

«ҚАЗАҚСТАН НЕЙРОХИРУРГИЯСЫ
ЖӘНЕ НЕВРОЛОГИЯСЫ» ЖУРНАЛЫ

ЖУРНАЛ «НЕЙРОХИРУРГИЯ
И НЕВРОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА»

JOURNAL «NEUROSURGERY AND
NEUROLOGY OF KAZAKHSTAN»

№3 (40), 2015
Научно-практический журнал
выходит 4 раза в год

Журнал издается с 2004 года

Адрес редакции:
г. Астана, пр-т Туран 34/1,
АО НЦН, 010000
Тел/факс: (7172) 51-15-94
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 «Казахской
Ассоциации нейрохирургов».

Зак. №1751/1. Тираж 300 экз.

Сверстано и отпечатано
в типографии «Жарқын Ко»,
г. Астана, пр. Абая, 57/1,
тел.: +7 (7172) 21 50 86
e-mail: info@zharkyn.kz
www.zharkyn.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
Технический редактор	А.А. Бекжанова
Члены редколлегии	Н.Т. Алдиярова Б.Б. Байжигитов 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,
Г.М. Еликбаев, 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. Турсынов, 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),
М. Apuzzo (США),
S.Maimon (Израиль),
К.Н. Mauritz (Германия), Н.М. Mehdorn (Германия),
N. Tribolet (Швейцария), Н.С. Игисинов,
V. Zelman (США), Y. Kato (Япония).



СОДЕРЖАНИЕ

Сыпабеков С.Ж., Тулембаев А.Н.

ОСОБЕННОСТИ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В МЕДИЦИНЕ..... 3

*Акшулаков С.К., Рыскельдиев Н.А., Доскалиев А.Ж., Ауэзова Р.Ж.,
Тельтаев Д.К., Мустафин Х.А., Тлеубергенов М.А., Молдабеков А.Е., Сыгай Н.А.,
Ахметов К.К., Мустафина Н.С.*

**УДАЛЕНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ..... 11**

Iype Cherian

CISTERNOSTOMY 17

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Медетов Е.Ж., Джамантаева Б.Д., Махамбетов Е.Т., Жолдыбаева Е.В., Айткулова А.М.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ. 21

Баринов Э.Ф., Басий Р.В., Костин Р.А.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ АНАТОМИЯ КЛИНОВИДНОЙ ПАЗУХИ..... 30

Жумадильдина А.Ж., Адильбеков Е.Б., Карибай С.Д., Ахметов К.К.

ВЛИЯНИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА РАЗВИТИЯ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА..... 35

Акшулаков С.К., Керимбаев Т.Т., Алейников В.Г.

**ОБЗОР МЕТОДОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ ТРАВМИРОВАННОГО УЧАСТКА
СПИННОГО МОЗГА СОЧЕТАНИЕМ КОМБИНИРОВАННЫХ ПУТЕЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ПОВРЕЖДЕННОГО УЧАСТКА И СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ АКСОНОВ 40**

Медетов Е.Ж.

**ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЙ-ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЙ МИКРОСОСУДИСТЫЙ АНАСТОМОЗ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ СЛОЖНЫХ ВИДОВ АНЕВРИЗМ БАСЕЙНА ПЕРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ..... 45**

Кисамеденов Н.Г., Такенов Ж.Т.

**ИМПЛАНТАЦИЯ ИСКУССТВЕННОГО СФИНКТЕРА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ЛЕЧЕНИИ
НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ..... 53**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Шкарубо А.Н., Акшулаков С.К., Тельтаев Д.К., Керимбаев Т.Т., Рыскельдиев Н.А., Ауэзова Р.Ж.,
Жайлганов А.А., Мустафин Х.А., Шадиев Д.Р., Жетписбаев Б.Б.*

**УДАЛЕНИЕ САРКОМЫ С1 – С2 ПОЗВОНКОВ ТРАНСОРАЛЬНЫМ И ЗАДНИМ ДОСТУПАМИ
С ОДНОМОМЕНТНЫМ ОКЦИПИТОСПОНДИЛОДЕЗОМ У РЕБЁНКА..... 63**



УДК: 616.8-089:65.011.1

С.Ж. Сыпабеков, А.Н. Тулембаев

Алматы Менеджмент Университет, г. Алматы, Казахстан;
Российская Академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ,
г. Москва, Российская Федерация

ОСОБЕННОСТИ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В МЕДИЦИНЕ

Целью настоящей статьи является изучение особенностей инновационной деятельности в системе здравоохранения с рассмотрением инновационных и программно-целевых моделей развития, вопросов инновационной политики и мирового опыта государственно-частного партнерства. Для успешной реализации инновационных программ в системе здравоохранения автором предлагается ряд конкретных рекомендаций по разработке стратегий, созданию специальных организационных структур, поиску новых способов финансирования, контролю и мониторингу результатов инновационной деятельности.

Ключевые слова: инновационная политика в медицине, инновационная модель развития системы здравоохранения, инновационный процесс медицинских организаций, программно-целевая модель развития медицинских инноваций, модель государственно-частного партнерства

Инновационная деятельность и развитие инноваций имеют свои особенности управления. В любой сфере, в том числе и в здравоохранении, предприятия нуждаются в развитой инфраструктуре. В медицинских организациях под этим подразумеваются оснащение оборудованием, подготовленность медицинских кадров и условия внедрения инноваций, которые также являются приоритетными аспектами развития новых технологий.

Инновации в сфере здравоохранения направлены на повышение эффективности деятельности первичного звена, эффективное использование фондов, внедрение ресурсосберегающих технологий и развитие новых организационно-правовых форм медицинских организаций на фоне разработок научно обоснованных подходов к формированию стандартов ведения больных по различным видам медицинской помощи на всех уровнях ее оказания.

Внедрение инноваций требуется не только на уровне самого медицинского учреждения, но и на уровне государства посредством реализации государственной инновационной политики.

Инвестиции в инновации в сфере здравоохранения, являются наиболее рискованными, причем с увеличением их размера экономика приближается к технологическому барьеру, когда лаг между знаниями и их практической реализацией уменьшается, в связи с чем уменьшаются возможности апробации альтернатив и возрастает общая неопределенность [1]. В качестве объективных предпосылок необходимости инновационного развития системы здравоохранения следует выделить:

1. Высокий уровень общественного интереса к проблемам здравоохранения.

2. Широкая общественная поддержка, увеличение объемов, проводимых НИР, увеличение объемов финансирования.

3. Существенное увеличение частных инвестиций в сферу медицинских инноваций.

4. Расстановка приоритетов государственной политики страны на увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни.

Инновации – это не изменение имеющегося, а предложение иного, которое позволит иначе взглянуть на настоящие проблемы. Не может медицинское страхование в тех или иных формах решить проблемы здравоохранения, так как это – система финансирования, а не оказания медицинской помощи. А без оказания качественной, своевременной, полно-объемной, достаточной медицинской помощи невозможно грамотно построить систему её финансирования [2].

Следует понимать, что результатом инновационной деятельности в здравоохранении является развитие медицинских технологий, научных достижений и передового опыта, направленных на получение качественно новой идеи оздоровления, лечения, управления процессами в медицинской отрасли, получение новых медицинских товаров, технологий или услуг, обладающих конкурентными преимуществами.

Инновационное развитие здравоохранения – это наиболее оптимальный путь кардинального улучшения здоровья и качества жизни населения, борьбы с преждевременной смертностью и решения демографических проблем страны [3]. Инновация в здравоохранении является реализованным на рынке медицинских услуг результатом, полученным от вложения капитала в новый продукт или операцию (технология, процесс). Побудительным механизмом развития инноваций в сфере медицины, в первую очередь, является рыночная конкуренция. В условиях рынка учреждения, оказывающие медицинские услуги, постоянно вынуждены искать пути сокращения издержек производства и выхода на но-

вые рынки реализации своих услуг. Поэтому лечебно-профилактические учреждения, первыми освоившие эффективные новации, получают весомое преимущество перед конкурентами. В научной литературе существует множество определений понятия «инновационный процесс», отличающихся по смыслу и содержанию. Общеизвестной трактовкой на сегодняшний день признается определение инновационного процесса как «процесса преобразования научного знания в инновацию» [4].

Инновационный процесс в здравоохранении представляет собой последовательную цепь событий, в результате которых инновация превращается из идеи в конкретный продукт, технологию или услугу и распространяется в практическом использовании для достижения общемедицинских целей.

Инновационный процесс является частью научно-технического прогресса и заключается в выходе нового продукта (услуги, технологии) на рынок вплоть до полной окупаемости вложенных инвестиций. Инновационная деятельность происходит и на последующих фазах жизненного цикла товара (услуги, технологии) при его частичном совершенствовании на базе улучшающих инноваций или при создании новой модели.

Инновационный процесс, как было отмечено ранее, включает в себя 6-8 стадий, в зависимости от отрасли и специфики предприятия. Для медицинских организаций обычно выделяют 8 основных его стадий:

1. Инициация инноваций – данный процесс является входом для всего инновационного про-

цесса, однако включает в себя наибольшее количество важных работ и взаимосвязанных процессов.

2. Непосредственно процесс НИОКР, процесс создания собственно интеллектуального продукта и, главное, создание концепции оздоровления, которое включает в себя предмет и объект исследования.

3. Маркетинг – по существу данный процесс является определяющим для проектирования следующих стадий цикла инноваций. Однако работы и инструменты данного процесса функционируют в ходе всего цикла инновационной деятельности.

4. Стадия становления будущего производства – на данной стадии реализуются ОКР и создаются опытные образцы медицинских технологий.

5. Производство инновационного продукта (оказание услуги) – мелкосерийное, серийное и массовое производство.

6. Коммерциализация инноваций – реализация инноваций, основанная на продаже инновационных медицинских продуктов и технологий.

7. Продвижение инноваций – распространение новых медицинских продуктов и услуг среди партнеров (поликлиник и других медицинских организаций) и населения.

8. Оценка эффективности – предполагает формирование постоянного мониторинга на базе сформировавшихся инноваций, целью которого является создание или усовершенствование функционирующей технологии или продукта.

Структура инновационного процесса медицинских организаций представлена на рисунке 4.

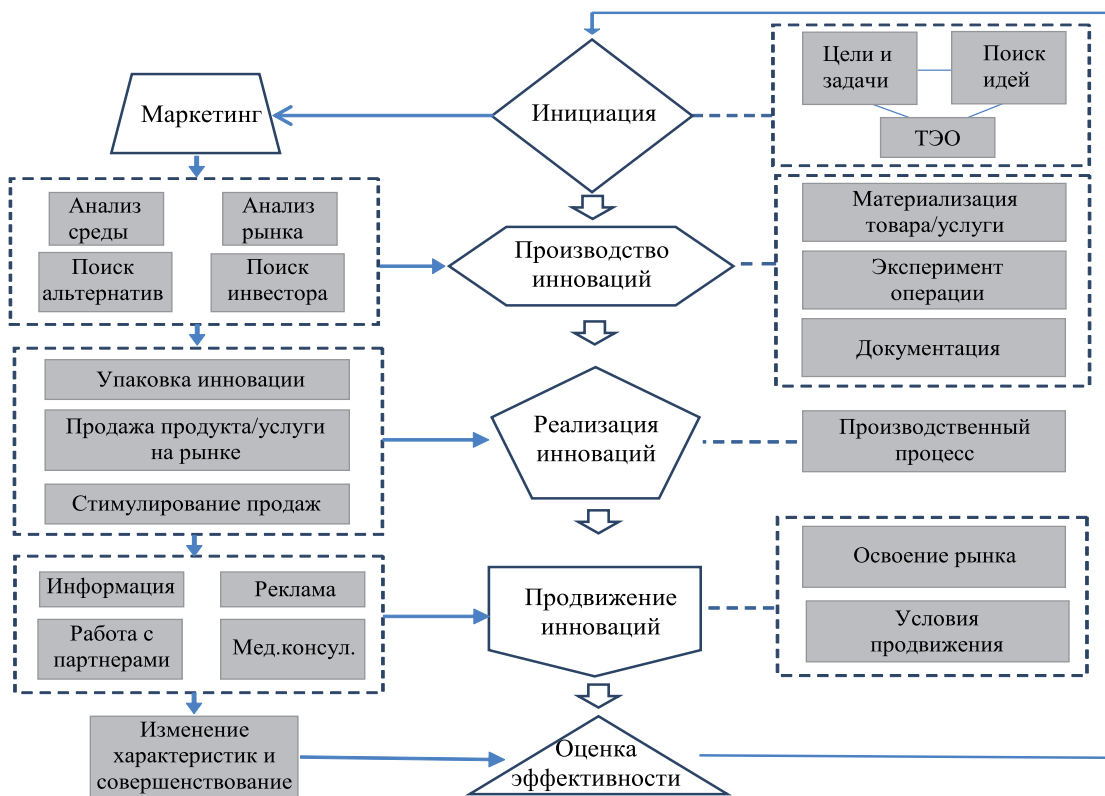


Рисунок 4 – Структура инновационного процесса в здравоохранении

Все экономические процессы протекают во времени, т.е. имеют начало, движение вперед и окончание. Потребности людей меняются по мере того, как они переходят от одного этапа жизни к другому. Точно также любые товары и услуги, в том числе и в сфере здравоохранения, проходят через ряд стадий, которые в совокупности представляют собой некоторую разновидность жизненного цикла.

Жизненный цикл инновации представляет собой определенный период времени, в течение которого инновация обладает активной жиз-

ненной силой и приносит производителю и/или продавцу прибыль или другую реальную выгоду. Инновационная модель развития системы здравоохранения включает в себя единство медицинской науки, развитие системы непрерывного медицинского образования, международное партнерство с ведущими странами и научными центрами, охрану интеллектуальной собственности, развитие государственно-частного партнерства, создание целевых межведомственных медицинских научных программ (Рис. 5).



Рисунок 5 – Инструментарий инновационной модели развития здравоохранения

При всем разнообразии рыночных новшеств важным условием для их практической реализации является привлечение инновационных инвестиций в достаточном объеме. Инновационные инвестиции в сфере здравоохранения представляют собой одну из форм инвестирования в систему оказания медицинской помощи, осуществляемого с целью внедрения инноваций в процесс предоставления медицинских услуг населению. Инновационные инвестиции ориентированы на будущий результат, и окупаются, как правило, не сразу, что делает их рискованными. Филлин С. в составе инновационного риска выделяет общие и специфические риски [5]. К специфическим рискам общего инновационного риска относятся:

- риск неверно выбранного направления НИР;
- риск неверной оценки перспектив завершения НИР и / или ОКР;
- риск недостаточности материально-технической базы;
- риск недостаточности или низкой квалификации кадровой базы;
- риск масштабирования (лабораторных исследований, инфраструктуры);
- риск отсутствия патентной чистоты;
- риск отсутствия сертификации продукции.

Рассматривая инновационные процессы и инновационную модель в системе здравоохранения, можно определенно обозначить, что их движущей силой является государственное управ-

ление. Основным объектом государственного регулирования инновационной политики является потенциал территории (страны, области и т.д.). Центральным механизмом инновационной политики является создание условий для привлечения

инвестиционных ресурсов в эту сферу. Основные задачи различных управленческих уровней, решение которых влияет на качество инновационной деятельности территориального здравоохранения, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Основные задачи инновационной политики в сфере здравоохранения

№	Государственный уровень	Региональный	Муниципальный
1	2	3	4
	Создание благоприятного экономического климата для осуществления инновационных процессов	Содействие развитию инновационной экономики	Реализация направлений территориальной инновационной политики
	Развитие науки, посредничество в деле организации эффективного взаимодействия и кооперации академической и прикладной науки	Проведение исследований в области инновационной деятельности	Выстраивание адекватной управленческой системы
	Устойчивое развитие отрасли	Участие в разработке и реализации программ инновационного развития в рамках территориальной инновационной политики	Концентрация усилий на решении социальных вопросов
	Разработка отраслевой политики в области инноваций	Содействие технологическому сотрудничеству с другими регионами	Развитие собственных инновационных проектов и программ
	Выравнивание территориальных диспропорций	Интеграция в межрегиональные сети трансфера технологий	Повышение экономической самостоятельности посредством использования инновационных подходов
	Создание благоприятной инновационной среды	Обеспечение комплексной поддержки работы системы, в том числе финансовая поддержка мероприятий в соответствии с региональной стратегией и программами	Взаимодействие с региональными органами и отстаивание своих интересов
	Организационно-методическая поддержка регионов	Участие в определении целей и задач, мониторинге и оценке работы системы	
	Подготовка научных и организационных кадров как основного источника инновационных идей	Координация взаимодействия с другими элементами инновационной инфраструктуры, в том числе с отдельными организациями	Развитие собственной грамотной кадровой политики, привлечение и поддержка молодых кадров
		Содействие получению поддержки на государственном уровне	Информирование населения и работодателей

Среди факторов, влияющих на инновационное развитие здравоохранения, следует выделить:

- поиск и внедрение прогрессивных технологий в практику здравоохранения;
- развитие новых экономических отношений, направленных на формирование рынка в здравоохранении;
- проведение ресурсосберегающей политики, рациональное использование имеющихся кадровых и материальных ресурсов;
- создание стимулов к заинтересованности работников здравоохранения в конечных результатах труда;
- создание системы рациональных, взаимовыгодных с экономической точки зрения взаимоотношений между организациями здравоохранения, предприятиями и гражданами;
- проведение политики, направленной на поощрение и равные возможности различных форм собственности в здравоохранении, расширение

рынка медицинских технологий и медицинских услуг;

- формирование бизнес-климата, способствующего инвестиционной привлекательности здравоохранения для частных партнеров.

Одним из методов развития и управления системы здравоохранения принято считать программно-целевое управление. Основная особенность государственного регулирования на основе использования программно-целевой модели инновационного развития здравоохранения – это его нацеленность на конечный результат. Применительно к сфере здравоохранения конечный результат программно-целевого управления выражается в сокращении смертности, инвалидности и заболеваемости населения, повышении качества и доступности медицинской помощи, улучшение демографической ситуации.

Программно-целевая модель – это научно обоснованное представление явлений и процессов

реализации чего-либо на основе использования программно-целевого подхода, заключающегося в разработке комплекса взаимосвязанных по срокам, исполнителям и ресурсам мероприятий, ориентированных на достижение приоритетных целей [6].

Разработанная программно-целевая модель не предполагает детальной разработки мероприятий. Она позволяет выделить ключевые элементы управления в конкретном территориальном образовании, и, воздействуя на них, управлять инновационным процессом (Рис. 6).

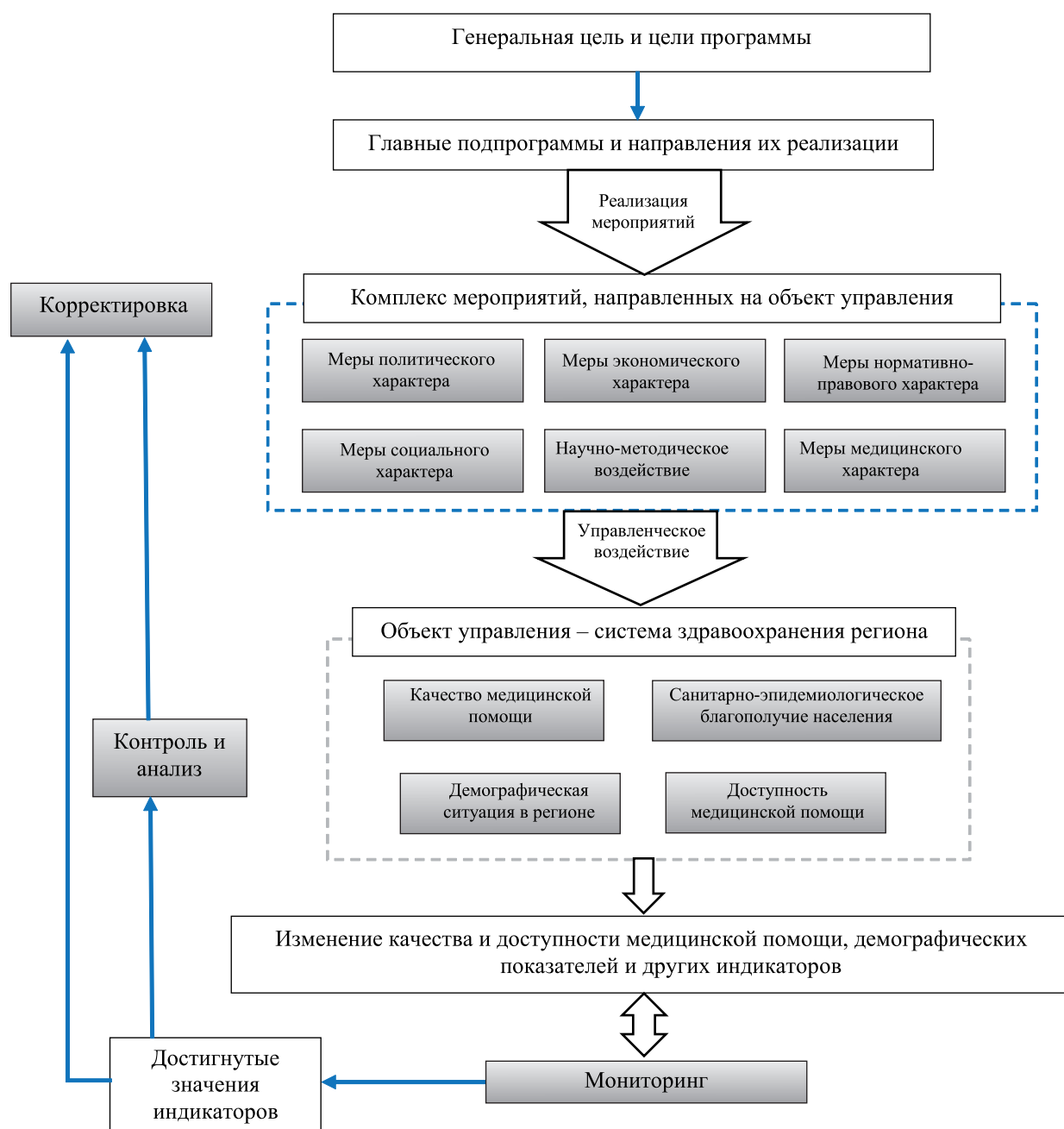


Рисунок 6 – Программно-целевая модель развития инноваций в системе здравоохранения

Для успешной реализации и достижения намеченных целей программные мероприятия должны быть целенаправленными, взаимосвязанными, ориентированными во времени и пространстве, обеспечены ресурсами и согласованы по исполнителям и срокам осуществления.

