.А., Лукьянчиков В.А., Нахабин О.Ю., Токарев А.С., Полунина Н.А., Сенько И.В., Хамидова Л.Т., Кудряшова Н.Е., Григорьева Е.В. Хирургическое лечение больных с двусторонними окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий // Нейрохирургия. - 2014. - № 4. - С. 16-25.
4. Антонов Г.И., Митрошин Г.Е. Варианты выполнения эверсионной каротидной эндартерэктомии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2005. - Т. 6. - С. 108.
5. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Соснин А.Д., Шишкина Л.В., Шмигельский А.В., Нагорская И.А., Васильченко В.В., Беляев А.Ю., Ахмедов А.Д., Батищева Е.В. Хирургическое лечение больных с патологическими деформациями сонных артерий // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2014. - Т. 78. - № 5. - С. 3-15.
6. Антонов Г.И., Щиголев Ю.С., Ким Э.А., Маряшев С.А. Алгоритм применения методов обследования при хирургическом лечении недостаточности мозгового кровообращения и профилактики ишемического инсульта // Клиническая неврология. - 2014. - № 1. - С. 3-8.
7. Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Сазонова О.Б., Шмигельский А.В., Подопригора А.Е. Синдром церебральной гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2011. - Т. 75. - № 3. - С. 31-38.
8. Далибалдян В.А., Лукьянчиков В.А., Шалумов А.З., Полунина Н.А., Токарев А.С., Шатохина Ю.И., Степанов В.Н. Временная сублюксация нижней челюсти при вмешательствах по поводу высокого атеросклеротического поражения экстракраниального отдела внутрен-



- ней сонной артерии // Нейрохирургия. - 2016. - № 1. - С. 60-67.
9. Лукьянчиков В.А., Удодов Е.В., Полунина Н.А., Токарев А.С., Далибалдян В.А., Нахабин О.Ю., Григорьева Е.В., Шатохина Ю.И., Кудряшова Н.Е., Гусейнова Г.К., Ходыкин Е.А., Дашьян В.Г., Леменёв В.Л., Крылов В.В. Возможности хирургической коррекции тромбоза внутренней сонной артерии у пациентов с острым ишемическим инсультом // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. - 2017. - Т. 6. - № 2. - С. 110-117.
 10. Белякин С.А., Антонов Г.И., Лазарев В.А., Митрошин Г.Е., Галактионов Д.М., Миклашевич Э.Р., Мельничук С.В., Гладышев С.Ю. Сравнительный анализ сонно-подключичной транспозиции и стентирования при стенотическом поражении подключичной артерии // Военно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 332. - № 10. - С. 29-35.
 11. Телепнева М.Л., Логинов О.Е., Чеботарь Е.В., Катынов В.В., Иванов Л.Н. Тактика хирургического лечения пациентов с контралатеральной окклюзией внутренней сонной артерии // Современные технологии в медицине. - 2016. - Т. 8. - № 4. - С. 322-325.
 12. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Яковлев С.Б., Арустамян С.Р., Шмигельский А.В. Протокол обследования и хирургического лечения больных со стенозирующими поражениями магистральных артерий головного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2009. - № 2. - С. 48-54.
 13. Лукьянчиков В.А., Токарев А.С., Полунина Н.А., Нахабин О.Ю., Удодов Е.В., Далибалдян В.А., Сытник А.В., Крылов В.В. Оценка эффективности каротидной эндартерэктомии с помощью интраоперационной флоуметрии // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2017. - Т. 23. - № 2. - С. 41-47.
 14. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Шмигельский А.В., Ахмедов А.Д., Шульгина А.А. Каротидная эндартерэктомия у больных с симптоматическими окклюзиями противоположной внутренней сонной артерии // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2017. - 81(6). - С. 5-15. <https://doi.org/10.17116/neiro20178165-15>
 15. Ким А.В., Антонов Г.И., Лазарев В.А., Джинджихадзе Р.С., Миклашевич Э.Р., Мельничук С.В., Гладышев С.Ю., Курносенко В.Ю. Хирургическое лечение больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии в остром периоде // Нейрохирургия. - 2014. - № 1. - С. 126-131.
 16. Антонов Г.И., Галкин П.В., Митрошин Г.Е. Хирургическая коррекция стенозирующих поражений брахиоцефального ствола, подключичной и позвоночной артерий в лечении вертебробазилярной недостаточности // Нейрохирургия. - 2008. - № 1. - С. 25-32.
 17. Brinjikji W., Huston J. 3rd, Rabinstein A.A., Kim G.M., Lerman A., Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability // J Neurosurg. - 2016. - 124(1). - P. 27-42. doi: 10.3171/2015.1.JNS142452
 18. Якубов Р.А., Хайрутдинов А.И., Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Винокуров И.А. Реваскуляризация головного мозга в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114. - № 3-2. - С. 32-36.
 19. Ackerman P.D., Loftus C.M. Should we adopt micro-interintimal dissection: a novel and worthwhile advance in carotid surgery technique, but does it prevent restenosis and early neurological deficits? // World Neurosurg. - 2014. - 82(1-2). - P. e87-9. doi: 10.1016/j.wneu.2013.02.074
 20. Мамедов Ф.Р., Арутюнов Н.В., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Фадеева Л.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Современные методы нейровизуализации при стенозирующей и окклюдующей патологии сонных артерий // Лучевая диагностика и терапия. - 2012. - № 3. - С. 109-116.
 21. Мамедов Ф.Р., Арутюнов Н.В., Усачев Д.Ю., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Пяшина Д.В., Фадеева Л.М., Корниенко В.Н. Комплексная нейрорадиологическая диагностика при атеросклеротическом поражении сонных артерий // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2011. - № 1. - С. 4-10.
 22. Гаврилова О.В., Стаховская Л.В., Буклина С.Б., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Беляев А.Ю., Ахметов В.В., Скворцова В.И. Когнитивные функции у больных со стенозирующими поражениями магистральных артерий головы до и после каротидной эндартерэктомии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2011. - № 4. - С. 18-22.
 23. Зайцев О.С., Усачев Д.Ю., Шахнович В.А., Лукшин В.А. Психические нарушения при двустороннем стенозе внутренних сонных артерий