Исходя из вышеприведенного, можно выделить несколько основных принципов, которым необходимо следовать при разработке и реали-

зации на практике целевых программ по инновациям в сфере здравоохранения:

- сбалансированность цели и задач программы;
- целевая направленность программных мероприятий;
- учет вероятностного характера программы (разработка альтернативных программных меро-

приятый с учетом возможных вариантов развития медико-социальной ситуации в стране, регионе);

- учет взаимосвязи данной целевой программы с другими целевыми программами (совместное влияние на параметры ситуации);
- адресный характер мероприятий программы;
- централизация необходимых ресурсов;
- обеспечение управляемости процесса реализации программы.

Механизм эффективной реализации инновационного проекта в здравоохранении предполагает специальные методы управления: не только разработку стратегии, но и создание специальной организационной структуры, поиск новых способов финансирования, контроля и результатов инновационной деятельности.

Системный подход к реализации таких проектов предполагает их наличие в инвестиционном портфеле разнообразных государственных и частных источников финансирования. Значительное влияние на выбор источника финансирования проекта оказывает его направленность и сфера, а также стадия развития самого проекта или коммерциализации результатов исследований медицинских организаций. Объем вложений в инновационный проект увеличивается, а риски вложений уменьшаются по мере перехода на новые стадии развития.

По мнению многих ученых, одним из оптимальных решений этой проблемы явилась бы комбинация различных источников финансирования инновационной деятельности – таких как государственная поддержка (например, создание государственного фонда поддержки инновационных проектов в сфере здравоохранения), комплексирование с научно-исследовательскими и образовательными учреждениями высшего профессионального образования в сфере финансирования совместных инновационных проектов и, наконец, использование финансовых средств самого медицинского учреждения. При этом источником данного финансирования должна являться прибыль, полученная в результате активного продвижения на рынок медицинских услуг уже созданных инновационных продуктов и услуг.

В настоящее время все более частым явлением становится установление партнерства между государством и бизнесом с целью реализации совместных проектов и повышения эффективности системы здравоохранения.

Появление модели государственно-частного партнерства (ГЧП) связано с такими процессами, как изменение представлений о деятельности рынка и роли государства в нем, а также с необходимостью реализации государством долгосрочных финансово емких и социально значимых инвестиционных проектов [7].

В рамках реализации инфраструктурных проектов под ГЧП понимают финансовые модели, позволяющие государственному сектору прив-

лекать и использовать капитал частного сектора для улучшения перспектив регионального правительства и частных компаний, вовлеченных в проект ГЧП. Среди основных характеристик проекта ГЧП можно выделить следующие: длительность сотрудничества государственного и частного секторов во имя достижения общей цели, разделение затрат и рисков при осуществлении проекта между партнерами.

Мировой опыт реализации проектов ГЧП предлагает следующие основные формы взаимодействия государственного и частного секторов [8]:

- контракт на оказание услуг (типичная продолжительность менее 5 лет);
- контракт на управление (типичная продолжительность от 3-х до 5 лет);
- сдача в аренду активов (типичная продолжительность от 5 до 10 лет);
- концессия (типичная продолжительность от 10 до 30 лет);
- модель BOOT (build, own, operate, transfer / построй, владей, эксплуатируй, передай);
- модель BOT (build, operate, transfer / построй, эксплуатируй, передай);
- модель BOO (build, own, operate / построй, владей, эксплуатируй) (продолжительность не ограничена).

В рамках перечисленных выше форм контрактов используются следующие схемы ГЧП:

- обратный BOOT (государственный сектор финансирует и создает инфраструктуру, передает ее в эксплуатацию частной компании, которая постепенно приобретает ее в собственность);
- DBFO (проектирование – строительство – финансирование – эксплуатация);
- DBMF (проектирование – строительство – управление – финансирование).

Мировая практика реализации проектов ГЧП показывает, что некоторые модели ГЧП весьма специфичны и эффективны для сферы здравоохранения:

– BOLB (buy, own, leaseback) – частный партнер строит больницу, объект продается государственному сектору с условием получить обратно в аренду и им же управляется;

– Модель Alzira – частный партнер строит и управляет больницей, параллельно заключая контракт на предоставление услуг определенной группе населения. Эта модель была разработана в больнице Альзира г. Валенсия в Испании, которая управляется частным консорциумом, в свою очередь, предоставляющим медицинские услуги определенной группе населения в обмен на ежегодную плату в расчете на одного человека.

Оптимальный план затрат на протяжении жизненного цикла проекта обеспечивается аутсорсингом работ по проектированию, строительству, поддержанию и эксплуатации частным партнером или консорциумом частных партнеров. Таким образом, компания или консорциум компаний находится в выгодной позиции для оптимизации



проекта с целью экономии на стадии строительства, эксплуатации и поддержания объекта.

Таким образом, исходя из всего вышесказанного, можно выделить ключевые особенности инновационной деятельности в сфере медицины. Прежде всего, это самый оптимальный, но в то же время весьма затратный путь кардинального улучшения показателей здоровья и качества жизни населения, требующий наличия развитой инфраструктуры в виде доступности передового оборудования и технологий, знаний и навыков специалистов-инноваторов. В этой связи особую значимость для оптимального функционирования инновационных процессов в системе здравоохранения стран приобретает эффективное государственное регулирование и государственная инновационная политика, подразумевающих создание и внедрение инновационных проектов на основе программно-целевых моделей. Без постановки национальных стратегических целей и бюджетной поддержки внедрение и развитие передовых технологий в медицине обречены на неуспешность.

Инновационный процесс в здравоохранении является последовательной цепью определенных шагов, которые должны привести новаторов от создания идеи к разработке инновационного продукта или услуги. Это, в свою очередь, объединяет систему здравоохранения с бизнесом, у которых появляются общие интересы в достижении поставленных целей. Исходя из этого, стоит отметить, что инновационная деятельность в медицине подразумевает активное развитие государственно-частного партнерства, как главного инструмента снижения затратной нагрузки на государственный бюджет и одновременно канала создания новых «ниш» для предпринимателей.

В целом, эффективная инновационная деятельность в медицине посредством качественного улучшения показателей здоровья и комфорта жизни населения, увеличения продолжительности жизни, решения демографических проблем, позволяет странам быть успешными в общемировом масштабе и является одним из главных показателей в глобальном индексе конкурентоспособности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шлафман, А.И. Инновационная деятельность предприятия и особенности конкуренции на кластерном уровне / А.И. Шлафман // Известия ИГЭА. – 2009. – № 1 (63). – С. 86-91.
2. Назарова Е.А. Пространственная поляризация инновационного развития муниципальных образований Новосибирской области [Текст] / Е.А. Назарова // Креативная экономика. – 2012. – № 1 (61). – С. 119–127.
3. Павленко, О.В. Российские инновации в медицинской технике [Текст] / О.В. Павленко // Аналитический вестник Совета Федерации ФС РФ, Российские инновации в медицинской технике. – 2010. – №4(390). – С.64-73.
4. Жариков, В.В. Управление инновационными процессами [Текст]: учебное пособие / В.В. Жариков, И.А. Жариков, В.Г. Однолько, А.И. Евсейчев. – Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. унта, 2009. – 180 с.
5. Филин, С. А. Страхование инвестиционных рисков [Текст]: учеб. пособие / С. А. Филин. – М.: Благовест-В, 2005. – 216 с.
6. Сюсюра, Д.А. Программно-целевое управление социальным развитием села [Текст]: монография / Д.А. Сюсюра.– М.: Издательский дом «Финансы и Кредит», 2007. – 160 с.
7. Резниченко, Н.В. Проблемы становления государственно-частного партнерства в здравоохранении в России / Н.В. Резниченко // Менеджер здравоохранения. – 2008 – № 6 – С. 19-28.
8. Jeffrey Delmon. Understanding Options for Public-Private Partnerships in Infrastructure. Sorting out the forest from the trees: BOT, DBFO, DCMF, concession, lease.../ Jeffrey Delmon // Policy Research Working Paper. The World Bank Finance Economics & Urban Department, Finance and Guarantees Unit. 2010. -72 p.



ТҮЙІНДЕМЕ

С.Ж. Сытабеков, А.Н. Тулембаев

*Алматы Менеджмент Университеті, Алматы қ., Қазақстан;
Ресей Президенттік халық шаруашылығы және мемлекеттік басқару академиясы, Мәскеу қ.,
Ресей Федерациясы*

МЕДИЦИНА САЛАСЫНДАҒЫ ИННОВАЦИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Осы мақаланың мақсаты инновациялық және мақсатты-бағдарламалық модельдерді, инновациялық саясат және мемлекеттік-жекеменшік серіктестіктің әлемдік тәжірибесін қарастыра отырып, денсаулық сақтау саласындағы инновациялық белсенділігін зерттеу болып табылады. Денсаулық сақтау жүйесіндегі инновациялық бағдарламаларды табысты жүзеге асыру үшін автор стратегияларды дамыту, арнайы ұйымдық құрылымдарын құру,

қаржыландырудың жаңа жолдарын іздеу, қадағалау және нәтижелерді мониторинг жүргізу бойынша нақты ұсыныстар жасады.

Негізгі сөздер: медицина саласындағы инновациялық саясат, денсаулық сақтау жүйесін дамыту инновациялық моделі, медициналық ұйымдардың инновациялық процесі, медициналық инновациялардың бағдарламалық-мақсаттың дамуы моделі, мемлекеттік-жекеменшік серіктестік моделі.

SUMMARY

S.Zh. Sypabekov, A.N. Tulembayev

*Almaty Management University, Almaty, Kazakhstan;
Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation*

FEATURES OF INNOVATIVE ACTIVITY IN MEDICINE

The purpose of this article is to study the characteristics of innovation activity in the health system with the consideration of innovative and program-target models of development, innovation policy and world experience of public-private partnership. For the successful implementation of innovative programs in the health system the author proposes a number of specific recommendations for the development of strategies,

creation of special organizational structures, search of new ways of financing, control and monitoring of innovation activity results.

Key words: innovation policy in medicine, innovative model of health system development, innovative process in medical organizations, program-target model of development of medical innovations, the model of public-private partnership.



УДК: 616-006.484-089

С.К. Акшулаков (д.м.н., проф.), Н.А. Рыскельдиев (к.м.н.), А.Ж. Доскалиев (PhD), Р.Ж. Ауэзова, Д.К. Тельтаев (к.м.н.), Х.А. Мустафин (к.м.н.), М.А. Тлеубергенов, А.Е. Молдабеков, Н.А. Сыгай, К.К. Ахметов, Н.С. Мустафина

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

УДАЛЕНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ

Несмотря на достижения за последние десятилетия в нейрохирургии и химиолучевой терапии, а также на значительное улучшение понимания биологии и генетики опухолей, прогноз для пациентов со злокачественными глиомами остается неблагоприятным. Предыдущие исследования показали, что тотально удаляются опухоли менее чем у 20-30% пациентов. 5-аминолевулиновая кислота (5-ALA) является препаратом, который приводит к накоплению люминесцентных протопорфиринов в клетках злокачественных глиом. Флуоресценция опухолевой ткани может быть визуализирована в ходе операции с использованием модифицированного микроскопа. В АО «Национальный центр нейрохирургии» (НЦН), отделении патологии центральной нервной системы (ПЦНС), первыми в Казахстане начали применять интраоперационную флуоресцентную навигацию. Мы представляем результаты 9 пролеченных случаев.

Материалы и методы: Микрохирургическое удаление опухолей с флуоресцентной визуализацией было проведено в тех случаях, когда подозревались злокачественные глиомы. За два часа до оперативного лечения пациенты получали 5-ALA (глиофан). Для того чтобы оценить остаточный объем опухоли, в течение 72 часов после операции, была проведена компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Результаты: При применении флуоресцентной навигации со злокачественными глиомами тотальная и максимальная резекция были достигнуты в 7 случаях (77,8%), субтотальная резекция в 2 случаях (22,2%).

Заключение: Применение интраоперационной флуоресцентной навигации увеличивает тотальность удаления глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности. Однако количество проведенных операций не позволяет провести сравнительный анализ с данными других исследований

Ключевые слова: глиомы, резекция, нейронавигация, флуоресценция

Введение

Нейроэпителиальные опухоли возникают из глиальных клеток центральной нервной системы, представлены преимущественно глиомами (олигодендроглиомы, астроцитомы и глиобластомы) и являются наиболее распространенными первичными опухолями головного мозга. Они различаются по гистологическому типу, степени злокачественности, локализации, молекулярно-генетическим характеристикам и ответу на проведенное лечение [1]. На основании классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2007 года, с учётом гистологических критериев, нейроэпителиальные опухоли делятся на доброкачественные и злокачественные [2]. Худший прогноз имеют пациенты со злокачественными опухолями. На сегодняшний день лечение таких случаев ограничивается повторным хирургическим вмешательством и химиолучевой терапией.

Глиомы высокой степени злокачественности характеризуются диффузной инфильтрацией окружающей паренхимы головного мозга [4]. Более агрессивное удаление демонстрирует большую выживаемость без прогрессирования и предсказывает значительное улучшение общей выживаемости по сравнению с субтотальной и частичной резекцией опухоли [5]. Тотальное уда-

ление уменьшает масс-эффект вызванный опухолью, что улучшает функциональный статус пациента, а также способствует получению необходимого объема ткани для постановки гистологического диагноза. Тем не менее, из-за нечётких границ, вызванных микроскопическим вторжением опухолевых клеток в окружающую паренхиму мозга, операция не приводит к полному излечению [6]. Кроме того, хирургический доступ и степень резекции зависят от близости опухоли к функционально значимым зонам. Предыдущие исследования показали, что полная резекция опухоли достигается менее чем у 20-30% пациентов [7-9]. Инфильтративно растущие опухолевые клетки во время операции трудно отличить от ткани мозга, что усложняет оценку остаточного объема опухоли. Для глиом же расположенных вблизи функционально значимых зон, ставится вопрос о том, как удалить максимально возможный объем опухоли с минимальным риском возникновения неврологического дефицита [10-12].

Несмотря на то, что для улучшения результатов оперативного лечения, в последние десятилетия были внедрены нейронавигация [13], интраоперационная магнитно-резонансная томография [14, 15], интраоперационная ультразвуковая навигация [16] и т.д., не было выполнено рандомизированных

контролируемых исследований для анализа эффективности хирургического лечения при использовании этих опций.

5-ALA является естественным биохимическим предшественником гемоглобина и вызывает синтез и накопление флуоресцентных порфиринов. Данное свойство было использовано в качестве метаболического маркера для удаления злокачественных глиом [17-19]. Флуоресценция порфирина может быть визуализирована с использованием операционного микроскопа с синим фильтром.

В НЦН, отделении ПЦНС, первыми в Казахстане начали применять операционный микроскоп с цветным фильтром для флуоресцентной навигации при оперативном лечении злокачественных глиом. В этой статье мы описываем наш опыт.

Материалы и методы

Для оперативного лечения с помощью флуоресцентной навигации были выбраны пациенты с подозрением на наличие злокачественной глиомы. Не рассматривались случаи с опухолями, локализующимися по средней линии, в базальных ганглиях, мозжечке, стволе мозга, не накапливающими контраст при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также биопсия опухолевой ткани. Все пациенты дали письменное информированное согласие и им было проведено МРТ-исследование головного мозга или МРТ и компьютерная томография (КТ) до операции. По этим данным была оценена локализация опухоли по отношению к функционально значимым зонам. За 2 часа до операции пациенты получали 1500 мг 5-ALA, растворенного в 50 мл стерильной воды (рекомендуемая доза составляет 20 мг/кг). Для флуоресцентной навигации использовался микроскоп со встроенным синим фильтром: Zeiss-Pentero 900 (Рис. 1). Во время операций были получены образцы опухолевых тканей для гистопатологического исследования. Для визуализации послеоперационных осложнений и оценки объема остаточной опухоли пациентам было проведено МРТ / КТ головного мозга в течение 72 часов после операции. Степень удаления оценивалась по следующим критериям: тотальная резекция (менее 2% остаточной опухолевой ткани), максимальная резекция (менее 10%) и субтотальное удаление (от 10 до 30%). Все данные, в том числе результаты гистологических исследований, функциональный статус до и после операции, были занесены в базу данных.

Общие данные пациентов

	Локализация опухоли	Возраст пациента (лет) и пол	Пол	Состояние по шкале Карновского до и /после операции	Флуоресценция	Оценка объема удаленной опухоли	Послеоперационный приобретенный неврологический дефицит	Результаты гистологического исследования
1	Левая височная доля	54	Ж	70/70	Бледно-розовая	Субтотальное удаление	Элементы моторной афазии	АО

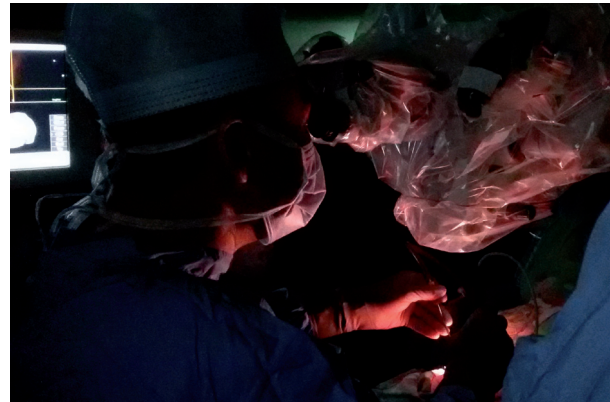


Рисунок 1 – Операция выполняется в затемненной операционной для более четкой видимости флуоресцирующей ткани. Операционная АО «НЦН».

Результаты

Проведено 9 операций по удалению опухолей с использованием флуоресцентной навигации. Все случаи включены в таблицу 1. Средний возраст пациентов составил 47,2 года. По данным нейровизуализации в шести случаях опухоль располагалась в непосредственной близости к функционально значимым зонам. Тотальная резекция была достигнута в 5 из 9 случаев (55,6%). Объем остаточной опухоли сопоставим с данными, полученными в первоначальном исследовании с применением 5-ALA. Тотальная и максимальная резекция в сумме была достигнута в 77,8% случаев. Функциональное состояние пациентов (индекс Карновского) не ухудшилось после операции, а в некоторых случаях наблюдалось улучшение. У одного пациента, с элементами сенсорной афазии до оперативного лечения, опухоль была расположена в непосредственной близости к центру Вернике. В послеоперационном периоде сенсорная афазия усугубилась, однако, на фоне противоотечной терапии симптоматика значительно регрессировала. У одного пациента наблюдалось накопление флуоресцентного агента метастатической опухолью, и этот случай нами не рассматривался. У всех пациентов опухолевая ткань флуоресцировала во время операции. В двух случаях свечение было менее выраженным (Рис. 2 и 3). Ни у одного пациента побочных эффектов не наблюдалось, что было подтверждено биохимическими анализами крови после оперативного лечения.