- // Социальная и клиническая психиатрия. - 2005. - Т. 15. - № 3. - С. 52-56.
24. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А. Стенозирующие и окклюзирующие поражения магистральных артерий головного мозга // Клиническая неврология. - 2004. - Т. 3. - С. 107.
25. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Лубнин А.Ю., Прохин И.Н., Шахнович В.А., Шмигельский А.В., Огурцова А.А., Чурилов М.В., Шишкина Л.В., Кинякин В.Н. Этапное хирургическое лечение больных с множественными стенозирующими и окклюзирующими поражениями магистральных артерий головного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2007. - № 1. - С. 16-22.
26. Seicean A., Kumar P., Seicean S., Neuhauser D., Weil R.J. Surgeon specialty and patient outcomes in carotid endarterectomy // J Neurosurg. - 2018. - 10. - 1-10. doi: 10.3171/2018.2.JNS173014
27. Lieber B.A., Henry J.K., Agarwal N., Day J.D., Morris T.W. 3rd, Stephens M.L., Abla A.A. Impact of Surgical Specialty on Outcomes Following Carotid Endarterectomy // Neurosurgery. - 2017. - 80(2). - P. 217-225. doi: 10.1093/neuros/nyw027
28. Mukerji N., Manjunath Prasad K.S., Vivar R., Mendelow A.D. Carotid endarterectomy—safe and effective in a neurosurgeon's hands: a 25-year single-surgeon experience // World Neurosurg. - 2015. - 83(1). - P. 74-9. doi: 10.1016/j.wneu.2013.02.088
29. Babu M.A., Meissner I., Meyer F.B. The durability of carotid endarterectomy: long-term results for restenosis and stroke // Neurosurgery. - 2013. - 72(5). - P. 835-8; discussion 838-9; quiz 839. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828a7e30
30. Крылов В.В., Лукьянчиков В.А. Хирургическая реваскуляризация головного мозга при остром инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114. - № 12-2. - С. 46-52.
31. Шмигельский А.В., Усачев Д.Ю., Лубнин А.Ю., Лукшин В.А., Беляев А.Ю., Троицкий А.П., Савин И.А. Ранняя интраоперационная диагностика церебральной ишемии во время вмешательства на сонных артериях. клинический пример разумного сочетания регионарной и общей методик анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2009. - Т. 3. - № 1. - С. 46-51.
32. Закондырин Д.Е., Полунина Н.А., Лукьянчиков В.А., Токарев А.С., Сенько И.В., Далибалдян В.А., Крылов В.В. Внедрение результатов симуляционного обучения в практику оказания нейрохирургической помощи пациентам со стенозирующими поражениями сонных артерий // Нейрохирургия. - 2018. - Т. 20. - № 1. - С. 103-108.
33. Яриков А.В. Ближайшие и отдаленные результаты эверсионных каротидных эндартерэктомий. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2017. - 131 С.
34. Древаль О.Н., Лазарев В.А., Джинджихадзе Р.С. Краткий исторический очерк становления сосудистой нейрохирургии. Часть 2. Стено-окклюзирующая патология брахиоцефальных артерий, внутричерепные кровоизлияния и сосудистые мальформации головного мозга // Нейрохирургия. - 2010. - № 4. - С. 80-87.
35. Хамитов Ф.Ф., Дибиров М.Д., Гулешов В.А. Хирургическое лечение хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Москва: Наука, 2010. - 112 С.
36. Крылов В.В., Леманев В.Л. Операции реваскуляризации головного мозга в сосудистой нейрохирургии. Москва: БИНОМ, 2014. - 272 с.
37. Гайдар Б.В., Парфёнов В.Е., Свистов Д.В., Полежаев А.В., Беляков К.В., Ландик С.А., Писанов Н.А. Становление школы военной нейрохирургии в стенах военно-медицинской академии // Военно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 334. - № 12. - С. 27-32.
38. Eastcott H., Pickering G., Rob C. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. // Lancet. -1954. - № 267(2). - P. 994-996.
39. Loftus C.M. Tips, tricks, subtleties, and superiority of carotid artery surgery // World Neurosurg. - 2015. - 83(5). - 758-61. doi: 10.1016/j.wneu.2013.07.091
40. Lamba N., Zenonos G.A., Igami Nakassa A.C., Du R., Friedlander R.M. Long-Term Outcomes After Carotid Endarterectomy: The Experience of an Average-Volume Surgeon // World Neurosurg. - 2018. - 118. - e52-e58. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.120
41. Яриков А.В., Балябин А.В., Яшин К.С., Мухин А.С. Хирургические методы лечения стеноза сонных артерий // Современные технологии в медицине. - 2015. - №4. - С. 189-200.