Таблица 1

Продолжение таблицы

	Локализация опухоли	Возраст пациента (лет) и пол	Пол	Состояние по шкале Карновского до и /после операции	Флуоресценция	Оценка объема удаленной опухоли	Послеоперационный приобретенный неврологический дефицит	Результаты гистологического исследования
2	Правая височная доля	40	М	70/70	Ярко-розовая	Максимальное удаление	Нет	АОА
3	Правая лобно-теменно-височная доли	54	Ж	50/50	Ярко-розовая	Субтотальное удаление	Нет Глиобластома	
4	Левая лобная доля	38	Ж	70/70	Бледно-розовая	Тотальное удаление	Нет	АО
5	Левая височная доля	38	Ж	60/60	Ярко-розовая	Максимальное удаление	Нет	АО
6	Правая височная доля	53	Ж	70/80	Ярко-розовая	Тотальное удаление	Нет	Глиобластома
7	Левая лобно-височная доли	58	Ж	70/80	Ярко-розовая	Тотальное удаление	Нет	Глиобластома
8	Правая теменная доля	46	Ж	70/70	Ярко-розовая	Максимальное удаление	Гемипарез	Глиобластома
9	Правая височная доля	44	М	60/80	Ярко-розовая	Тотальное удаление	Нет	АА

АО = Анапластическая олигодендроглиома
 АОА = Анапластическая олигоастроцитомы
 АА = Анапластическая астроцитомы

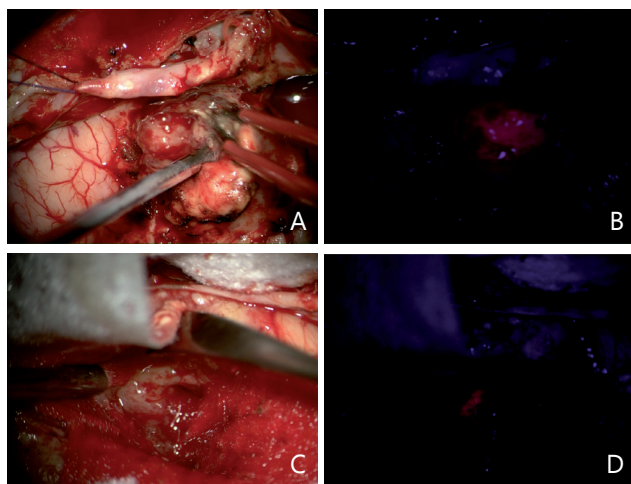


Рисунок 2 – Микрохирургическое удаление опухоли с флуоресцентной навигацией
 А – Интраоперационный вид опухоли через микроскоп без цветных фильтров
 В – Ярко-розовая флуоресценция опухолевой ткани
 С – На дне ложа удаленной опухоли отечная мозговая ткань с остатками опухоли
 D – Флуоресценция остаточной опухолевой ткани

Обсуждение

Тотальная и максимальная резекция была достигнута в 77,8% случаев, что приближается к ранее полученным результатам. Однако количество операций не достаточно для проведения сравнений с первыми исследованиями 5-ALA В. Штуммера [20], где тотальная или максимальная резекция была достигнута у 88% пациентов.

Недавние исследования относятся ко II уровню доказательности и подтверждают прогностическую значимость максимальной циторедуктивной хирургии в оперативном лечении злокачественных глиом [20-22]. Тем не менее, на сегодняшний день, не все исследования приходят к выводам о значимости степени радикальности хирургии. В частности, остается неясным, какая часть опухоли, накапливающей контраст, больше влияет на прогноз и должна быть резецирована. Исследование 500 пациентов с диагностированными глиобластомами, опубликованное в 2011 году в Journal of Neurosurgery [23] привело к новым важным результатам. Значительное преимущество выживания было замечено только при субтотальных резекциях со степенью резекции 78% опухоли, а ступенчатое улучшение выживаемости было видно в диапазоне 95-100%. Первые исследования 5-ALA В. Штуммера и др. и последующий анализ аналогичных данных показали, что удаление опухоли с флуоресцентной навигацией безопасно, и в то же время, несет более высокий риск временного усугубления неврологических нарушений [20, 23]. Особенно для пациентов с имеющимся неврологическим дефицитом. Количество проведенных нами операций слишком мало, чтобы делать какие-либо выводы, но оно также подтверждает риск развития послеоперационных неврологических ухудшений, чаще временных, у пациентов с уже существующим неврологическим дефицитом. Происходит это, вероятнее всего, по причине более смелых действий операторов, имеющих возможность четкой визуальной дифференцировки в ходе

удаления опухоли, что в конечном итоге позволяет провести более радикальную резекцию опухоли.

Рандомизированное исследование показало, что удаление злокачественных глиом с использованием флуоресцентной навигации с 5-ALA увеличивает количество больных с тотальной резекцией опухолей и улучшает показатели выживаемости без прогрессирования до 6 месяцев [20]. Тем не менее, есть некоторые причины ограничивающие широкое применение флуоресценции при удалении злокачественных глиом. В частности, препарат необходимо давать пациентам перорально за 2-4 часа до начала анестезии; следует избегать прямого контакта пациентов с солнечными лучами или с ярким комнатным светом в течение следующих 24 часа из-за повышения чувствительности кожи [24]; кроме того, препарат 5-ALA довольно дорог.

Другая возможность удаления злокачественных глиом с помощью флуоресцентной навигации является использование красителя флуоресцеина. Флуоресцеин натрия стоит значительно дешевле и используется в качестве диагностического инструмента в области офтальмологии, в частности при внутривенном введении при ангиографии сетчатки, с минимальным побочным эффектом [25-28]. Его использование при открытых биопсиях внутримозговых опухолей впервые начало изучаться с 1948 года благодаря его способности

проникать в патологическую ткань мозга с нарушенным гематоэнцефалическим барьером [29]. В нескольких докладах было предложено использование флуоресцеина для флуоресцентной навигации при удалении злокачественных глиом [30]. Однако именно способность флуоресцеина проникать в ткань мозга с нарушенным гематоэнцефалическим барьером приводит к окрашиванию не только опухолевой, но и нормальной ткани уже после незначительного повреждения, в отличие от 5-ALA, который дает флуоресценцию порфирина непосредственно из самой опухолевой клетки [31].

Заключение

Тотальная и максимальная резекция была достигнута у 77,8% пациентов. Количество проведенных операций с флуоресцентной навигацией не позволяет проводить сравнительный анализ, но показывает, что наши результаты приближены к результатам, полученным ранее в исследовательских институтах. В последних публикациях все больше доказательств роли агрессивной циторедуктивной хирургии у пациентов со злокачественными глиомами. Использование флуоресцеина натрия для флуоресцентной навигации при удалении злокачественных глиом не дает возможности четкой визуальной дифференцировки опухолевой ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci* 2009,100:2235-2241.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007,114:97-109.
- Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget* 2012,3:709-722.
- Grimm SA, Pfiffner TJ. Anaplastic astrocytoma. *Curr Treat Options Neurol* 2013,15:302-315.
- Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008,26:1338-1345.
- Grier JT, Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* 2006,11:681-693.
- Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994,34:45-60; discussion 60-41.
- Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, Eijkenboom WM, Stefanko SZ. The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990,53:466-471.
- Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G, Erickson RK, Hekmatpanah J, et al. Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery* 1997,41:1028-1036; discussion 1036-1028.
- Johnson DR, Galanis E. Incorporation of prognostic and predictive factors into glioma clinical trials. *Curr Oncol Rep* 2013,15:56-63.
- Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *Clinical article. J Neurosurg* 2011,114:587-594.
- Dütmann S, Geßler F, Bink A, Quick J, Franz K, Seifert V, et al. Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat procedures. *J Neurooncol* 2012,107:599-607.
- Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, et al. The benefit of neuro-navigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res* 2000,22:354-360.
- Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, ter Laak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011,12:1062-1070.



15. Nimsky C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R. Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. *Neurol Res* 2006,28:482-487.
16. Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronning-saeter A, Nagelhus Hernes TA. Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery* 2002,50:804-812; discussion 812.
17. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000,93:1003-1013.
18. Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, et al. In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B* 1998,45:160-169.
19. Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 1998,42:518-525; discussion 525-516.
20. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006,7:392-401.
21. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008,62:564-576; discussion 564-576.
22. Stummer W, Kamp MA. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol* 2009,22:645-649.
23. Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article. J Neurosurg* 2011,114:613-623.
24. Tonn JC, Stummer W. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin Neurosurg* 2008,55:20-26.
25. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006,34:33-38.
26. Kwitrovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 1991,98:1139-1142.
27. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 1961,24:82-86.
28. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986,93:611-617.
29. Moore GE, Peyton WT. The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg* 1948,5:392-398.
30. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: a technical note and preliminary report. *Surg Neurol* 1998,50:41-48; discussion 48-49.
31. Schwake M, Stummer W, Suero Molina EJ, Wölfer J. Simultaneous fluorescein sodium and 5-ALA in fluorescence-guided glioma surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2015,157:877-879.

ТҮЙІНДЕМЕ

С.К. Ақшулаков (д.м.н., проф.), Н.А. Рыскельдиев (к.м.н.), А.Ж. Доскалиев (PhD), Р.Ж. Ауэзова, Д.К. Тельтаев (к.м.н.), Х.А. Мустафин (к.м.н.), М.А. Тлеубергенов, А.Е. Молдабеков, Н.А. Сығай, К.К. Ахметов, Н.С. Мустафина

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

ФЛУОРЕСЦЕНТТІ НАВИГАЦИЯНЫ ҚОЛДАНУМЕН ҚАТЕРЛІЛІК ДЕҢГЕЙІ ЖОҒАРЫ ГЛИАЛДЫ ІСІКТЕРДІ АЛЫП ТАСТАУ

Соңғы он жылдықта нейрохирургия саласында және химия сәулелік терапияда жеткен жетістіктер мен ісік биологиясы мен генетикасын тереңірек түсіне бастасақта қатерлі глиома науқастарының болжамы жағымсыз. Зерттеу нәтежелері көрсеткендей ісік толық 20-30% кем жағдайда алынған. 5-аминолевулин қышқылы (5-ALA) люминесценттік протопорфиринді қатерлі ісік жасу-

шаларына шоғырлануына әсер етеді. Ісік клеткалары флуоресценциясы операция барысында арнайы модифицирленген микроскоппен көрінеді. «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ-да, орталық жүйке жүйесі патологиясы бөлімшесінде алғаш рет Қазақстанда интраоперациялық флуоресцентті навигацияны қолдана бастады. Біз 9 емделген жағдайды ұсынамыз.



Материалдар және әдісі: Флуоресценциялық визуализациялау арқылы микроскопиялық ісік алып тастау операциясы қатерлі глиома кезінде жасалды. Операция алдында екі сағат бұрын науқасқа 5-ALA (глиолан) береді. Қалдық ісік бар жоғын 72 сағат ішінде компьютерлік немесе магнитті-резонансты томография арқылы бағаланды.

Нәтижесі: Флуоресцентті навигация қолдану 9 науқастың қатерлі глиомасы 7 жағдайда (77,8%)

толық резекциясы, 2 жағдайда (22,2%) субтоталді резекциясы болды.

Қорытындысы: Интраоперациялық флуоресцентті навигацияны қолдану қатерлі глиальді ісік резекциясында ісіктің толық алынуын арттырады. Бірақта жасалған операциялар көлемі басқа да зерттеу нәтижелерімен салыстыру анализдерін жүргізуге мүмкіндік бермейді.

Негізгі сөздер: глиомалар, резекция, нейронавигация, флуоресценция.

SUMMARY

S.K. Akshulakov (D.Med.Sci., Prof.), N.A. Ryskeldiyev (Cand.Med.Sci.), A.Zh. Doskaliyev (PhD), R.Zh. Auezova, D.K. Teltayev (Cand.Med.Sci.), Kh.A. Mustafin (Cand.Med.Sci.), M.A. Tleubergenov, A.Ye. Moldabekov, N.A. Sygai, K.K. Akhmetov, N.S. Mustafina

JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Kazakhstan

FLUORESCENCE-GUIDED RESECTION OF HIGH GRADE GLIAL TUMORS

Despite of advances in neurosurgery and chemoradiotherapy in recent decades, as well as significant improvements in understanding the biology and genetics of tumors, the prognosis for patients with malignant gliomas remains poor. Previous studies have shown that totally remove of the tumor was achieved in less than 20-30% of patients. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is a drug that leads to accumulation of fluorescent protoporphyrins in malignant glial cells. The fluorescence can be visualized intraoperatively by use of a modified microscope. The JSC "National Center of Neurosurgery" (NCN), the Department of Pathology of the central nervous system (PCNS), the first in Kazakhstan began to use fluorescent intraoperative navigation. We present the results of 9 cases treated.

Material and methods: In cases with suspected malignant glioma was performed microsurgical removal of tumors with fluorescence. Two hours before surgery, patients received 5-ALA (Gliolan). All patients had a postoperative computer tomography or cerebral magnetic resonance imaging scan done within 72 hours to evaluate residual tumor volume.

Results: 9 patients with malignant gliomas underwent microsurgical removal of tumors with fluorescence. Maximum and total resection was achieved in 7 cases (77.8%), subtotal resection in 2 cases (22.2%).

Conclusion: The intraoperative navigation fluorescence increases total removal of high grade glial brain tumors. However, the number of cases does not allow a comparative analysis with other studies.

Key words: glioma, resection, neuronavigation, fluorescence.



UDC: 616.831-089:617.539

lype Cherian (Prof.)

Department of Neurosurgery, College of Medical Sciences, Bharatpur, Chitwan, Nepal

CISTERNOSTOMY

Cisternostomy is opening the basal cisterns to atmospheric pressure. This technique helps to reduce the intracranial pressure in severe head trauma as well as multiple other conditions when the so called malignant brain swelling troubles the surgeon. We are elaborating the proposed physiology of how cisternostomy works and the surgical anatomy of this procedure. This novel technique has the scope of changing a lot of current trends in Neurosurgery.

Keywords: Cisternostomy, severe head injury, membrane of Lilliequist, Virchow Robin Spaces

The current scenario

The severely head injured patient is usually handled by the junior residents and the Critical care physicians in most settings over the world. Advancements in microsurgery have not been put to practice in head trauma surgery and the surgical option is over hundred years old, done mostly by inexperienced residents. Advancements in critical care has to an extent decreased the mortality in severe head trauma, but there are huge lacunae in the surgical treatment for this unique and complex problem.

How does Cisternostomy work?

The brain is surrounded by CSF. The CSF is produced in the lateral, third and fourth ventricle at a rate of about 500 ml per day. This CSF passes from the fourth ventricle to the cisterns through the foramen of Magendie and Luschka. The cisterns contain about 120 ml of CSF. The current theory states that this CSF gets absorbed into the major venous sinuses through arachnoid granulations 6 (Fig. 6).

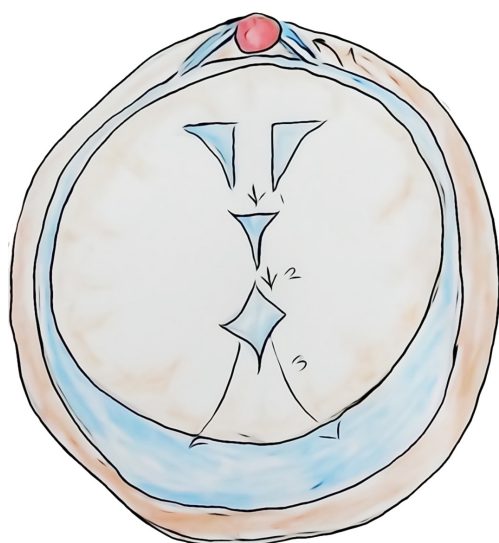


Figure 6 – Normal CSF flow pathway

However, the Glymphatic system has proven that CSF from the cisterns (and not from the ventricles)

does communicate with the parenchyma through the Virchow Robin spaces 7, 8.

This has implications for waste removal from a very much metabolically active brain, failing which Neurodegenerative diseases like Alzheimer sets in 9.

However for cisternostomy this has different implications. The most common phenomenon in severe head trauma is a diffuse traumatic subarachnoid hemorrhage. This causes the cisternal pressure to go up with respect to the "intra brain pressure". CSF will shift into the brain parenchyma through the Virchow Robin spaces and the brain would swell up and become non-compliant (Fig. 7).

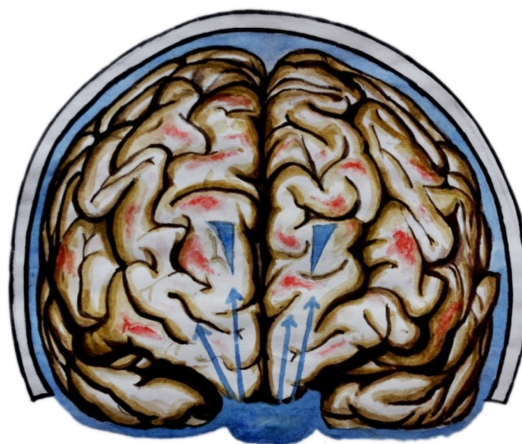


Figure 7 – Raised cisternal pressure due to the traumatic subarachnoid hemorrhage shifts CSF into the brain causing raised intracerebral pressure

Since the cisterns and the brain communicate, it would be possible to decrease the pressures in both these compartments by opening the cisterns to the atmospheric pressure. This will produce a backshift of the CSF through the Virchow Robin spaces and will result in decreased intra-brain pressure. On the other hand, decompressive hemicraniectomy opens a window above and the brain stretches causing stretch injury to the axons. (Fig. 8 and 9).

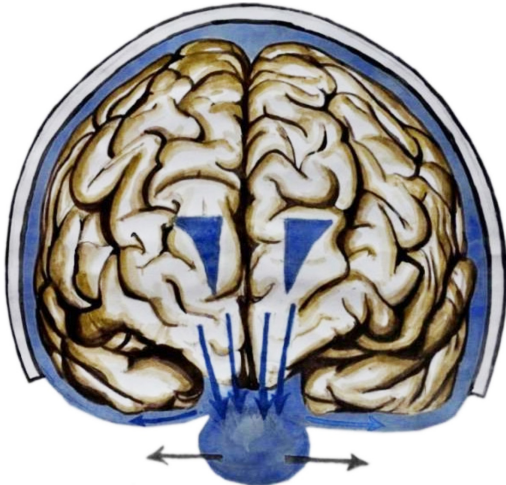


Figure 8 – Opening of the cisterns reverses the cisternal pressure gradient reversing the CSF flow back into the cisterns decreasing the brain pressure

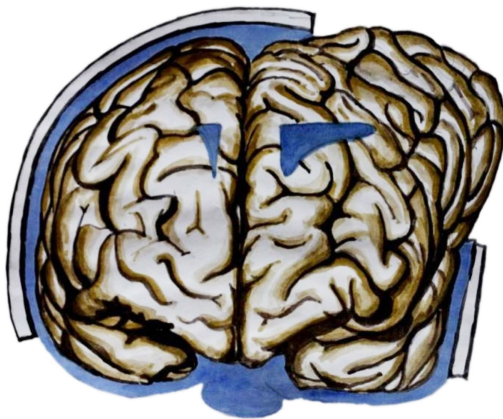


Figure 9 – Decompressive hemicraniectomy allows extracalvarial herniation leading to further deterioration due to axonal stretch and altered blood flow dynamics

The drainage of CSF from the cisterns with a drain for the next 5 days will also be beneficial for the fact that the lactate 10, tau 11 and free radicals 12 which would be present within the injured brain would be washed out and this would minimize the secondary damage.

Surgical anatomy of Cisternostomy

Opening cisterns in a tight brain is a difficult procedure. Retracting a tight and noncompliant brain is something which has been a problem for a century of Neurosurgical practice 1. However, the skullbase approaches provide an answer to this problem and takes one very near to the optico-carotid cistern in an extradural fashion.

The dura of the frontal lobes and the temporal lobes are very adherent to each other and the anterior clinoid process 2 can be considered to be “buried” between these two lobes. Opening up these lobes are very important to approaching the cisterns. However, the key to opening these lobes up is the right plane and this plane is provided by the correct incision of the orbitomeningeal band 3 (Fig. 1).



Figure 1 – Menigoorbital band

After a fronto-temporal craniotomy, the correct incision of the lateral menigo-orbital band results in a plane where one can separate the frontal dura over the anterior clinoid and the temporal dura over the lateral wall of the cavernous sinus resulting in uncovering the anterior clinoid process as well as opening the fold of the frontal and temporal lobe helping in a more direct lateral pathway to the cisterns (Fig. 2 and 3).