42. Синявин Г.В., Миланов Н.О., Хрипков А.С. Сравнительный анализ эффективности хирургических методов лечения стенозов сонных артерий // Московский хирургический журнал. - 2010. - № 3 (13). - С. 31-36.
43. Лысенко А.В., Белов Ю.В., Катков А.И., Комаров Р.Н., Стоногин А.В. Хирургическое лечение ложной аневризмы внутренней сонной артерии после каротидной эндартерэктомии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2016. - № 7. - С. 80-84.
44. Белов Ю.В., Медведева Л.А., Загорулько О.И., Комаров Р.Н., Дракина О.В. Нейрокогнитивные и психоэмоциональные расстройства у пациентов с атеросклерозом внутренних сонных артерий в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2015. - Т. 8. - № 4. - С. 37-42.
45. Timaran C.H., Mantese V.A., Malas M., Brown O.W., Lal B.K., Moore W.S., Voeks J.H., Brott T.G. Differential outcomes of carotid stenting and endarterectomy performed exclusively by vascular surgeons in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) // Journal of Vascular Surgery. - 2013. - №57(2). - 303-308. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.014
46. Ederle J., Dobson J., Featherstone R.L., Bonati L.H., van der Worp H.B., de Borst G.J., Lo T.H., Gaines P., Dorman P.J., Macdonald S., Lyrer P.A., Hendriks J.M., McCollum C., Nederkoorn P.J., Brown M.M. International Carotid Stenting Study investigators. Efficacy and safety of carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): An interim analysis of a randomised controlled trial // Lancet. - 2010. - №375. - 985-997.
47. Коновалов А.Н., Филатов Ю.М., Тиссен Т.П., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю., Голанов А.В., Лукшин В.А., Арустамян С.Р., Хейреддин А., Шехтман О.Д., Сазонов И.А., Маряшев С.А., Белоусова О.Б., Коршунов А.Е., Пилипенко Ю.В., Шмигельский А.В. Хирургическое лечение сосудистых заболеваний головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115. - № 7. - С. 4-21.
48. Семенютин В.Б., Асатурян Г.А., Никифорова А.А., Панунцев Г.К., Алиев В.А., Ибляминов В.Б., Савелло А.В., Патцак А., Лаптев К.В., Дуданов И.П., Павлов О.А. Критические стенозы внутренних сонных артерий: церебральная ауторегуляция в ипсилатеральном бассейне // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117. - № 8. - С. 76-84.
49. Белов Ю.В., Лысенко А.В., Комаров Р.Н., Стоногин А.В. Как мы делаем это: эверсионная каротидная эндартерэктомия // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2016. - Т. 9. - № 3. - С. 9-12.
50. Савелло А.В., Свистов Д.В., Кандыба Д.В., Аносов Н.А. Спиральная компьютерно-томографическая ангиография: возможности в комплексной лучевой диагностике заболеваний сосудов головы и шеи // Нейрохирургия. - 2002. - № 3. - С. 35-41.
51. Baron E.M., Batty D.E., Loftus C.M. The timing of carotid endarterectomy post stroke // Neurosurg Clin N Am. - 2008. - 19(3). - P. 425-32, v. doi: 10.1016/j.nec.2008.07.010
52. Лукьянчиков В.А., Хасауов Р.Х., Кожаев З.У., Геккиева Ж.С., Крылов В.В., Виноградов Р.А. Минимально инвазивное хирургическое лечение пациента с патологической извитостью сонной артерии с применением эндоскопии // Нейрохирургия. - 2018. - Т. 20. - № 4. - С. 80-86.
53. Геккиева Ж.С., Лукьянчиков В.А., Кожаев З.У., Хасауов Р.Х., Вороков Д.И. Периоперационное ведение пациентов с симптомным течением атеросклеротического поражения сонных артерий. В книге: Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации сборник тезисов. - 2018. - С. 44-45.
54. Усачев Д.Ю., Шевченко Е.В., Лукшин В.А., Со-снин А.Д., Ахмедов А.Д. Опухоли шеи, компримирующие сосудисто-нервный пучок. В сборнике: Современные достижения онкологии в клинической практике // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - 2017. - С. 184.
55. Карабаев И.Ш., Свистов Д.В., Кандыба Д.В., Савелло А.В., Харитонов В.В., Антонов Г.И. Хирургическое лечение окклюзионно-стено-тических поражений артерий головного мозга. В книге: Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии Санкт-Петербург, 2008. - С. 192-278.
56. Гладышев С.Ю., Антонов Г.К., Лазарев В.А., Добровольский Г.Ф., Митрошин Г.Е., Миклашевич Э.Р., Свистов Д.В. Морфологическое обоснование затылочно-позвоночного ана-