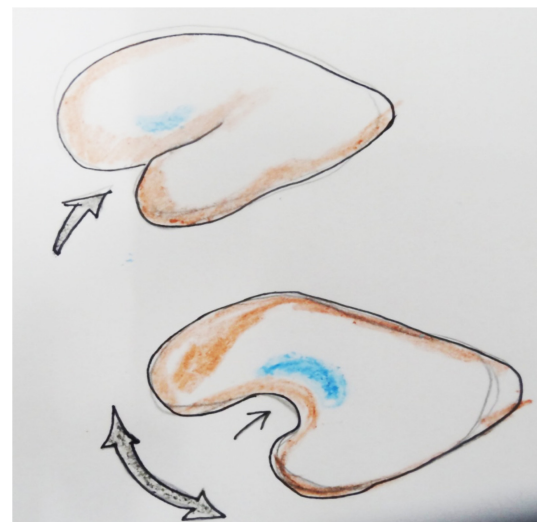


Figure 2 – Opening of menigo-orbital band and “unfurling” the brain to reach the basal cisterns



Figure 3 – Opening of the cavernous region and the anterior clinoid process



The uncovered anterior clinoid process can be removed easily with rongeurs. If the temporal dura is then separated over the cavernous sinus, and the frontal dura is lifted up, one can extradurally, reach to the base of the brain where the cisterns are. After this, a linear dural incision can be placed just above the optic nerve to make use of a lateral subfrontal corridor. Minimal to moderate brain retraction is necessary to reach the interoptic cistern. Usually there is a large amount of blood which comes out with this and if the pressure is very high, brain also may herniate. However, this maneuver gets the brain to be lax and then one can retract the arachnoid covering the opticocarotid cistern and let out the blood. This is the most important maneuver in Cisternostomy and for a beginner, all this steps may not be easy. If somebody has been doing decompressive hemicraniectomies, they can first position the patient, with the head slightly extended and turned to the opposite side about 15 degrees. Then they may rongeur the sphenoid ridge up to the superior orbital fissure and then open the dura as basal as possible. After this the same lateral subfrontal route may be employed to reach the interoptic cistern. Once they have the surgical experience with this and when very tense dura is encountered, the technique mentioned above may be useful.

Once the opticocarotid cisterns and the lateral carotid cisterns are opened, the brain becomes lax enough to open the membrane of Liliequist through one of these windows. The membrane of Liliequist 4,5 is a double layered membrane which acts like a curtain through which the third nerve and the posterior communicating artery traverses from the anterior cranial fossa to the posterior cranial fossa (Figure 4).

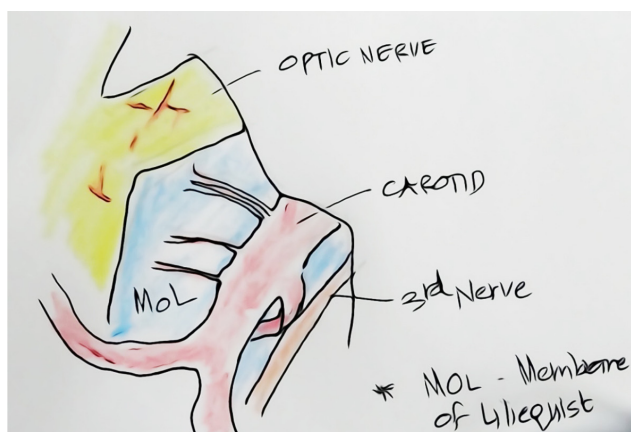


Figure 4 – Optico-carotid and the lateral carotid cisterns along with membrane of Liliequist

One can follow these structures and open the arachnoid around these to reach the basilar complex and the prepontine cistern as well as the interpeduncular cistern (Fig. 5).

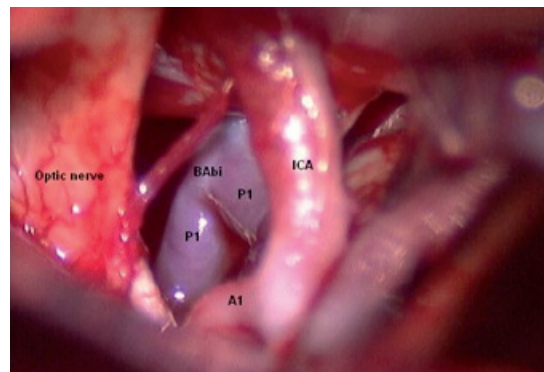


Figure 5 – Visualisation of basilar artery after opening the membrane of Liliequist

Sometimes the posterior clinoid process is very large and prevents opening of the membrane of Liliequist. In these instances, the posterior clinoid process may be drilled off after opening its dura. This may be done in the window between the carotid and the third nerve or in a very difficult scenario between the A1 segment of anterior cerebral artery, internal carotid artery and the optic nerve. This is an extremely advanced and difficult maneuver and should not be done unless one is experienced.

Once the prepontine cistern and the interpeduncular cistern is opened, the opened cisterns are irrigated copiously with normal saline and a catheter is placed in the prepontine cistern and continuously irrigated. Any small bleeding will be taken care of by this maneuver and the CSF drainage from the cisterns will be maintained for the next 5 days through the catheter. This catheter may also be used for intracranial pressure monitoring after closure.

Discussion

The procedure of cisternostomy uses microsurgical principles to decrease the "intra - cerebral" pressure and reduce secondary damage. Although it is primarily useful in severe head trauma, other instances where intraoperative malignant brain edema, and edema in Intracerebral hemorrhage and subarachnoid bleeding will respond to opening cisterns. We believe that every neurosurgical residents and young neurosurgeons should be trained to access and open cisterns as well as how to handle the vessels within the cisterns as a part of their training.

REFERENCES

1. Andrews RJ, Bringas JR. A review of brain retraction and recommendations for minimizing intraoperative brain injury. *Neurosurgery*. 1993 Dec;33(6):1052-63; discussion 1063-4.
2. Huynh-Le P, Natori Y, Sasaki T. Surgical anatomy of the anterior clinoid process. *J Clin Neurosci*. 2004 Apr;11(3):283-7.
3. Fukuda H, Evins AI, Burrell JC, Iwasaki K, Stieg PE, Bernardo A. The Meningo-Orbital Band: Microsur-

gical Anatomy and Surgical Detachment of the Membranous Structures through a Frontotemporal Craniotomy with Removal of the Anterior Clinoid Process. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014 Apr;75(2):125-32.

4. Brasil AV, Schneider FL. Anatomy of Lilliequist's membrane. *Neurosurgery*. 1993 Jun;32(6):956-60; discussion 960-1.

5. Lü J, Zhu XI. Microsurgical anatomy of Lilliequist's membrane. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003 Jun;46(3):149-54.

6. Brodbelt A, Stoodley M. CSF pathways: a review. *Br J Neurosurg*. 2007 Oct;21(5):510-20.

7. Yang L, Kress BT, Weber HJ, et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *Journal of Translational Medicine*. 2013;11:107. doi:10.1186/1479-5876-11-107.

8. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes,

Including Amyloid β . *Science translational medicine*. 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748.

9. Wang JZ, Xia YY, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Abnormal hyperphosphorylation of tau: sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *J Alzheimers Dis*. 2013;33 Suppl 1:S123-39.

10. Lama S, Auer RN, Tyson R, Gallagher CN, To-manek B, Sutherland GR. Lactate Storm Marks Cerebral Metabolism following Brain Trauma. *The Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(29):20200-20208. doi:10.1074/jbc.M114.570978.

11. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of Glymphatic Pathway Function Promotes Tau Pathology after Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neuroscience*. 2014;34(49):16180-16193. doi:10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.

12. O'Connell KM, Littleton-Kearney MT. The role of free radicals in traumatic brain injury. *Biol Res Nurs*. 2013 Jul;15(3):253-63.

ТҮЙІНДЕМЕ

Iype Cherian (Prof.)

Department of Neurosurgery, College of Medical Sciences, Bharatpur, Chitwan, Nepal

ЦИСТЕРНОСТОМИЯ

Цистерностомия ауа қысымының негізгі қойнауларын ашады. Бұл техника ауыр бассүйек-ми жарақаты кезінде, сонымен қатар басқа да жағдайларда мидың қатерлі ісігіне операция жасаушы хирургтың жұмысын қиындатқан кезде интракраниалды қысымды азайтуға көмектеседі. Біз бұл процедурадағы цистерностомия және хирургиялық

анатомияның қалай жұмыс істеудегі ұсынылған физиологиясын жетілдіреміз. Бұл жаңа тәсілдің нейрохирургиялық емдеудегі тенденцияларды өзгертуге белгілі әсері бар.

Негізгі сөздер: цистерностомия, ауыр бас сүйек-ми зақымы, Lilliequist жарғақшасы, Вирхов-Робин кеңістігі.

РЕЗЮМЕ

Iype Cherian (Prof.)

Department of Neurosurgery, College of Medical Sciences, Bharatpur, Chitwan, Nepal

ЦИСТЕРНОСТОМИЯ

Цистерностомия открывает базальные цистерны для выравнивания с атмосферным давлением. Эта техника помогает уменьшить интракраниальное давление при тяжелой черепно-мозговой травме, а также при других различных случаях, когда злокачественный отек головного мозга осложняет работу оперирующего хирурга.

Мы совершенствуем предлагаемую физиологию того, как работает цистерностомия и хирургическую анатомию этой процедуры. Этот новый подход имеет определенное влияние на изменение тенденций в нейрохирургическом лечении.

Ключевые слова: цистерностомия, тяжелая черепно-мозговая травма, мембрана Lilliequist, Пространство Вирхова-Робина.



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.133.33.-007.64:612.6.05

Е.Ж. Медетов¹, Б.Д. Джамантаева¹, Е.Т. Махамбетов¹, Е.В. Жолдыбаева², А.М. Айткулова²

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан¹

РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК, г. Астана, Казахстан²

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Разрывы интракраниальных аневризм (ИА) являются основной причиной субарахноидальных кровоизлияний (САК), которые приводят к тяжелой инвалидизации и смертности. К факторам повышающим риск разрыва аневризм относят курение, артериальную гипертензию и чрезмерное потребление алкоголя. Однако основным методом профилактики первичных и повторных разрывов аневризм является хирургическое выключение аневризмы из кровотока путем микрохирургического клипирования, либо эндоваскулярной эмболизации аневризм. Этиология образования ИА мало изучена. Некоторые исследования указывают на определенную роль генетических факторов. Полногеномные исследования ассоциаций на основе восприимчивости локусов свидетельствуют о том, что некоторые локусы могут содержать один или более предрасполагающих генов. Идентификация восприимчивых генов может привести к пониманию механизма формирования и разрыва, и возможно, к развитию альтернативных методов лечения. В данной статье изложены современные представления о генетических факторах развития интракраниальных аневризм.

Ключевые слова: Интракраниальные аневризмы, субарахноидальное кровоизлияние, инсульт, полногеномный анализ, ген-кандидат

Сокращения: ИА-интракраниальные аневризмы; ОНП (SNP)-одиночный нуклеотидный полиморфизм; КТ-компьютерная томография; МРТ-магнитно-резонансная томография; КТА-компьютерная томография с ангиографией; МРА-магнитно-резонансная томография с ангиографией; HarMap-haplotype map, карта гаплотипов, международный проект изучающий различные вариации генома человека; GWAS-Полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Studies) – направление биологических (как правило, биомедицинских) исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками. Часто под полногеномным поиском ассоциаций подразумевают только поиск связей между однонуклеотидными полиморфизмами и заболеваниями человека; ASP-метод (ASP – affected sib pairs)-анализ в sibсовых парах;

Введение

Разрывы ИА являются одними из острых и самых разрушительных состояний в области неро-сосудистых заболеваний [2]. Разрыв аневризм первично выявляется по данным КТ головного мозга в виде излившейся крови в субарахноидальное пространство. На втором этапе диагностики золотым стандартом является церебральная и 3-D ротационная ангиография. Так же можно провести менее инвазивные исследования, такие как КТА и МРА сосудов головного мозга. Учитывая мощность современных аппаратов, данные исследования являются достаточно информативными. Такие факторы как курение, артериальная гипертензия и употребление алкоголя, известны как факторы риска формирования и разрыва аневризм [3-5]. Несмотря на то, что генетические факторы, как полагают, играют важную роль в патогенезе ИА в дополнение к ранее опубликованным экзогенным факторам [26, 27], в последние несколько лет прогресс в области молекулярной

генетики позволил исследовать возможные генетические детерминанты этого заболевания. В случае выявления достоверного генетического маркера, ответственного за повышенный риск образования и разрыва ИА, возможно проведение скрининга для раннего выявления и лечения ИА. Появление так называемых семейных аневризм, предполагает участие генетических факторов в развитии заболевания [6-7]. Хотя семейная предрасположенность является сильнейшим фактором риска для развития ИА, законы Менделя в большинстве семей являются сомнительными. Таким образом, в этиологии ИА считается, что несколько генетических факторов участвуют в развитии заболевания. Соответственно, исследователи применили непараметрические связи и совместные исследования случай-контроль для генетического анализа ИА. В результате были выявлены несколько генов-кандидатов, обуславливающие развитие ИА. Предложены две гипотезы, "распространенный вариант-распространенное заболевание" и "редкий вариант – распространенное заболевание". Обсуждение восприимчивости общего заболева-



ния привело к выводу о том, что скорее всего, обе гипотезы верны, и зависят от типа заболевания. Тем не менее подходы в обнаружении причинной связи, концептуально отличаются в обеих гипотезах. Имеющиеся результаты по генетике ИА наталкивают на поиск обнаружения причинно-следственных связей [25]. Хотя и проведены полногеномные исследования человека, вопрос о генетических маркерах, вызывающие риск развития ИА изучен не до конца. [8-13].

Этиология, эпидемиология, патогенез формирования ИА

Гемодинамическое давление в участках бифуркаций артерий может внести свой вклад в развитие ИА [28]. Однако неизвестно почему ИА развиваются в области бифуркаций артерий только у некоторых людей. Ряд наблюдений привели к гипотезе, что у некоторых имеет место врожденный дефект в мышечном слое стенки артерии. Благодаря этому внутренний слой артерии деформируется и образуются аневризмы. Однако было продемонстрировано, что дефекты в мышечном слое имеются как у больных с аневризмами, так и без аневризм [29], к тому же эти дефекты заполнены плотными коллагеновыми нитями [30,31]. Кроме того, дефект мышечного слоя расположен в стенке аневризмы, а не на шейке аневризмы [29]. Возможно, факторы риска приводят к утолщению интимы и увеличению нагрузки в более эластичных частях стенки сосуда [32]. Структурные аномалии белков внеклеточного матрикса были идентифицированы в артериальной стенке на расстоянии от самой аневризмы. Морфометрический компьютерный анализ показал, что ретикулярные волокна в средней части мозговых артерий значительно меньше у пациентов с аневризмами. Кроме того, эти волокна были распределены неравномерно и сокращены по сравнению с таковыми в контрольных группах [33]. Точная этиология формирования ИА остается неясной.

Общая распространенность ИА в общей популяции составляет приблизительно 3,2% [1]. Субарахноидальное кровоизлияние в 1,6 раза чаще происходит у женщин, чем у мужчин [34] и в 2,1 раза чаще у афро-американцев, чем у европеоидов [35]. Эпидемиологические исследования указывают, что для ИА характерны и семейные формы заболевания: среди родственников первой степени родства вероятность развития САК от 3 до 7 раз больше, чем в общей популяции [36-39]. В группе второй степени родства показатели идентичны с показателями группы общей популяции [36]. Распространенность неразрывавшихся ИА значительно выше (10.5-13.5%) в японской подгруппе семейных ИА [40-41]. Распространенность среди населения в возрасте старше 30 лет составляет от 3,6 и 6,5% [42-45]. Риск разрыва ИА зависит от размера и расположения аневризмы [46, 27], 2,7% в японской популяции [47] и 1,9% в европейской популяции [34].

Идентификация генов восприимчивости

Используются два взаимодополняющих основных подхода: анализ сцепления генов и анализ ассоциаций. Сцепление генов изучают в семейных исследованиях, где прослеживают совместное наследование 2 признаков, передающихся от родителя к ребенку. Для этого анализируют ОНП, поскольку эти маркеры позволяют выявить совместное наследование 2 признаков или аллелей, расположенных близко друг к другу в хромосомных локусах. Гены, кодирующие 2 признака, обычно локализируются в непосредственной близости друг от друга, следовательно, их аллели сцеплены.

Анализ ассоциаций (прямой или косвенный), определяющий потенциал аллелей заболевания в дизайне случай-контроль. В то же время, анализ сцепления, возможно, самый мощный метод для выявления локусов с участием редких аллелей высокого риска в заболеваниях Менделя. Многие считают, что анализ генетических связей, лучший способ для выявления генетических вариантов, связанных с распространенными и сложными заболеваниями, как в случае ИА. В проекте НарМар проведено исследование полногеномных ассоциаций, что является наиболее мощным способом выявления распространенных аллелей в распространенных заболеваниях. Относительно недавно появились гипотезы (гипотеза редкий вариант – распространенное заболевание), которые утверждают, что несколько редких вариантов генов участвуют в причинности заболевания распространенных болезней [48]. Если это так, то поиск ассоциаций (генотипирование ОНП на чипах высокой плотности) не сможет обнаружить ген болезни, потому что большинство ОНП в базе общих ОНП предназначены для отображения общих аллелей. Таким образом, исследования, основанные на изучении генетической связи в генеалогических исследованиях, а также поиск ассоциаций необходимы для полного понимания генетики ИА.

Хромосомные локусы при анализе сцепления

Хотя молекулярные основы заболевания неизвестны, генеалогические исследования показывают огромное влияние генетических факторов в формировании ИА. Способ передачи скрытой информации с участием нескольких локусов и множества генов при ИА неизвестен и генетика ИА кажется сложной [49]. В связи с этим исследования и анализ сцепления выявили хромосомные участки, которые могут содержать один или несколько восприимчивых генов, вовлеченных в развитие заболевания (Табл. 1). В некоторых случаях результаты исследования могут не повторяться, даже при рассмотрении результатов в одной этнической группе [5, 15, 49]. В исследованиях Onda et al. показана положительная ассоциация локусов 5q22-31 (maximum LOD score [MLS] MLS 2.24), 7q11 (MLS 3.22) и 14q22 (MLS 2.31) с ИА. Исследования проведены на японской популяции. В исследованиях Yamada et al.



имеются положительные доказательства связи локусов на хромосоме 17cen (MLS 3.00), 19q13 (MLS 2.15) и Xp22 (MLS 2.16) с 29 расширенными генеалогическими исследованиями относительно ИА. Полученные данные нужно интерпретировать с осторожностью, так как расхождения могут быть из-за генетической гетерогенности и различия когорт пациентов (использование ASP против расширенных ядерных генеалогических исследований). Несомненно, необходимо дальнейшее проведение исследований, включающих большие размеры выборки, так как несколько взаимодействующих генов и факторов окружа-

ющей среды могут влиять на фенотип. Из приведенной таблицы можно увидеть, что два локуса, которые были подтверждены в обеих популяциях азиатской (японской) и европейской, находятся на хромосоме 7q [49,50] и 19q [15,51]. Альтернативно, редкие Менделевские формы болезни могут привести к идентификации генов или указать путь, который играет ключевую роль в патогенезе распространенных форм заболевания. В работе Nahed et al. изучались семейные формы с ИА, и было показано при аутосомно-доминантном наследовании положительная ассоциация с локусом 1p34.3-36.13 (LOD 4,2) [52].

Таблица 1

Анализ сцепления

Локализация на хромосоме	Автор и год публикации	Результат	Пациенты
1p34-36	Nahed 2005	4.2 (LOD)	23 родственные члены
2p13	Roos 2004	3.55 (MLS)	98 родственники первой степени
5q22-31, 7q11, 14q22	Onda 2001	2.24, 3.22, 2.31 (MLS)	104 ASP
7q11	Farnham 2004	2.34 (многоочечный TLOD)	13 расширенные семьи (39 ИА)
недостаток сцепления 7q11	Yamada 2003	-8.04 (LOD), -0.643 (NPL)	14 семьи, 64 членов
17cen, 19q13, Xp22	Yamada 2004	3.00, 2.15, 2.16 (MNS)	29 семьи ИА с >3 пораженными членами
недостаток сцепления 7cen	Krischek 2006	-12.74 (LOD), -0.91 (NPL)	253 семейные ИА, 111 ASP
19q13	Olson 2002	2.6 (MLS)	48SP
19q13.3	Vandervoet 2004	3.16 (LOD)	139 ASP + 83 другие относительно пораженные пары

Серый фон – найдены хромосомные локусы. LOD-расхождение логарифма, MLS-максимальное расхождение логарифма, TLOD-тета расхождение логарифма, NPL-непараметрический анализ сцепления, MNS/Emphasis-максимальный непараметрический логарифм шансов

Многоцентровое исследование в 26 клинических центрах, которые изучили в общей сложности 475, имеющие в семейном анамнезе с ASP или нескольких родственников с ИА. Основная цель данного исследования заключалась в определении локусов восприимчивости к семейным формам ИА, для чего было просканировано 10 см генома. [53]

Гены-кандидаты

После выявления восприимчивых локусов, поиск позиционного гена-кандидата в такой области является следующим логическим шагом на пути к выявлению предрасположенных к формированию

ИА. Множество генов было изучено, но лишь немногие показали положительную ассоциацию с риском развития ИА. Необходимо отметить, что генетические маркеры этнически специфичны. (Табл. 2). В некоторых исследованиях были получены противоречивые результаты. Очевидно, что многие исследования случай-контроль, были в первую очередь сосредоточены на функциональных генах, которые могут быть вовлечены в развитие ИА. Некоторые из них играют роль в формировании соединительной ткани, такие как коллаген, эластин, матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, эндоглин и фибриллин.

Таблица 2

Анализ генов-кандидатов

Название гена	Автор и год публикации	Результат	Исследуемые популяции	N (случай/контроль)	Локализация на хромосоме
IL1-Beta	Slowik 2006	Есть	Поляки	231/231	2q14
Collagen3	van den Berg 1999	Нет	Голландцы	41/41	2q31
	Brega 1996	Есть	Голландцы	19/15	

Продолжение таблицы

Название гена	Автор и год публикации	Результат	Исследуемые популяции	N (случай/контроль)	Локализация на хромосоме
	Kuivaniemi 1993	Есть	7 разных национальностей	55	
Lysloxidasegene	Hofer 2004	Нет	Европейцы	25 семьи	5q23.2
	Yoneyama 2003	Нет	Японцы	172/192	
FGF1 Fibrillin2	Yoneyama 2003	Нет	Японцы	172/192 172/192	5q31 5q23-31
Apolipoprotein A	Roberts 2001	Есть	Ирландцы	50 семьи/50	6q26-27
Elastin	Berthelemy-Okazaki 2005	Нет	Европейцы (Юта)	14 семьи	7q11.23
	Krex 2004	Нет	Немцы	120/172	
	Ruigrok 2004	Есть	Немцы	167/167	
	Hofer 2003	Нет	Европейцы	30 семьи+ 175 единичных/235	
	Onda 2001	Есть	гаплотипинтрон-20/-23	Японцы	78 семьи+92 единичных/192
	Shuaifeng 2013	Есть	Китайцы	446 (308разорв138 неразорв)/485	
Collagen1 (COL1A2)	Yoneyama 2004	Есть	Японцы	260/293	7q22.1
eNOS	Akagawa 2005	Нет	Азиаты (Японцы/ Корейцы)	336/224 (я) 191/191 (к)	7q36
	Khurana 2003- 2005	ИА более склонные к разрыву предрасположенность к вазоспазму разделение по размеру ИА	Европейцы Европейцы Европейцы	58 разорв/49неразорв 51/90 52/90	
Endoglin	Pera 2005	Нет	Поляки	119/119	9q33-q34.1
	Peters 2005	Нет	Европейцы	98/191	
	Onda 2003	Нет	Японцы	172/192	
	Krex 2001	Нет	Немцы	121/124	
	Takenaka 1999	Есть	Японцы	82/114	
Serpina3	Slowik 2005	Есть	Поляки	180/263	15q32.1
AAT	Yoneyama 2004	Нет	Азиаты (Японцы/ Корейцы)	195/195 (я) 189/94 (к)	14q32.1
	StJean 1996	Нет	Англичане/США	72	
NADPH oxidase	Krex 2003	Нет	Европейцы	113/53	16q24
Angiotensin Converting Enzyme	Pannu 2005	Нет	Европейцы/США	162/143	17q23
	Slowik 2004	Есть	Поляки	90/128	
	Keramati pour 2000	Есть	Восточные англичане	258/299	
	Takenaka 1998	Есть	Японцы	83/104	
MMP9	Krex 2004	Нет	Немцы	40/44	20q11.2-q13.1
	Zhang 2001	Нет MMP1,3,9,12	Европейцы	92/158	
	Peters 1999	Есть	Европейцы	98/191	
Phospholipase C	Takenaka 1999	Нет	Японцы	72	20q12-q13.1
Heme-oxygenase1	Morgan 2005	Есть	Европейцы	68/230	22q13
TIMP 1,2,3	Krex 2003	Нет	Немцы	44/44	Хр11.3-p11.23, 17q25, 22q12.3
ADAMST15	Yunxia 2015	Нет	Японцы	24 семьи+ 426 ИА	pE133Q



Продолжение таблицы

Название гена	Автор и год публикации	Результат	Исследуемые популяции	N (случай/контроль)	Локализация на хромосоме
RBBP8 STARD13-KL CNNM2/ENDRA SOX17/CDKN2A CDKN2B	Yasuno 2010-2011	Есть	Европейцы (Финны, Голландцы) и Японцы	5891/14181	18q11.2 13q13.1 10q24.32 4q31.23 8q12.1 9p21.3
ENDRA CDKN2BAS	Low 2012	Есть	Японцы	1048/7212	4q31.22 9p31.22
ENDRA SOX17 CDKN2A CDKN2B CDKN2BAS CNNM2/KL STARD13 RBBP8	Foroud 2014	Есть	Европейцы (Голландцы, Финны)	717/3004 799/2317	4q31.23 5q31.3/6q24.2/8q12.1 9p21.3 10q24.32 12q22/13q13.1 18q11.2

Китайскими учеными было высказано предположение, что ген эластина может быть геном-кандидатом в развитии ИА. Было проведено исследование ассоциации полиморфизма гена эластина с спорадическим субарахноидальным кровоизлиянием и с неразорвавшимся ИА. Было проведено генотипирование у 446 (47,9%) пациентов с ИА (308 с разорвавшимися аневризмами и 138 с неразорвавшимися аневризмами) и у 485 (52,1%) из контрольной группы по 7 ОПН (экзонные и интронные области) гена эластина. Обнаружено, что ИА ассоциировано с двумя ОНП гена эластина: rs2071307 (OR (отношение шансов) 2,87; CI (95% доверительный интервал, 2.26-3.64); $p < 0,001$) и rs2856728 (OR 2,12; 95% CI 1.71-2.62; $p < 0,001$). Кроме того, минорный аллель rs2071307 (аллель А) также был ассоциирован с разрывом ИА; 31,3% пациентов с разрывом ИА были носителями минорного аллеля, в то время, как только 23,2% пациентов-носители минорного аллеля с неразорвавшимся ИА (OR1,51; 95% CI, 1.09-2.10; $p = 0,013$). В заключение, исследование показало, что ген эластина может быть ассоциирован с риском развития ИА, и, что важно, что это также может быть связано с риском разрыва ИА [24].

В Японии проведено секвенирование 12 экзотов семейных аневризм, с несколькими случаями ИА (количество случаев на семью ≥ 3), в общей сложности 42 случая. Для выбора пациентов на исследование были использованы различные виды фильтраций. Также проводилась репликация поиска ассоциаций в пробандах 24 семейных ИА и 426 единичных ИА. Проводился функциональный анализ мутаций. После секвенирования и фильтрации, были выбраны 78 случаев по следующим причинам: частота аллелей в 42 случаях оказалась больше ($p < 0,05$), чем ожидалось; варианты всех больных с ИА были полностью разделены в пределах ≥ 1 семьи; варианты прогнозируемого ущерба для структуры или функции белка по PolyPhen-2 (полиморфизм фенотипирования V2) и SIFT (sorting intolerance from tolerant – разделение не-

устойчивых от устойчивых). Были выбраны 10 вариантов из 9 генов (GPR63, ADAMST15, MLL2, IL10RA, PAFAN2, THBD, IL11RA, FILIP1L и ZNF222), чтобы сформировать 78 вариантов кандидатов, учитывая общность в семьях, известные гены заболеваний, или объединение онтологии и ангиогенеза. Исследование репликаций в семейных случаях ИА показала, что только ген ADAMTS15 в хромосоме p.E133Q совокупляется (отношение шансов 5,96; 95% доверительный интервал, 2.40-14.82; $P = 0,0001$; значимым после коррекции Бонферрони [$P = 0,05 / 78 = 0,0006$]). Отключение ADAMTS15 и избыточная экспрессия ADAMTS15 p.E133Q ускоряет миграцию эндотелиальных клеток, предполагая тем самым, что ADAMTS15 может иметь антиангиогенную деятельность. На основании исследования пришли к выводу, что ADAMTS15 является геном-кандидатом для ИА [14-23].

В настоящее время хорошо известен факт, что генетические маркеры этнические специфичны. Данные полученные на одной популяции полностью нельзя экстраполировать на другую популяцию. В работе Katsuhito Yasuno et al. проведен полногеномный поиск ассоциаций по внутричерепным аневризмам. В исследование были включены когорты из Европы и Японии (5 891 случай и 14 181 контроль). В результате было выявлено 13 ООП, ассоциированных с развитием ИА [8]. В работе Alg et al. проведен мета-анализ для более 116 000 индивидуумов, в анализ было включено 61 исследование с ИА. Выявлено 19 ООП, которые ассоциированы с ИА. В данной работе на основе обширного мета-анализа авторы показывают существенный генетический вклад в развитие внутричерепных аневризм [20]. Siew-Kee Low et al. проверили ассоциации ООП, которые были выявлены при масштабном европейском исследовании, на японской популяции. В результате полногеномного поиска ассоциаций, были определены два локуса генома, EDNRA (4q31.22) и CDKN2BAS (9p21.3), которые в значительной степени связаны с внутричерепными аневризмами японской популяции [12].

Примером противоречивых результатов являются исследования, касающиеся гена эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS). Одна группа исследователей пришла к выводу, что полиморфизм гена eNOS коррелируется размером аневризмы и наблюдается у кавказских больных [54]. Но это не может быть применено в исследовании с использованием образцов ДНК японских пациентов [57]. Было также сообщено, что три полиморфизма этого гена позволяют выделить пациентов с более склонными к разрыву ИА, сравнивая 58 разорвавшихся и 49 неразорвавшихся случаях ИА кавказского происхождения [55, 56]. Опять же, это не может быть проверено в исследованиях японских пациентов, состоящих из 297 пациентов с разорвавшимися и 109 пациентов неразорвавшимися аневризмами (Табл. 2).

Среди генов которые могут быть воспроизведены, эластин ген, который находится на хромосоме 7q11, по-видимому, весьма вероятный кандидат участвующий в формировании ИА. Он расположен в регионе, который связывает и японских, и белых пациентов из Юты (7q11). Также исследования и функциональный анализ показали изменение генной экспрессии эластина в семейных ИА.

Факторы окружающей среды

Мета-анализ всех продольных и случай-контроль факторов риска для САК 1966-2015 гг. относит к экологическим факторам риска курение (относительный риск 2,2, отношение шансов 3,1), чрезмерное потребление алкоголя (относительный риск 2,1, отношение шансов 1,5), артериальную гипертензию (относительный риск

2,5 и отношение шансов 2,6). Интересно, что менее подвержены к факторам риска были не Европейцы (относительный риск 1,8, отношение шансов 3,4). [4]

Иммуногистохимические исследования показали повышенные уровни иммунореактивных компонентов в ткани ИА по сравнению с контрольной группой [58, 59]. Была опубликована гипотеза, что уменьшение циркулирующих уровней эстрогена и цереброваскулярных рецепторов эстрогена, может способствовать повышенному риску патогенеза ИА и разрыву у женщин во время и после менопаузы [60].

Заключение

По данным литературного обзора можно прийти к выводу, что генетика аневризм еще не изучена в должной мере, хотя и имеются положительные результаты при изучении сцепления генов и определении генов-кандидатов. Так же ясно, что в патогенезе ИА кроме генетического фактора, имеют влияние и внешние факторы. По данным различных исследований локусов, появилась мысль о том, что ИА могут быть вызваны несколькими различными генами. Идентификация этих генов может помочь лучше понимать процесс формирования ИА. Необходимо проведение многоцентровых исследований, которые помогут сравнить когорты пациентов различной этнической принадлежности. Дополнительные полногеномные сканирования, а также ассоциативные исследования генов-кандидатов могут сузить поиск генетических факторов ответственных за формирование ИА и помочь в понимании патомеханизма формирования ИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol.* 2011;10:626–636.
2. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol.* 2005;4:179–189.
3. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1996;27:544–549.
4. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005;36:2773–2780.
5. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, et al; Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal subarachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke.* 2003;34:2781–2787.
6. Stehbens WE. Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. *Neurosurgery.* 1998;43:1258–1259.
7. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2004;62:891–894.
8. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Krisehek B, Auburger G, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet.* 2010;42:420–425.
9. Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet.* 2008;40:1472–1477.
10. Akiyama K, Narita A, Nakaoka H, Cui T, Takahashi T, Yasuno K, et al. Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet.* 2010;55:656–661.
11. Yasuno K, Bakırcıoğlu M, Low SK, Bilgüvar K, Gaál E, Ruigrok YM, et al. Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:19707–19712.



12. Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, et al. Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet.* 2012;21:2102–2110.
13. Foroud T, Koller DL, Lai D, Sauerbeck L, Anderson C, Ko N, et al; FIA Study Investigators. Genome-wide association study of intracranial aneurysms confirms role of ANRIL and SOX17 in disease risk. *Stroke.* 2012;43:2846–2852.
14. Junxia Yan, PhD; Toshiaki Hitomi, PhD; Katsumobu Takenaka, MD, PhD; Masayasu Kato, MD, PhD; Hatasu Kobayashi, MD, PhD; Hiroko Okuda, PhD; Kouji H. Harada, MPH, PhD; Akio Koizumi, MD, PhD. Genetic Study of Intracranial Aneurysms. *Stroke.* march 2015;620-626.
15. Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Inoue S, Takenaka K, et al. Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation.* 2004;110:3727–3733.
16. Guo S, Lok J, Hayakawa K, Leung W, Xing C, Ji X, et al. Assays to examine endothelial cell migration, tube formation, and gene expression profiles. In: Milner R, ed. *Cerebral Angiogenesis Methods and Protocols.* New York, NY: Humana Press; 2014:393–402.
17. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *BiochemBiophys Res Commun.* 2013;438:13–19.
18. Skol AD, Scott LJ, Abecasis GR, Boehnke M. Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet.* 2006;38:209–213.
19. Hussain I, Duffis EJ, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Genome-wide association studies of intracranial aneurysms: an update. *Stroke.* 2013;44:2670–2675.
20. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology.* 2013;80:2154–2165.
21. Zhang J, Claterbuck RE. Molecular genetics of human intracranial aneurysms. *Int J Stroke.* 2008;3:272–287.
22. de Wit MC, Kros JM, Halley DJ, de Coo IF, Verdijk R, Jacobs BC, et al. Filamin A mutation, a common cause for periventricular heterotopia, aneurysms and cardiac defects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:426–428.
23. Kwon M, Lee SJ, Wang Y, Rybak Y, Luna A, Reddy S, et al. Filamin A interacting protein 1-like inhibits WNT signaling and MMP expression to suppress cancer cell invasion and metastasis. *Int J Cancer.* 2014;135:48–60.
24. Shuaifeng Yang, Tinghua Wang, Chao You, Wenke Liu, Ke Zhao, Hong Sun, Boyong Mao, Xuehua Li, Anqi Xiao, Xue Ye Mao & Heng Zhang. Association of polymorphisms in the elastin gene with sporadic ruptured intracranial aneurysms and unruptured intracranial aneurysms in Chinese patients. *Int J Neurosci.* 2013 Jul;123(7):454–8.
25. Boris Kischek, Ituro Inoue. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* (2006) 51:587–594
26. Juvela S (2002) Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 82:27–30
27. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103–110
28. Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H (2004) Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 101:108–113
29. Stehbens WE (1989) Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70:823–831
30. Finlay HM, Whittaker P, Canham PB (1998) Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke* 29:1595–1601
31. Fujimoto K (1996) 'Medial defects' in the prenatal human cerebral arteries: an electron microscopic study. *Stroke* 27:706–708
32. Crompton MR (1966) The pathogenesis of cerebral aneurysms. *Brain* 89:797–814
33. Chyatte D, Reilly J, Tilson MD (1990) Morphometric analysis of reticular and elastin fibers in the cerebral arteries of patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 26:939–943
34. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29:251–256
35. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R (1992) The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733–736
36. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, van Gijn J (1995) Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311:288–289
37. Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD (1995) Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case-control study. *Arch Neurol* 52:202–204
38. De Braekeleer M, Perusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J (1996) A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 60(Pt. 2):99–104
39. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyanen M, Kuivaniemi H, Tromp G (1997) Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349:380–384

40. Nakagawa T, Hashi K (1994) The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 80:217–223
41. Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N (1998) Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 43:776–781
42. Ujiie H, Sato K, Onda H, Oikawa A, Kagawa M, Takakura K, Kobayashi N (1993) Clinical analysis of incidentally discovered unruptured aneurysms. *Stroke* 24:1850–1856
43. Yamaki T, Tanabe S, Takamura Y, Yamamura A, Ochi S, Nakagawa T, Hashi K (1994) Cerebellar infarcts that require differentiation from tumors: diagnosis with MRI. *No ShinkeiGeka* 22:349–352
44. Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayama K, Sueishi K, Tsuneyoshi M (1999) Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. *The Hisayama Study. Stroke* 30:1390–1395
45. Wardlaw JM, White PM (2000) The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123(Pt. 2):205–221
46. White PM, Wardlaw J (2003) Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet* 362:90–91
47. Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T (2005) Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 102:601–606
48. Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH (2004) Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 305:869–872
49. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I (2001) Genome-wide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 69:804–819
50. Olson JM, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H, Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyanen M, Kim LL, Tromp G (2002) Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet* 3:7
51. Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsuruda J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA (2004) Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet* 114:250–255
52. Nahed BV, Seker A, Guclu B, Ozturk AK, Finberg K, Hawkins AA, DiLuna ML, State M, Lifton RP, Gunel M (2005) Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3–p36.13. *Am J Hum Genet* 76:172–179
53. Broderick JP, Sauerbeck LR, Foroud T, Huston J 3rd, Pankratz N, Meissner I, Brown RD Jr (2005) The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. *BMC Med Genet* 6:17
54. Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, McClelland RL, O’Kane DJ, Meyer FB, Meissner I (2003) Endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism: a putative genetic marker differentiating small versus large ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 34:2555–2559
55. Khurana VG, Meissner I, Meyer FB (2004) Update on genetic evidence for rupture-prone compared with rupture-resistant intracranial saccular aneurysms. *Neurosurg Focus* 17:E7
56. Khurana VG, Meissner I, Sohni YR, Bamlet WR, McClelland RL, Cunningham JM, Meyer FB (2005) The presence of tandem endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms identifying brain aneurysms more prone to rupture. *J Neurosurg* 102:526–531
57. Akagawa H, Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasahara A, Kim CJ, Lee JC, Yang TK, Hori T, Inoue I (2005) Influence of endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism on aneurysm size. *J Neurosurg* 102:68–71
58. Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR (1999) Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 45:1137–1146; discussion 1146–1147
59. Takagi Y, Ishikawa M, Nozaki K, Yoshimura S, Hashimoto N (2002) Increased expression of phosphorylated c-Jun amino-terminal kinase and phosphorylated c-Jun in human cerebral aneurysms: role of the c-Jun amino-terminal kinase/c-Jun pathway in apoptosis of vascular walls. *Neurosurgery* 51:997–1002; discussion 1002–1004
60. Harrod CG, Batjer HH, Bendok BR (2006) Deficiencies in estrogen-mediated regulation of cerebrovascular homeostasis may contribute to an increased risk of cerebral aneurysm pathogenesis and rupture in menopausal and postmenopausal women. *Med Hypotheses* 66(4):736–756



ТҮЙІНДЕМЕ

Е.Ж. Медетов¹, Б.Д. Джамантаева¹, Е.Т. Махамбетов¹, Е.В. Жолдыбаева², А.М. Айтқұлова²

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан ¹

«Ұлттық биотехнология орталығы» ҚР БҒМ ҒК, Астана қ., Қазақстан ²

МИ ҚАН ТАМЫРЛАР АНЕВРИЗМАЛАРДЫҢ ГЕНЕТИКАСЫ

Қаңқаішілік аневризмалардың жыртылуы субарахноидальды қан құйылуға алып келеді. Аурудың кенеттен басталуы ауыр мүгедектікке және өлімге алып келуі мүмкін. Шылым тарту, артериялық қан қысымының жоғарылауы және ішімдікті аса қолдану сияқты кейбір қауіп факторлары субарахноидальды қан құйылудың себебі болуы мүмкін. Жыртылған немесе жыртылмаған аневризмаларды хирургиялық краниотомия жасау арқылы ашық жолмен, немесе тамырішілік спиральдармен бітеу арқылы емдеуге болады. Аневризмалардың этиологиясы негізінен белгісіз, бірақ кейбір зертеулер нәтижесі генетикалық факторларды алдыңғы қатарға қояды.

Локустардың қабылдағыштығын ассоциацияларды толықгеномды зерттеу нәтижесінде, кейбір локустардың құрамында бір немесе бірнеше себепші ген болуы мүмкін деген тұжырымға келді. Бірнеше үміткер гендерді тексеру жүргізілді. Бірақ бүгінгі күнде аневризмалардың түзілуіне және жыртылуына жауап беретін ген анықталған жоқ. Себепкер генді анықтау, келешекте аневризманың түзілу және жыртылу механизмын түсінуге және мүмкін консервативті емнің дамуына алып келуі мүмкін.

Негізгі сөздер: қаңқаішілік аневризмалар, субарахноидальды қан құйылу, инсульт, толық геномды анализ, үміткер ген.