- стомоза в дистальном отделе позвоночной артерии // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. - 2009. - Т. 1. - № 3. - С. 61.
57. Ошурков П.А., Митрофанов А.В., Колотвинов В.С., Лукьянчиков В.А., Лазарев А.Ю., Улицкий И.Р., Харионовская А.В., Месилов С.А. Интраоперационный тромбоз и реканализация внутренней сонной артерии при проведении эверсионной каротидной эндартерэктомии с возникновением диссекции общей сонной артерии, потребовавшей установки стента, у пациента, получавшего двойную дезагрегантную терапию // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 11 (166). - С. 73-78.
58. Крылов В.В., Ярцев В.В., Кондаков Е.Н., Пирская Т.Н. Проблемы организации хирургического лечения больных с цереброваскулярной патологией в Российской Федерации // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2005. - №(2). - С. 38-40.
59. Лазарев В.А., Волков С.В., Иванов В.А., Антонов Г.И. Стентирование внутренней сонной артерии с церебральной протекцией // Нейрохирургия. - 2005. - № 3. - С. 27-32.
60. Савелло А.В., Свистов Д.В., Кандыба Д.В. Выбор метода реваскуляризации сонных артерий в свете результатов последних клинических исследований // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2012. - № 1. - С. 5-9.

А.В. Яриков (м.ф.к.)^{1,2,4}, А.П. Фраерман (м.ф.д.)^{2,3}, А.С. Мухин (м.ф.д.)³, В.А. Леонов^{2,3}, В.Г. Лютиков (м.ф.д.)³, Д.Г. Кузьминых⁴, А.М. Цыганков⁵, Д.А. Цыганков⁵

¹ «Приволжье аймақтық медициналық орталығы» ФБДБ ФМБА, Нижний Новгород қ., Ресей Федерациясы

² «№39 қалалық клиникалық аурухана» НО МБДБ, Нижний Новгород қ., Ресей Федерациясы

³ РФ Денсаулық министрлігі «Приволжье зерттеу медициналық университеті», Нижний Новгород қ., Ресей Федерациясы

⁴ «Бірінші клиникалық медициналық орталығы», Владимирск облысы, Ковров қ., Ресей Федерациясы

⁵ «Н.П. Огарев атындағы Мордовия мемлекеттік университеті» ЖБ ФМБМ, Саранск қ., Ресей Федерациясы, Мордовия Республикасы

ҰЙҚЫ КҮРЕТАМЫРЫ ХИРУРГИЯСЫНЫҢ ДАМУ ТАРИХЫ

Неврологиялық симптоматиканың дамуындағы брахиоцефалды күретамырлар атеросклерозының рөлін анықтауға 20 ғасыр уақыт кетті. Ұйқы күретамырларының зақымдалуымен байланысты аурулар туралы кейбір мәліметтер Ежелгі Греция заманынан бері белгілі. Бұл мақалада мидың магистралды күретамырларының атеросклерозын және оның инсульттың пайда болуымен байланысын зерттеудің даму тарихы ұсынылады. Ұйқы күретамырлары хирургиясының күретамырларды лигирлеуден бастап каротидті эндартерэктомия мен стенттеудің әр түрлі әдістеріне дейінгі даму тарихы сипатталады. Каротидті эндартерэктомия кезіндегі жамау салудың артериотомия аймағындағы бастапқы тігістен артықшылығы көрсетіледі. Эверсионды және классикалық каротидті эндартерэктомиялардың нәтижелеріне салыстыру жүргізілді. Қазіргі кезде ұйқы күретамырларының атеросклерозын емдеудегі негізгі әдіс каротидті эндартерэктомия болып есептеледі, дегенмен каротидті стенттеу қарқынды өсіп келеді. Бұл ретте, хирургиялық техника мен құрамдастырылған операцияларды, мысалы каротидті эндартерэктомия мен экстра-интракраниалды шунттауды модификациялау мәселесі әлі де ашық қалуда.

Негізгі сөздер: каротидті эндартерэктомия, ішкі ұйқы күретамыры, инсульт, каротидті стенттеу, ұйқы күретамырларының стенозы.

A.V. Yarikov (Cand.Med.Sci.)^{1,2,4}, A.P. Fraerman (D.Med.Sci.)^{2,3}, A.S. Mukhin (D.Med.Sci.)³, V.A. Leonov^{2,3}, V.G. Lyutikov (D.Med.Sci.)³, D.G. Kuzminykh⁴, A.M. Tsygankov⁵, D.A. Tsygankov⁵

¹ "Privolzhsky district medical center" FBHE FMBA, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² "City clinical hospital No. 39" GBHE NR, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Volga research medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ First clinical medical center, Kovrov, Russian Federation

⁵ N.P. Ogarev Mordovian State University", Saransk, Russian Federation, Republic of Mordovia

HISTORY OF CAROTID ARTERY SURGERY

The role of atherosclerosis of brachiocephalic arteries in the development of neurological symptoms tried to find out for XX centuries. Some ideas about diseases associated with the defeat of the carotid arteries are known since Ancient Greece. The paper presents the history of the study of atherosclerosis of the main arteries of the brain and its relationship with the development of stroke. The following is a detailed history of the formation of carotid artery surgery - from artery ligation to various methods of carotid endarterectomy and stenting. The advantages of using the patch in carotid endarterectomy before the primary suture of the arteriotomy zone are shown. The results of eversion and classical carotid endarterectomy are compared. Further, the results of carotid endarterectomy and stenting were compared. However, currently the main method of treatment of atherosclerosis of the carotid arteries remains carotid endarterectomy, although there is a progressive growth of carotid stenting. Questions of modification of surgical technique and combined operations-carotid endarterectomy with extra-intracranial bypass surgery remain open.

Keywords: carotid endarterectomy, internal carotid artery, stroke, carotid stenting, carotid stenosis.