SUMMARY

Ye.Zh. Medetov¹, B.D. Dzhamantayeva¹, Ye.T. Makhambetov¹, E.V. Zholdibaeva², A.M. Aitkulova²

«National Centre of Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan ¹

«National Centre of Biotechnology» Committee of Science, Ministry of Education and Science, Astana, Republic of Kazakhstan ²

GENETICS OF INTRACRANIAL ANEURYSMS

The rupture of an intracranial aneurysm (IA) leads to a subarachnoid hemorrhage, a sudden onset disease that can lead to severe disability and death. Several risk factors such as smoking, hypertension and excessive alcohol intake are associated with subarachnoid hemorrhage. IAs, ruptured or unruptured, can be treated either surgically via a craniotomy (through an opening in the skull) or endovascularly by placing coils through a catheter in the femoral artery. Even though the etiology of IA formation is mostly unknown, several studies support a certain role of genetic factors. In reports so far, genome-wide linkage studies suggest several suscep-

tibility loci that may contain one or more predisposing genes. Studies of several candidate genes report association with IAs. To date, no single gene has been identified as responsible for IA formation or rupture. The identification of susceptible genes may lead to the understanding of the mechanism of formation and rupture and possibly lead to the development of a pharmacological therapy.

Key words: intracranial aneurysm, Subarachnoid hemorrhage, Stroke, Genome-wide linkage analysis, Candidate gene.

УДК 611.715.2 – 073.756.8:004

Э.Ф. Баринов (д.м.н., проф.), Р.В. Басий (к.м.н., доцент), Р.А. Костин (асс.)

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ АНАТОМИЯ КЛИНОВИДНОЙ ПАЗУХИ

Морфометрические показатели клиновидной пазухи используются в нормальной анатомии для характеристики клиновидной пазухи в целом, а также в клинической медицине при планировании хирургических операций как данные, определяющие тактику и объем оперативного пособия. Целью данного обзора является выявление информативных морфометрических показателей клиновидной пазухи и черепа в целом и уточнение стандартных значений, которые используются при нейрохирургических оперативных вмешательствах на клиновидной пазухе. Проведенный анализ литературных источников выявил отсутствие основных подходов к описанию количественных показателей анатомии клиновидной пазухи. В теоретическом плане морфометрия используется для количественной характеристики пазух. Отдельным пунктом изучения является их пневматизация и топография близлежащих анатомических образований. Однако, при осуществлении ЛОР и эндоскопических операций, в выборе трансфеноидальных доступов к турецкому седлу и смежным анатомическим областям необходимым является изучение количественной анатомии клиновидной пазухи, информативными показателями являются: высота и ширина, длина и тип пневматизации, размеры по линиям (Цукеркандля) доступа к передней и задней стенки пазухи. Кроме того, в литературе не выделены особенности изменчивости указанных морфометрических характеристик в зависимости от формы черепа, пола, возраста. Эти данные говорят о необходимости более глубокого изучения количественных характеристик основной пазухи в половом и возрастном аспектах. Как метод изучения с высокой практической достоверностью предлагается к использованию компьютерная томография.

Ключевые слова: клиновидная пазуха, компьютерная томография, трансфеноидальный доступ к турецкому седлу

Придаточные пазухи носа, в том числе и основная пазуха напрямую участвуют в процессе дыхания и тем сам выполняют ряд функций – резонаторную, защитную в виде согревания, увлажнения и очистки воздуха. Грубые частицы и патогенная флора в подавляющем большинстве случаев задерживаются именно в носовой полости, не имея возможности проникнуть глубже в организм и тем самым вызвать развитие серьезных недугов. В пазухах также происходит оценка выдыхаемого воздуха на наличие CO_2 , тем самым влияя на содержание CO_2 в плазме крови и приводя к апноэ во время сна [1]. Все это обуславливает многообразие клинического интереса к этим образованиям, их сообщениям и морфометрическим характеристикам. Самым малоизученным из-за ее локализации является клиновидная пазуха [2], а наличие рядом важных анатомических структур увеличивает риск осложнений при развитии воспаления и манипуляциях в этой области. Знание количественных характеристик клиновидной пазухи будет способствовать совершенствованию хирургических доступов, прогнозированию осложнений и обеспечению безопасности их выполнения.

Среди основных объектов для изучения является высота, ширина, глубина [3-8], виды пневматизации [9-18]. Важное значение для выбора хирургического лечения гнойных сфеноидитов имеет форма клиновидной пазухи и ее объем [1, 15, 19], а также расстояние от преддверия носа до естественного отверстия клиновидной пазухи [6, 20-

23]. Также важны половые особенности развития пазухи, так как у девочек темпы ее развития быстрее чем у мальчиков [4].

Вместе с тем, анализ литературных источников позволяет утверждать, что на сегодняшний день не существует алгоритмов, позволяющих выполнить оценку линейных и объемных показателей анатомических структур клиновидной пазухи, а также данных о стандартных значениях и референтных диапазонах таких показателей, которые могли бы служить основой для планирования хирургических доступов. В связи с этим необходимо провести систематизацию количественных показателей, характеризующих анатомические особенности клиновидной пазухи, с учетом их клинической значимости.

Изложение основного материала

Клиновидная пазуха является самой задней и труднодоступной пазухой для изучения. Однако соседство клиновидной пазухи с анатомическими функционально важными структурами (головной мозг, гипофиз, внутренняя сонная артерия, зрительные нервы и их перекрест др.) побуждало исследовать эту полость многих анатомов, нейрохирургов, отоларингологов.

Клиновидная пазуха представляет собой парную полость, образующуюся в результате резорбции костной ткани в теле клиновидной кости. Это сильно развитая решетчатая ячейка, которая внедрилась в соседнюю кость. Развитие пазухи продолжается практически всю жизнь, особенно активно до 30-40 лет [4].



Размеры клиновидной пазухи исторически определяли у взрослых при помощи краниоцефалометрических методов [3, 4, 18].

Авторы указывают, что величина пазухи зависит от пневматизации клиновидной кости и от возраста. Одни исследуют карманы и образования клиновидной кости подвергшиеся пневматизации [10, 19], а другие выделяют тип пневматизации клиновидного синуса по локализации турецкого седла [11]:

Преселлярный тип, при котором клиновидные пазухи небольшие, находятся впереди турецкого седла, имеют толстые стенки и не переходят линии, проходящей от бугорка турецкого седла по направлению к нижней стенке клиновидной пазухи через переднюю стенку турецкого седла (Лин. А, Рис. 1);

Селлярный тип, когда пазуха распространяется в тело клиновидной кости; встречается в любом возрасте; у таких пазух утолщена задняя стенка и не переходит линии (Лин. В, Рис.1), проходящей от спинки турецкого седла по направлению к нижней стенке клиновидной пазухи;

Постселлярный тип, при котором пазуха заходит за линию (Лин. В, Рис. 1), проходящую от спинки турецкого седла по направлению к нижней стенке клиновидной пазухи, имеет истонченные стенки, легко ломающиеся при переломах основания черепа. Эта форма характерна для людей пожилого возраста.

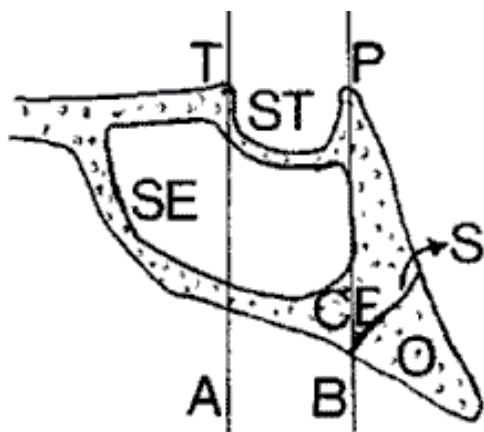


Рисунок 1 – сагиттальный разрез клиновидной кости [11]

По данным авторов высота пазухи 1,4 – 3,6 см; ширина 1,2 – 5,0 см; переднезадний размер 1,3 – 3,4 см [3]; сагиттальный размер полости клиновидной кости (длина) составляет справа 8-30 мм, слева 10-30 мм, вертикальный справа (высота) 10-20 мм, слева 12-20 мм, поперечный (ширина) справа 10-23 мм, слева 10-20 мм [4]. Средние размеры пазух составляют, по данным [4], 18 мм (длина), 16 мм (высота), 14 мм (ширина). Некоторые указывают на то, что длина пазухи равна от 14,35 до 25,55 мм. Ширина колеблется от 8 до 28 мм, а высота от 5 до 20 мм, поперечный размер

передней стенки – в среднем 28-30 мм [4]. Толщина стенок: верхней 1-7 мм [6], боковых 1-2 мм [23, 24].

По данным наших исследований 30 СКТ клиновидных пазух у здоровых людей получены следующие референтные диапазоны: высота 13-33 мм, ширина 22-58 мм, переднезадний размер 11-43 мм, что выходит за рамки ранее опубликованных характеристик и поэтому требует более пристального изучения на большем количестве СКТ.

Практическое значение для пункции пазухи и планирования трансфеноидального доступа к турецкому седлу имеет расстояние от передней носовой ости до апертуры клиновидной пазухи, по линии Цуккеркандля [22], определяемой двумя точками: передней носовой остью и серединой свободного края средней носовой раковины. По данным иностранных источников она проходит под углом в 30° к нижней стенке полости носа [1, 3, 25]. Размер от передней носовой ости до апертуры клиновидной пазухи у взрослых людей 7-9 см [3]; 43-64 мм (M = 54) [5]; 7 см [25], 4-10 см [22]. Отверстие имело диапазон 0,5 – 5 мм [6,24] и удалено от нижней стенки синуса на 10 мм [1].

На основании наших данных расстояние от передней носовой ости до передней стенки клиновидного синуса по линии, проходящей под углом 30° к нижней стенке полости носа составляет 50-65 мм, что выходит за границы ранее описанных диапазонов и требует более внимательного оценивания, т.к. этот показатель является определяющим в выборе инструментария и способа доступа к клиновидному синусу. В литературных источниках совсем нет описания размеров по этой линии до верхней стенки пазухи. В наших исследованиях он равен 72-85 мм и дает возможность ЛОР врачам и нейрохирургам избежать таких грозных осложнений как повреждение близлежащих анатомических образований (гипофиз, перекрест зрительных нервов).

Для диагностики и лечения опухолей в области турецкого седла некоторыми авторами изучался объем пазухи, он равен 7,5 мл [1], 11 – 25 см³ [15, 20].

Большой раздел научных изысканий посвящен анатомическим образованиям, находящимся возле клиновидной пазухи – нервы, артерии, венозные синусы, ячейки решетчатого лабиринта. Авторы уделили внимание описанию структур и их расположению (протрузии), удаленности от образований носа и основных пазух. [6, 7, 10, 12, 15, 18, 23, 26, 27]. Все данные имеют огромное клиническое значение, так как направлены на уменьшение осложнений в момент трансфеноидальных оперативных пособий.

Пазухи клиновидной кости разделены одной или несколькими перегородками, что оказывает влияние на планирование операции, ее ход и последующие осложнения. Исследователи определяли их количество, искривление и место прикрепления (протрузия нервов или сосудов) [28, 29].

Удаленная локализация клиновидных пазух делает их изучение затруднительным у живых. Открытие новых методов исследований помогают дополнить и уточнить имеющиеся данные. Одним из первых появилась рентгенография, с ее помощью начали изучать кости черепа и клиновидную пазуху [21, 22, 30, 31]. В середине прошлого века рентгенодиагностика заболеваний околоносовых пазух усилилась методом компьютерной томографии. Вопросам использования данного метода посвящены работы отечественных и зарубежных авторов [7, 8, 10-15, 17, 26-28, 32]. Авторы отмечают, что решетчатые лабиринты и клиновидные пазухи могут быть оптимально отображены на томограммах в носолобной и боковой проекциях [4]. Компьютерная томография позволяет планировать весь объем хирургического вмешательства, так как совпадение данных компьютерной томографии и интраоперационных находок определено в 96,3% случаев, причем доля расхождений не касалась принципиальных моментов и не влияла на ход операции [4].

В клинической практике для оценки мягкотканых структур широко в последнее время применяется магнитно-резонансная томография и это позволило с высокой точностью подтверждать воспаления и наличие объемных образований параназальных синусов [7, 9, 32].

Важнейший вклад в диагностику и лечение заболеваний основания черепа дали эндоскопические методы. С помощью их исследованы площадь (59-114,9 см²) и угол (8°-15°)

хирургической свободы [32], отверстия и полости пазух, измерены расстояние до пазухи и ее задней стенки, произведена оценка рядом располагающихся анатомических структур [25].

Выводы

Поиск оптимальных клинических подходов при оперативном вмешательстве на клиновидной пазухе и турецком седле повышает интерес к анатомическим критериям, характеризующим эту область черепа. В литературе приводятся ссылки на анатомо-морфометрические характеристики пазухи, упоминаемые в описательной анатомии. Вместе с тем, показатели, используемые в клинической медицине, как правило, отличаются от описательных, что связано с индивидуальными, возрастными и гендерными различиями. Некоторые из описательных показателей производились в прошлом веке без использования высокоточного оборудования и поэтому диагностически малоинформативны. В целом, анализ литературных источников позволяет утверждать, что при осуществлении ЛОР операций, выборе нейрохирургических доступов к турецкому седлу и смежным анатомическим областям необходимым является изучение количественной анатомии клиновидной пазухи на основе КТ по ряду показателей. К ним, прежде всего, относятся: показатели длины от передней носовой ости до передней и задней стенки пазухи, а также высота, ширина и глубина пазухи, ее пневматизация и связь этих размеров с формами черепа, учитывая возраст и половые особенности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glen Porter, – Paranasal Sinus Anatomy and Function – Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology, 2002 [электронный ресурс]. – режим доступа: <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Paranasal-Sinus-2002-01/Paranasal-sinus-2002-01.pdf> (дата обращения 10.08.15)
2. Мареев Г.О., Гейвондян М.Э. – Клиновидная пазуха в системе черепа и ее анатомические особенности – Bulletin of Medical Internet Conferences 2014. Volume 4. Issue 5, pp 670-672.
3. Deepika Sareen; A. K. Agarwal; J. M. Kaul & Ashwani Sethi. – Study of Sphenoid Sinus Anatomy in Relation to Endoscopic Surgery – International Journal of Morphology – 2005, 23(3):261-266
4. Храппо Н.С., Тарасова Н.В., – Нос в системе целого черепа. – Самара, СамГМУ, 1999. – 172с.
5. Вовк Ю.Н. череп в таблицах и цифрах (краниологический справочник). – Луганск: изд-во «Шико» ООО «виртуальная реальность», 2009. – 182 с.
6. Добромьельский Ф.И., Щербатов И.И. – Придаточные пазухи носа – [электронный ресурс]. – режим доступа: <http://zreni.ru/2495-privdatochnyepazuh-nosa.html> (дата обращения 18.08.15)
7. Котова Е.Н. – Возрастные этапы пневматизации клиновидной пазухи у детей по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии – Вестник Оториноларингологии, 2011, 1, 48-51
8. Jae Min Shin, Won Ik Jang and Byoung Joon Baek, – Analysis of Sphenoid Sinus and Surrounding Structures Using Multidetector Computed Tomography. – Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:95-100
9. Ozdemir Sevinc; Merih Is; Cagatay Barut & Aliriza Erdogan – Anatomic Variations of Sphenoid Sinus Pneumatization in a Sample of Turkish Population: MRI Study – International Journal of Morphology – 32(4):1140-1143, 2014
10. Sapçi T, Derin E, Almaç S – The relationship between the sphenoid and the posterior ethmoid sinuses and the optic nerves in Turkish patients. – Rhinology. 2004 Mar;42(1):30 – 34
11. Paulo Cesar J. Dias, Pedro Luiz M. Albernaz, Hélio K. Yamashida – Anatomical relationship between the optic nerve and the sphenoid sinus: a computed tomography study.- Artigo Original. – 2004 Vol. 70 Ed. 5 – (11), pp. 651 to 657.
12. Vimal Kumar M, Suresh Sukumar – Computed tomographic studies on sphenoid sinus variants – In-



ternational Journal of Pharma and Bio Sciences – 2012 July; 3(3): (B) 482 – 486

13. V.Budu, Carmen Aurelia Mogoanta, B.Fanuta – The anatomical relations of the sphenoid sinus and their implications in sphenoid endoscopic surgery. – Rom J Morphol Embryol 2013, 54(1):13–16

14. Akaber M. Halawi, Patrick E. Simon, Alcina K. Lidder – The Relationship of the Natural Sphenoid Ostium to the Skull Base – Laryngoscope, 2015, 125:75–79

15. Yuefeng Li, Jiaqi Sun, Xiwen Zhu – Study of the relationship between sphenoid sinus volume and protrusions in the sphenoid sinus. – Forensic Medicine and Anatomy Research, 2014, Vol.2, No.1, 2-7

16. Руденко Д.В. Клинико-лучевая диагностика заболевания клиновидной пазухи: автореф. дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург 1997. – 14с.

17. Думанский Ю.В., Боенко С.К., Савченко Е.А. – Анатомические варианты строения клиновидной пазухи у пациентов без патологии околоносовых синусов – Ринология, 2011, №1, 13-17 с.

18. Tan HK, Ong YK – Sphenoid sinus: an anatomic and endoscopic study in Asian cadavers. – Clin Anat. 2007 Oct;20(7): 745 – 750

19. Чеглакова Е.Н. Варианты анатомического строения клиновидных пазух и их клиническое значение: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011.- 34с.

20. Совгиря С.Н. Гистотопографические и иммуногистохимические особенности строения слизистой оболочки клиновидной пазухи человека: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Луганск, 2013.- 20с.

21. Бузычкин В. Н. Возрастные и индивидуальные особенности строения клиновидных пазух и их значение для клиники и лечения сфеноидита: дис. канд. мед. наук: 14.00.04. / Бузычкин Владимир Николаевич. – Москва, 2006. – 95с.

22. Бузычкин В. Н. Зондирование клиновидных пазух через естественное соустье – Медицинские науки. Клиническая медицина №4, 2007, 61-68с.

23. Пальчун В.Т., Преображенский Н.А. Болезни уха, горла, носа. М., «Медицина», 1978, 487с., с ил.

24. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии. 2-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина.- 1997.- 608 с

25. Zoukaa B. Sargi, Roy R. Casiano – Surgical Anatomy of the Paranasal Sinuses – Rhinologic and Sleep Apnea Surgical Techniques 2007, pp 17-26

26. Priyadarshini D, Latha V Prabhu, Ashvini Kumar – The anatomical variations in the neurovascular relations of the sphenoid sinus: an evaluation by coronal computed tomography. – Turk Neurosurg 2015, Vol: 25, No: 2, 289-293

27. Song Y, Song J, Liu Q – Study on measurements for margin of safety in lateral operation of a transnasoethmoid-sphenoid approach to decompress the optic canal. – J Craniofac Surg. 2014 Jan;25(1): 243 – 246

28. Shpilberg KA, Daniel SC, Doshi AH – CT of Anatomic Variants of the Paranasal Sinuses and Nasal Cavity: Poor Correlation With Radiologically Significant Rhinosinusitis but Importance in Surgical Planning. – AJR Am J Roentgenol. 2015 Jun;204(6):1255 – 1260

29. Amit N D Dwivedi, Singh K. – CT of the paranasal sinuses: normal anatomy, variants and pathology.- Journal of Optoelectronics and Biomedical Materials, Vol.2, Issue 4, 2010, p. 281 – 289

30. Храппо Н.С., Иванова В.Д., Тарасова Н.В., Черкашин С.С. Краниометрия, рентгеноморфометрия и кефалометрия в ринологии: Учебное пособие для врачей. – Самара: СамГМУ, 2001. – 30 с; ил.

31. Philipp Meyer-Marcotty, Tobias Reuther, Angelika Stellzig-Eisenhauer – Bridging of the sella turcica in skeletal Class III subjects- European Journal of Orthodontics 2010, 32, 148–153

32. Ali M. Elhadi, Douglas A. Hardesty, Hasan A. Zaidi – Evaluation of Surgical Freedom for Microscopic and Endoscopic Transsphenoidal Approaches to the Sella. – Operative Neurosurgery, volume11.1. 2015 pp 69-79.

ТҮЙІНДЕМЕ

Э.Ф. Баринов (м.ғ.д., проф.), Р.В. Басий (м.ғ.к., доцент), Р.А. Костин (асс.)

М. Горький атындағы Донецк ұлттық медициналық университеті, Донецк қ., Украина

СЫНА ТӘРІЗДІ ҚУЫСТЫҢ САНДЫҚ АНАТОМИЯСЫ

Қалыпты анатомиядағы сына тәрізді қуыстың морфометриялық көрсеткіштері жалпы алғандағы сына тәрізді қуыстың сипаттамасы үшін, сонымен қатар клиникалық медицинада хирургиялық араласуларды жоспарлау кезінде тәсілді анықтайтын мәлімет ретінде және операциялық жинақ көлемі үшін қолданылады. Берілген шолудың мақсаты жалпы алғандағы сына тәрізді қуыс пен бассүйектің ақпараттық морфометрикалық көрсеткіштерін шығару және сына тәрізді қуысқа нейрохирургиялық операциялық араласулар кезінде

де қолданылатын стандартты маңыздылығын анықтау болып табылады. Әдеби дерек көздеріне жүргізілген талдауда сына тәрізді қуыстың анатомиялық сандық көрсеткіштерін сипаттайтын негізгі тәсілдердің жоқтығын шығарды. Теориялық жоспарда морфометрия қуысты сандық сипаттау үшін пайдаланылады. Зерттеудің жеке бөлігі жақын жатқан анатомиялық өсінділердің пневматизациясы мен топографиясы болып табылады. Дегенмен, ЛОР және эндоскопиялық операцияларды жүзеге асыру кезінде түрік үршігіне және аралас анатомиялық аймақтарға



трансфеноидальды енуді таңдауда сына тәрізді қуысты сандық анатомиясын: биіктігі және кеңдігі, ұзындығы мен пневматизация түрі, (Цукеркандля) линиясы бойынша мөлшерлер, қуыстың алдыңғы және артқы қабырғасына енудегі зерттеу маңызды болып табылады. Бұдан басқа, әдебиетте бас сүйек формасы, жынысы, жасына қатысты берілген морфометриялық сипаттамалардың өзгеру ерек-

шеліктері бөлінбеген. Бұл мәліметтер жыныстық және жас аспектілерінде негізгі қуыстың сандық сипаттамасын терең зерттеу мүмкіндігінің керектігі жайында айтады. Жоғары тәжірибелі нақтылық зерттеу әдісі ретінде компьютерлік томографияны қолдану ұсынылады.

Негізгі сөздер: сына тәрізді қуыс, компьютерлік томография, түрік ершігіне трансфеноидальды ену.

SUMMARY

E.F. Barinov (D.Med.Sci., Prof.), R.V. Basy (Cand.Med.Sci., Assoc. prof.), R.A. Kostin (Ass).

Donetsk National Medical University, Gorky, Donetsk, Ukraine

THE QUANTITATIVE ANATOMY OF THE SPHENOID SINUS

The morphometric parameters of the sphenoid sinus are used to describe the normal anatomy of the sphenoid sinus as a whole, as well as in clinical medicine when planning surgical operations as the data defining the tactics and the operational benefits. The purpose of this review is to identify the informative morphometric parameters of the sphenoid sinus and skull as a whole and update the default values that are used in neuro-surgical operational interventions on the sphenoid sinus. The analysis of the literature reveals the absence of the main approaches to the description of quantitative anatomy of the sphenoid sinus. In theoretical terms, morphometry is used to quantify the sinuses. A separate item is the study of the topography and pneumatization near lying anatomical structures. However, the

implementation of ENT and endoscopic surgery, in choosing transsphenoidal accesses sella and related anatomical regions is necessary to study the quantitative anatomy of the sphenoid sinus, informative indicators are: the height and the width, length and type of pneumatization, the size of the lines (Zuckermandl) access to the front and the rear wall of the sinus. Besides, the literature does not particularly marked variability of said morphometric characteristics depending on the shape of the skull, sex, age. These data suggest the need for a deeper study of the quantitative characteristics of the main sinus sex and age aspects. As a method for studying the high reliability offered for practical use of CT.

Key words: sphenoid sinus, computed tomography, transfenoidalny access to sella turcica.



УДК: 616.831-006.328:577.17

А.Ж. Жумадильдина, Е.Б. Адильбеков, С.Д. Карибай, К.К. Ахметов

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ВЛИЯНИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА РАЗВИТИЯ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В статье представлен обзор научной литературы, о влиянии половых гормонов на развитие менингиом головного мозга. Доказательством этому служит наличие в тканях менингиом эстроген-прогестерон специфических рецепторов. Наличие этих рецепторов коррелируется с наиболее важными клинико-морфологическими характеристиками менингиом.

Ключевые слова: менингиома, прогестероновые рецепторы, эстрогеновые рецепторы, половые гормоны, миома матки, оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, гормональный статус, опухоли головного мозга

Введение

Менингиома – опухоль, растущая из клеток паутинной мозговой оболочки, а именно из арахноидального эндотелия. Они считаются относительно доброкачественными, медленно-растущими новообразованиями в сравнении с другими опухолями головного мозга. Но среди них встречаются 7-15% злокачественные, быстро-растущие опухоли. Доброкачественные менингиомы чаще встречаются у женщин, а у мужчин превалирует атипические и анапластические варианты [3, 6].

По статистическим данным на долю менингиом приходится 18-30% среди первичных новообразований головного мозга, тем самым занимая второе место после глиальных опухолей [6].

На сегодняшний день доказаны всего лишь два фактора в развитии менингиом, это – генетические синдромы (нейрофиброматоз (NF2), Ли-Фраумент синдром (LFS)) и ионизирующее излучение. Другие факторы, такие как химические воздействия (пестициды, различные растворители, тяжелые металлы, и нитратные соединения), физические агенты (электромагнитные волны включая мобильные телефоны, черепно-мозговая травма), биологические факторы (вирусы) и дисбаланс иммунологического статуса (астма, аутоиммунные заболевания, диабет и экзема) еще не доказаны и находятся на стадии исследования [19] [4, 11] [1]. Пациенты с доказанной этиологией (радиация, генетические заболевания) имеют низкую частоту в популяции. Среди других возможных причин в развития менингиом, рассматриваются эндогенные факторы, такие как дисбаланс половых гормонов.

Половые гормоны синтезируются в половых железах, а именно: яичники, кора надпочечников, семенники и плацента. По биологическому действию они делятся на женские половые гормоны: эстрогены (эстрадиол), прогестины (прогестерон) и мужские – андрогены (тестерон). Синтез этих гормонов происходит как у мужчин, так и у женщин, но гормоны характерные для

противоположного пола обычно образуются в меньших количествах. Биологическое действие половых гормонов реализуются с помощью специфических рецепторов, которые располагаются в тканях органов-мишеней. Органами-мишенями для андрогенов являются мужские половые органы, волосные фолликулы, расположенные на участках кожи, соответствующих мужскому типу оволосенения, мышечная ткань, а для эстрогенов и гестагенов – женские половые органы и молочные железы. Помимо половых органов клетки-мишени могут располагаться и в других частях организма. Например, есть работы, где указывают наличие половых рецепторов в миокарде [21], так же неоспоримым фактом является содержание этих рецепторов в опухолях растущих из мозговых оболочек. Впервые наличие половых рецепторов в менингиомах обнаружил Donnell 1979 г. [14]. С того времени ученые стали активно изучать роль половых гормонов в развитии онкогенеза. [15]. Доказательством этому служат постоянно проводимые клинические, экспериментальные, биологические и эпидемиологические исследования [4].

Какова роль этих гормонов в развитии опухолей головного мозга до сих пор полностью не изучена, по этой причине она является актуальной темой для обсуждения.

Материалы и методы

В нашей работе анализированы результаты научных исследований о влиянии половых гормонов на МГМ. Проведен обзор статей по базам данным – Pubmed, Science Direct и Web of Science, изучены 36 статей за последние 20 лет.

Результаты и обсуждения

Роль половых гормонов в развитии менингиом головного мозга (МГМ) объясняется тем, что в опухолях имеются прогестероновые (ПР) и эстрогеновые рецепторы (ЭР). Эти рецепторы чувствительны к женским гормонам. Половые рецепторы в менингиомах могут быть как у женщин так и у мужчин [5], но у женщин ПР и ЭР встречаются

чаще в отличии от мужчин, что определяет высокую частоту заболеваемости опухолями у женщин, особенно в постменопаузном периоде. [5, 9] [7] (Рис. 1., Табл. 1, 2).

В отличие от женщин гормональные нарушения у мужчин не влияют на развития менингиом [17].

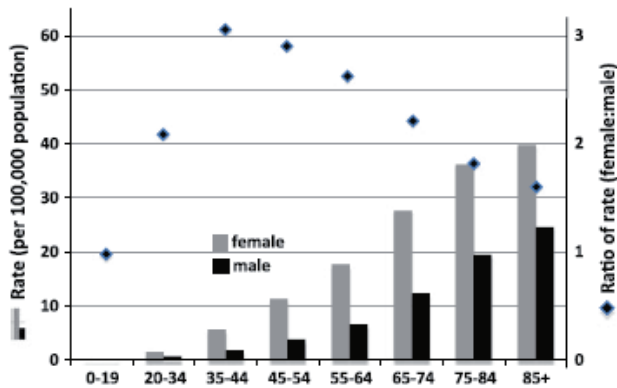


Рисунок 1 – Половые и возрастные различия заболеваемости МГМ в США.

(CBTRUS (2009–2010) CDTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states in 2002–2006) [5, 18].

Таблица 1

Рецепторы половых гормонов в ткани МГМ мужчин и женщин (М.С. Кваша, 2015) [22]

Пол	ЭР (+)		ПР(+)	
	Кол-во образцов	%	Кол-во образцов	%
Мужчины	25	10	25	40
Женщины	80	44	80	52

Таблица 2

Возрастные различия заболеваемости МГМ у женщин (Е.В. Claus, 2013) [9]

Возраст	Кол-во пациентов
20-29	15 (1,3%)
30-39	66 (5,9%)
40-49	228 (20,3%)
50-59	341 (30,3%)
60-69	329 (29,3%)
70-79	146 (13%)
Общее количество пациентов: 1127	

Содержания половых рецепторов в менингиомах не одинаково, ткани опухоли могут иметь ПР или ЭР, в некоторых случаях они могут вообще отсутствовать. Если сравнить соотношение количество между ПР и ЭР, в менингиомах преимущественно встречаются ПР, чем обусловлена эта разница пока еще не достаточно исследовано.

В доброкачественных менингиомах ПР и ЭР содержатся больше нежели в злокачественных и

рецидивирующих формах. [22] [2, 16] (Табл. 2, 3, 4). Объяснение этому можно найти в некоторых исследованиях, где проводится корреляция между уровнем ПР и маркерами клеточной пролиферации. Известным фактом является, что в злокачественных опухолях имеется высокий уровень маркера клеточной пролиферации – индекса Ki-67, в менингиомах где есть высокий уровень индекса Ki-67 половые рецепторы отсутствуют или же содержатся в малом количестве [16] (Табл. 4, 5, Рис. 2).

Помимо сопоставления уровней половых гормонов, со степенью злокачественности так же имеется корреляция с клиничко-морфологическими характеристиками МГМ. Последние исследования М.С. Кваша, 2015 г., выявили что у базальных менингиом почти в 2 раза чаще содержатся ПР и ЭР, причем отмечено, что количество позитивных ПР и ЭР снижается в направлении от основания черепа к конвексу. Так же обнаружено, что количество позитивных половых рецепторов в МГМ зависят от степени инвазии опухоли в окружающие ткани: рецепторов было выше в опухолях с неглубокой или умеренной инвазией и значительно уменьшилось в случаях выраженной инвазии (Рис. 3) [22].

Таким образом, можно сделать вывод, чем агрессивнее опухоль, тем содержания половых рецепторов в тканях опухоли снижено.

Таблица 3

Соотношения ПР и ЭР в тканях МГМ (М.С. Кваша, 2015) [22]

Содержания ПР и ЭР в МГМ	%
ПР	61,9
ЭР	38
Общее кол-во ПР и ЭР	66,7

Таблица 4

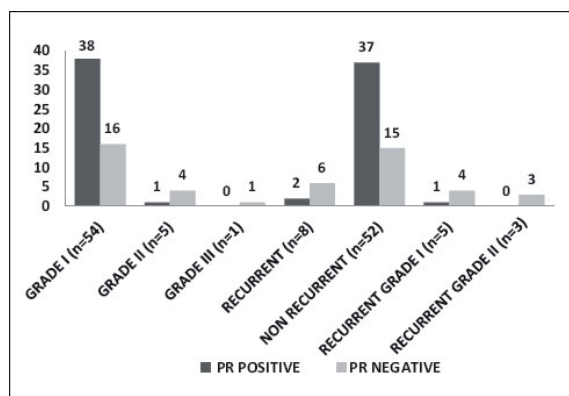
Содержания ПР и ЭР в МГМ в зависимости от степени их злокачественности (М.С. Кваша, 2015) [22]

Степень дифференцировки	Степень злокачественности (Grade)	Число наблюдений %	ПР + %	ЭР + %
Типические	I	53	78	26
Атипические	II	38	62	20
Анапластические	III	9,5	21	13

Таблица 5

Содержания ПР в зависимости от степени злокачественности менингиом (А.Celal.Iplikcioglu, 2014) [2]

Степень дифференцировки	ПР(+)	ПР(-)
Доброкачественные менингиомы, Grade I	73%	26%
Злокачественные менингиомы, Grade II, III	36%	64%



Graph 2: Progesterone receptor expression in meningiomas

Рисунок 2 – Содержания ПР в злокачественных и рецидивирующих менингиом (Sanghamitra Mukherjee, 2014 г.) [16]

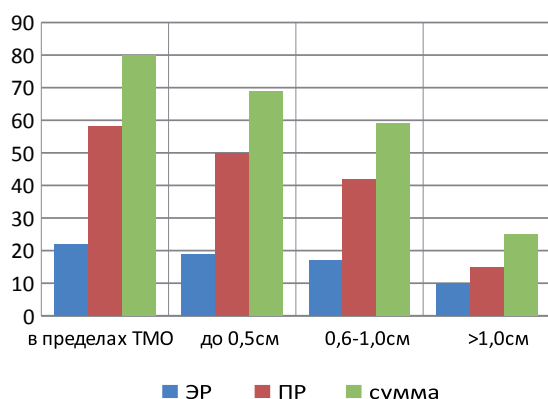


Рисунок 3 – Степень инвазии МГМ в зависимости от ПР статуса (М.С. Кваша, 2015)

Помимо изучения влияния эндогенных гормонов на онкогенез в перспективе начались исследования о действии экзогенных половых гормонов на МГМ. Экзогенные половые гормоны используются в качестве контрацепции и заместительной гормональной терапии (ЗГТ). В данных препаратах содержатся синтетические гормоны эстроген и прогестерон.

Результаты различных исследований о взаимосвязи экзогенных гормонов с менингиомами противоречивы [4, 9] (Рис. 4). Как мы видим наглядно с рисунка 4, исследования Lee и Preston-Martin сообщают о увеличении заболеваемости менингиом у женщин использующие оральные контрацептивы (ОК), другие же исследователи связи не находят [4, 9] [5].

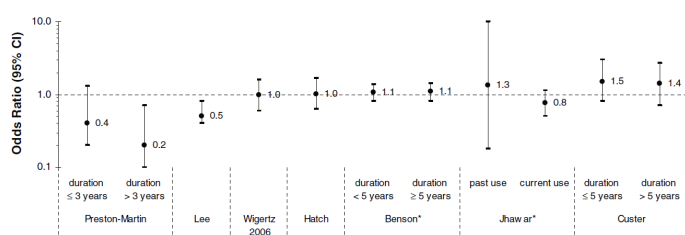


Рисунок 4 – Риск развития менингиом у женщин использовавшие ОК (Anne Cowppli-Bony, 2011) [4]

Касательно влияния на менингиом ЗГТ, единого мнения исследователей нет [4, 9] (Рис. 6). Так, например некоторые ученые описывают увеличение риска заболеваемости менингиомами у пациентов использующих ЗГТ в настоящее время и незначительное снижение риска развития менингиом у лиц использовавших ЗГТ в прошлом. Другое исследование указывает на снижение риска заболеваемости менингиомами использовавших ЗГТ возрасте до 40 лет. Здесь ЗГТ играет роль протектора предупреждающий развития менингиом, и наоборот увеличение риска развития опухоли у женщин, зависит от применения ЗГТ после 50 лет [4, 9] [5, 18].

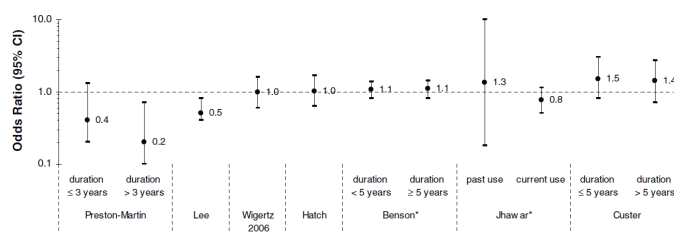


Рисунок 5 – Риск развития менингиом у женщин использовавшие ЗГТ (Anne Cowppli-Bony, 2011) [4]

Среди изученных нами статей, имеются интересные случаи из практики, о влиянии экзогенных гормонов на рост опухоли. Отмечается агрессивный рост менингиом после имплантации женщинам подкожного контрацептива, и назначения эстроген-прогестерон терапии у трансгендерных. Так же описываются случаи, где происходит развитие множественных менингиом после длительного приема антагонистов прогестерона, и регресс данных опухолей после прекращения лечения ими [14].

Таким образом, анализируя вышеописанное, мы видим, что менингиомы относятся к гормонально зависимым опухолям, как и другие заболевания чувствительные к дисбалансу половых гормонов. Следовательно, гормональные нарушения влияют не только на развития/течения опухолей головного мозга, но и на органы мишени, которым относятся молочная железа и половые органы (матка, яичники). В связи с этим менингиомы могут сочетаться с такими заболеваниями как миома матки (ММ), эндометриоз и рак молочной железы [9] [8] [10] [12] [7]. По этому поводу Derek R.Johnson, 2011, в своих работах описал: менингиомы ассоциируемые с доброкачественными опухолями молочной железы, поликистозом яичника и ММ (Табл. 6). Менструация и репродуктивный процесс в развития менингиом, статистически является незначительным фактором, однако после удаления яичников риск развития МГМ возрастает [12]. Среди указанных заболеваний корреляция между МГМ и ММ является более статистически значимым показателем [12, 20]. Подтверждающим фактом является сочетания менингиом с ММ, которое было опубликовано Yu-Shu Yen, 2014, где он выявил у женщин с ММ высокий риск (45%) развития МГМ, в отличие от тех у которых отсутствует ММ [20].



Таблица 6

Сочетание менингиом с другими заболеваниями (Iowa Women's Health Study, 1993-2004) [13]

Нозологии	Кол-во пациентов	<i>p</i>
Сахарный диабет, 2 тип Нет Да	268,9 22,1	0,60
Доброкачественные опухоли молочной железы Нет Да	229,3 60,0	0,11
Эндометриоз Нет Да		0,67
Миома матки Нет Да	216 69	0,005
Поликистоз яичника (Штейн-Левенталя синдром) Нет Да		0,27
Другие кисты яичников Нет Да	252,5 31,4	0,67
Оральная контрацепция Нет Да	234,2 55,8	0,42
Гормональная заместительная терапия Нет Да	140 129	0,40

Резюмируя исследованные данные, следует предположить, что полная картина механизма влияния половых гормонов на развития менингиом до сих пор не ясна. Половые гормоны играют не маловажную роль в развитие, как МГМ так и ММ, это дает основание предположить общий патогенез данных заболеваний, поэтому данная концепция требует дальнейшего исследования.

Заключение

Проведя анализ по литературным данным, мы пришли к следующим выводам:

1. Дисбаланс женских половых гормонов вероятнее всего участвует в онкогенезе менингиом у женщин, особенно в постменопаузном периоде.

2. Чувствительность опухолей головного мозга на половые гормоны обусловлено наличием ПР и ЭР в менингиомах.

3. У женщин уровень содержания ПР и ЭР в менингиомах больше чем у мужчин, в связи с этим наблюдается высокий риск заболеваемости у женщин.

4. Чем агрессивнее менингиома, тем содержания половых рецепторов в опухоли уменьшается.

5. Есть риск влияния экзогенных гормонов (ЗГТ и ОК) на менингиомы.

6. Менингиомы могут ассоциироваться с ММ, эндометриозом, раком молочной железы и поликистозом яичника. Среди указанных заболеваний статистическим значимым показателем является сочетания менингиомы с ММ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (2007) Epidemiology of Brain Tumors. 25:867–890
- (2014) Is progesteron receptor status really a prognostic factor for intracranial meningiomas? 124:119–122
- (2015) Atypical and Malignant Meningiomas: A Clinicopathological Review. Neurosurgery.
- (2015) Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological liter.
- (2015) Epidemiology and etiology of meningioma.
- (2015) Meningiomas.
- (2009–2010) CDTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states 2002–2006.
- Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M (2011) Family and personal medical history and risk of meningioma. J Neurosurg 115:1072–1077
- Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM (2013) Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. J Neurosurg 118:649–656
- Custer BS, Department of Epidemiology SoPhaCM, University of Washington, Seattle, Washing-

ton, Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Program SoP, University of Washington, Seattle, Washington, Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Program SoP, University of Washington, Box 357630, Seattle, WA 98195, Koepsell TD, Department of Epidemiology SoPhaCM, University of Washington, Seattle, Washington, Mueller BA, Department of Epidemiology SoPhaCM, University of Washington, Seattle, Washington, Program in Epidemiology DoPHS, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington (2015) The association between breast carcinoma and meningioma in women. Cancer 94:1626–1635

11. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF (1995) Etiology of brain tumors in adults. Epidemiol Rev 17:382–414

12. Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, Hammack JE, Wang AH, Folsom AR, Virnig BA, Cerhan JR (2011) Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study.

13. Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, Hammack JE, Wang AH, Folsom AR, Virnig BA, Cerhan JR (2011) Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. Neuro Oncol 13:1011–1019



14. Koehorst SG, Jacobs HM, Thijssen JH, Blankenstein MA (1993) Detection of an oestrogen receptor-like protein in human meningiomas by band shift assay using a synthetic oestrogen responsive element (ERE). *Br J Cancer* 68:290-294

15. McKinney P (2004) BRAIN TUMOURS: INCIDENCE, SURVIVAL, AND AETIOLOGY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:ii12-17

16. Mukherjee, Mukherjee S GS, Chatterjee U, Chatterjee S (2011) Detection of progesterone receptor and the correlation with Ki-67 labeling index in meningiomas.

17. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, Wensch M, Bondy ML, Wiemels JL, Claus EB (2014) Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men. *J Neurosurg* 120:820-826

18. Wigertz A, Lönn S, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, Klæboe L, Salminen T, Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Tynes T, Feychting M (2008) Reproductive Factors and Risk of Meningioma and Glioma.

19. Wensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS (2002) Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature.

20. Yu-Shu Yen, Li-Min Sun, Cheng-Li Lin, Shih-Ni Chang, Fung-Chang Sung, Chia-Hung Kao (2014) Higher risk for meningioma in women with uterine myoma: a nationwide population-based retrospective cohort study. <http://dx.doi.org/10.3171/2013.10.JNS131357>

21. Д. А. Димитриев ЕВС (2009) Половые гормоны в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева» Чебоксары.

22. Кваша МС (2015) Молекулярно-генетический и иммуногистохимический анализ менингиом головного мозга. vol Том VII. Специальный выпуск. институт им.проф.А.Л.Поленова Санкт-Петербург, pp 24-28

ТҮЙІНДЕМЕ

А.Ж. Жумадильдина, Е.Б. Адильбеков, С.Д. Карибай, К.К. Ахметов

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

МИ МЕНИНГИОМАЛАРЫНЫҢ ДАМУЫНА ЖЫНЫСТЫҚ ГОРМОНДАРДЫҢ ӘСЕРІ

Мақалада ғылыми әдебиет шолулары, ми менингиомаларының дамуына жыныстық гормондардың әсері туралы ұсынылады. Бұған дәлел менингиома тіндеріндегі арнайы рецепторлардағы эстроген-прогестеронның болуы. Осы рецепторлардың болуы менингиомалардың ең

маңызды клиника-морфологиялық сипаттамаларымен арақатынастық орнатады.

Негізгі сөздер: менингиома, прогестерондық рецепторлар, эстрогендік рецепторлар, жыныстық гормондар, жатыр миомасы, оральдық контрацептивтер, еселік гормональдық терапия, гормональдық статус, мидың ісіктері.

SUMMARY

A.Zh. Zhumadildina, Ye.B. Adilbekov, S.D.Karibay, K.K. Akhmetov

JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Kazakhstan

REPRODUCTIVE HORMONES' INFLUENCE TO MENINGIOMA GERMINATION

The article represents a review of scientific literature about the effect of reproductive hormones on growth of meningioma in the brain. Presence of meningioma estrogen-progesterone specific receptors in the tissues demonstrates it. Presence of these receptors

correlates with the most important clinical and pharmacological characteristics of the meningiomas.

Key words: meningioma, progesterone receptor, estrogen receptor, reproductive hormones, hystero-myoma, oral contraceptive, hormonal replacement therapy, hormonal state.

УДК: 616.832-001 : 616.71-003.93

С.К. Акишулаков (д.м.н.), Т.Т. Керимбаев (д.м.н.), В.Г. Алейников

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ОБЗОР МЕТОДОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ ТРАВМИРОВАННОГО УЧАСТКА СПИННОГО МОЗГА СОЧЕТАНИЕМ КОМБИНИРОВАННЫХ ПУТЕЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕННОГО УЧАСТКА И СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ АКСОНОВ

Регенерация аксонов центральной нервной системы ингибируется множеством механизмов в организме человека. Несмотря на то, что использование нейротрофических факторов способствовало аксональной регенерации во многих экспериментальных работах на животных, недостаточная активация внутренних регенеративных программ нейронов и внеклеточные ингибиторы регенерации ограничивают эффективность доставки нейротрофических факторов для анатомической и функциональной регенерации спинного мозга после травмы. Таким образом факторы усиливающие рост аксонов необходимо комбинировать с другими методами регенеративной терапии для использования максимального потенциала аксональной регенерации. Кроме того, концентрация и время высвобождения нейротрофических факторов должно быть контролируемым для достижения биологически активной концентрации, для того чтобы регулировать аксональный рост и не допустить нежелательные эффекты чрезмерной концентрации факторов роста. В статье мы рассмотрим эффективность сочетанной терапии для улучшения аксональной регенерации и изучим прогресс в стимулировании аксонального роста в поврежденном участке спинного мозга используя данные методы.

Ключевые слова: нейротропные факторы, генная терапия, аксональная регенерация, травма спинного мозга, клеточная трансплантация

Введение

Актуальность восстановления функции спинного мозга обусловлена ростом в последние годы частоты и тяжести осложненных травм позвоночника. Высокие показатели смертности и инвалидизация среди этих больных, дорогостоящее лечение и реабилитация приводят к экономическому ущербу и требуют поиска новых данных о возможностях восстановления утраченной функции спинного мозга после его повреждения [1].

Несмотря на огромный научный прогресс за последнее десятилетие в теоретических вопросах восстановления функции поврежденного спинного мозга и получение положительных экспериментальных результатов на животных, их практическое использование в клинике практически отсутствует.

Исследования инвиво и инвитро проводимые последние годы определили основные проблемы, которые должны быть решены для улучшения аксональной регенерации центральной нервной системы у взрослых млекопитающих. Существует достаточно доказательств того, что ингибиторы аксонального роста имеют большое значение в создании неблагоприятной среды для регенерации [1, 2]. Реактивное воспаление и реакция глиальной ткани на травму приводит к созданию неблагоприятной среды для аксональной регенерации [3, 4, 5]. Нейроны и клетки глии погибшие во время травмы не могут быть полностью замещены из собственного пула стволовых клеток обуславливая дегенерацию спинного мозга с образованием ликворных кист,

что требует создание субстрата для роста аксонов через очаг повреждения.

Ни одно экспериментальное исследование не может учесть все эти факторы и будет иметь ограниченный эффект на улучшение аксонального роста. Во время регенерации и роста аксонов в поврежденной периферической нервной системы множество механизмов взаимодействуют для эффективного и контролируемого аксонального роста. Физиологические механизмы обуславливающие направление роста аксонов и способствующие росту внеклеточных матрикс взаимодействуют в придании направленности роста аксонов. К тому же сами нейроны имеют высокую способность к аксональному росту исходя из морфологического статуса [6, 7].

Вышеуказанные примеры неэффективности односложного подхода к лечению травмы спинного мозга определяют необходимость воздействия на более чем один фактор в преодолении преград для аксонального роста. Полученные результаты позволят шире использовать хирургические операции по реконструкции спинного мозга в клинической практике и, возможно, улучшить результаты лечения.

Обзор методик регенерации спинного мозга

В литературе описано множество экспериментальных данных по возможности восстановления двигательных и чувствительных функций поврежденного спинного мозга. У крыс аксоны центральной нервной системы обладают способностью к регенерации, у человека эта способность подавляется множеством физиологических меха-



низмов, а также, вследствие большого расстояния до рецепторов мишеней, необходимого для прорастания аксонов. Большое количество аксонов в спинном мозге позволяет восстановить ряд утраченных функций даже при повреждении более 90% аксонов. В экспериментах у кошек после повреждения аксонов спинного мозга происходило восстановление утраченных движений, даже при условии сохранности 5-10% от нормального числа аксонов. Подтверждения частичного восстановления движений при повреждениях, оставляющих интактной узкую полосу белого вещества спинного мозга у человека также имеются в литературе. Таким образом, для восстановления утраченных функций требуется регенерация лишь небольшой части аксонов.

Важность среды для успешной регенерации спинного мозга впервые была обозначена в работе Aguayo и коллег, показавших что нейроны головного и спинного мозга дают аксональный рост в имплантированный трансплантат периферического нерва [1, 2]. Как известно аксоны успешно регенерируют в периферических нервах, из чего следует что анастомоз поврежденного аксона ЦНС и периферического нерва является основным направлением для регенерации. Для успешной регенерации необходимо в этом случае решить ряд проблем, которые заключаются в тормозящей роли ферментов глиальных клеток на рост аксонов. В неповрежденной ЦНС аксоны находятся в контакте с астроцитами и олигодендроцитами. После повреждения происходит выделение многочисленных ферментов клеточных мембран и стимулируется избыточное деление астроцитов и образование глиального рубца, разрушение миелина, деление и миграция микроглии и предшественников олигодендроцитов. Поэтому очаг повреждения содержит четыре главных клеточных типа: астроциты, олигодендроциты, предшественники олигодендроцитов и микроглию. К сожалению, все эти клетки могут ингибировать аксональный рост [1, 2, 3].

Другим успешным использованием трансплантационной технологии стала пересадка эмбриональной ткани, а также культивированных нейробластов. Пересаженные эмбриобласты характеризуются высоким потенциалом роста и в ряде случаев приводят к восстановлению утраченных функций. Установлено, что пересаженные клетки приживаются, дифференцируются и растут, сохраняются в течение практически всей жизни реципиента и вступают в тесную функциональную и морфологическую связь с нервной системой хозяина [3, 4]. Растущие аксоны длинных трактов регенерируют в эмбриональный трансплантат и формируют связи с ним, но они не прорастают сквозь эмбриональные клетки в дистальный отрезок спинного мозга. В данном случае эмбриональный трансплантат действует как промежуточный коллектор: аксоны хозяина устанавливают связи с нейронами трансплантата, а последние

в свою очередь с помощью собственных растущих аксонов на некотором расстоянии формируют новые синапсы [4]. Рассматривают и другие механизмы действия трансплантата на мозг реципиента: выделение нейротрофических ростковых факторов, секреция нейрогормонов и нейротрансмиттеров, использование трансплантата в качестве матрицы для прорастания нейритов, реципрокная иннервация и интеграция трансплантата в собственные проводящие пути спинного мозга реципиента [5]. Факторы роста аксонов – это группа пептидов, механизм их действия опосредован через стимуляцию синтеза нуклеиновых кислот и индукцию соответствующих генов. Ростковые факторы стимулируют регенерацию нейронов и пролиферацию глиальных клеток. Практически все клетки спинного мозга имеют рецепторы к факторам роста и все они экспрессируются каждый в определенное время онтогенеза, а также при повреждениях спинного мозга. Активация регенераторного процесса в зоне травмы мозга возможна при пересадке в нее растущей эмбриональной ткани, где имеется полный набор факторов роста и морфогенетических индукторов [6, 7]. В качестве продуцентов факторов роста нервной ткани для пересадки в спинной мозг используются многие отделы эмбрионального мозга, неокортекс, нейроны симпатической цепочки, нервные ганглии кишечника, генно-модифицированные на секрецию GNF фибробласты, ткани опухоли – феохромоцитомы. Как источник миелина трансплантат в области травмы может миелинизировать демиелинизированные волокна, проходящие через травмированный участок, или изменить окружение непересеченных волокон, но потерявших возможность проведения импульса, позволяя им восстановить функции: имеются данные в защиту и против этого предположения [8, 9, 10].

Эти исследования стимулировали поиск клеточной или бесклеточной матрицы, которая может имитировать свойства периферических нервов в качестве трансплантата или даже обеспечить более лучшую среду. Клеточные трансплантаты, состоящие из фибробластов, стромальных клеток костного мозга, шванновских клеток, клеток ольфакторной ямки, стволовых клеток и эмбриональной ткани, это те субстраты которые были протестированы в этом контексте cells [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Тем не менее один только клеточный трансплантат не показал эффективности без факторов роста. Исследования показали, что у животных с выключенными факторами роста, процесс регенерации останавливается [16, 17]. Шванновские клетки регулируют экспрессию фактора роста нервов, вырабатываемого головным мозгом нейротрофического фактора, нейротрофического фактора глии, и чисто нейротрофического фактора выражающейся в увеличении количества факторов в дистальном отделе аксонов. После реиннервации количество нейротрофических фак-

торов уменьшается declines [18, 19]. Существуют достоверные данные о том, что фактор роста нервов и факторы роста вырабатываемые в головном мозге активируются в разные фазы травмы нервной системы [20, 21]. Таким образом необходимо учитывать экспрессию различных нейротрофических факторов во временном контексте.

После травмы пространственное и временное распределение нейротрофических факторов обуславливает направленный рост аксонов. Они вызывают каскад реакций направленных на регенерацию аксонов в поврежденной ткани [22]. Наибольшее число факторов вырабатываются когда активируется на концевой части аксона, таким образом регенерация и рост происходят только в области повреждения [23, 24]. Необходимо создать большую концентрацию факторов на всем протяжении трансплантата, который не входит в зону воспаления. Для решения этой проблемы используют мезенхимальные клетки костного мозга и генн НТ-3. В данных исследованиях показана возможность химически стимулировать и ингибировать аксональный рост и регулировать направление роста аксонов. Использование трансплантатов пористой основой инbibированных мезенхимальными клетками еще больше способствует направленному росту аксонов [25, 26].

Комплексное воздействие на травматический процесс в спинном мозге с целью восстановления функции должно включать следующие компоненты:

- нейропротекция с целью стабилизировать уцелевшие структуры и предотвратить волну вторичного повреждения, при наличии грубого анатомического повреждения спинного мозга объединение его поврежденных участков с помощью трансплантата;
- стимуляция роста аксонов путем введения нейротрофических факторов путем системной или локальной инфузии к месту повреждения спинного мозга;
- изменение глиального окружения с использованием антител, генной терапии, трансплантационных методик [27].

Заключение

За последние два десятилетия, стало ясно, что отсутствие регенерации аксонов в ЦНС млеко-

питающих связано с несколькими тормозящими регенерацию механизмами. Сложность травмы спинного мозга и многочисленные факторы, влияющие на регенерацию обуславливают обособленность комбинированных методов стимуляции регенерации, и последние исследования успешно продемонстрировали, что эффективность нейротрофических факторов может быть усилена, если факторы роста применяются в сочетании с другими способами лечения, и наоборот. Развитие экспериментальной медицины столь стремительно, что можно ожидать еще большего прогресса в получении массивного роста аксонов в ближайшие десятилетия. Если даже удастся перенести экспериментальные результаты на людей, маловероятно, что будет получено прорастание по всей длине спинного мозга. Поэтому у пациентов с шейным уровнем травмы может иметь место возвращение некоторых функций верхних конечностей без улучшения в нижних конечностях. При поражении поясничного утолщения и конуса спинного мозга, вероятно, можно будет добиться улучшения функции тазовых органов и вегетативно-трофической иннервации. Тем не менее, эксперименты по изучению воздействия нескольких методов стимуляции в естественных условиях являются трудоемкими и требуют большого количества элементов контроля, для того чтобы проверить каждую отдельную методику и возможную комбинацию этих методов. Кроме того, взаимодействие различных методов стимуляции может не только изменить соотношение доз-реакция каждого вида лечения, но и привести к негативным последствиям и функциональной деградации аксонов. Лучшее понимание механизмов каждого отдельного метода стимуляции регенерации и как можно более адресное воздействие терапевтических методов может улучшить результаты лечения и избежать неблагоприятных последствий. Нерешенные вопросы регенерации остаются, но эмпирические данные нескольких экспериментальных исследований предполагают, что улучшение результатов возможно с использованием нескольких методик стимуляции реиннервации, и обуславливает дальнейшее направление исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:146–156.
2. Xie F, Zheng B. White matter inhibitors in CNS axon regeneration failure. *Exp Neurol*. 2008;209:302–312.
3. Bethea JR, Dietrich WD. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:355–360. [PubMed]
4. 34. Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp Neurol*. 2008;209:294–301.
5. Popovich P, McTigue D. Damage control in the nervous system: beware the immune system in spinal cord injury. *Nat Med*. 2009;15:736–737.
6. Blackmore MG, Moore DL, Smith RP, Goldberg JL, Bixby JL, Lemmon VP. High content screening



of cortical neurons identifies novel regulators of axon growth. *Mol Cell Neurosci.* 2010;44:43–54.

7. Moore DL, Blackmore MG, Hu Y, Kaestner KH, Bixby JL, Lemmon VP, Goldberg JL. KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability. *Science.* 2009;326:298–301.

8. David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science.* 1981;214:931–933.

9. Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature.* 1980;284:264–265.

10. Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp Neurol.* 2004;190:17–31

11. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:2199–2204.

12. Tuszynski MH, Gabriel K, Gage FH, Suhr S, Meyer S, Rosetti A. Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. *Exp Neurol.* 1996;137:157–173.

13. Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron.* 2000;25:425–435. [PubMed]

14. Richter MW, Roskams AJ. Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *Exp Neurol.* 2008;209:353–367.

15. Lepore AC, Fischer I. Lineage-restricted neural precursors survive, migrate, and differentiate following transplantation into the injured adult spinal cord. *Exp Neurol.* 2005;194:230–242.

16. English AW, Meador W, Carrasco DI. Neurotrophin-4/5 is required for the early growth of regenerating axons in peripheral nerves. *Eur J Neurosci.* 2005;21:2624–2634.

17. Geremia NM, Pettersson LM, Hasmatali JC, Hryciw T, Danielsen N, Schreyer DJ, Verge VM. Endogenous BDNF regulates induction of intrinsic neuronal growth programs in injured sensory neurons. *Exp Neurol.* 2010;223:128–142.

18. Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM, Persson H. Differential ex-

pression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol.* 1993;123:455–465.

19. Naveilhan P, ElShamy WM, Ernfors P. Differential regulation of mRNAs for GDNF and its receptors Ret and GDNFR alpha after sciatic nerve lesion in the mouse. *Eur J Neurosci.* 1997;9:1450–1460.

20. Kuo HS, Tsai MJ, Huang MC, Chiu CW, Tsai CY, Lee MJ, Huang WC, Lin YL, Kuo WC, Cheng H. Acid fibroblast growth factor and peripheral nerve grafts regulate Th2 cytokine expression, macrophage activation, polyamine synthesis, and neurotrophin expression in transected rat spinal cords. *J Neurosci.* 2011;31:4137–4147.

21. Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C, Olson L, Thoenen H. Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol.* 1992;119:45–54.

22. Neet KE, Campenot RB. Receptor binding, internalization, and retrograde transport of neurotrophic factors. *Cellular and molecular life sciences : CMLS.* 2001;58:1021–1035.

23. Kimpinski K, Campenot RB, Mearow K. Effects of the neurotrophins nerve growth factor, neurotrophin-3, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on neurite growth from adult sensory neurons in compartmented cultures. *Journal of neurobiology.* 1997;33:395–410.

24. Zhou FQ, Snider WD. Intracellular control of developmental and regenerative axon growth. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences.* 2006;361:1575–1592.

25. Prang P, Muller R, Eljaouhari A, Heckmann K, Kunz W, Weber T, Faber C, Vroemen M, Bogdahn U, Weidner N. The promotion of oriented axonal regrowth in the injured spinal cord by alginate-based anisotropic capillary hydrogels. *Biomaterials.* 2006;27:3560–3569.

26. Stokols S, Sakamoto J, Breckon C, Holt T, Weiss J, Tuszynski MH. Templated agarose scaffolds support linear axonal regeneration. *Tissue Eng.* 2006;12:2777–2787.

27. И. Н. Шевелев, А. В. Басков, Д. Е. Яриков, И. А. Борщенко. Восстановление функции спинного мозга: современные возможности и перспективы исследования. *Журнал Вопросы нейрохирургии, №3, 2000.*



ТҮЙІНДЕМЕ

С.К. Акшулаков (м.ф.д.), Т.Т. Керимбаев (м.ф.д.), В.Г. Алейников

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

ЖҰЛЫННЫҢ ЖАРАҚАТТАЛҒАН БӨЛІГІНІҢ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУДЕГІ АКСОНДАР РЕГЕНЕРАЦИЯСЫ СТИМУЛЯЦИЯСЫ ЖӘНЕ ЗАҚЫМДАЛҒАН БӨЛІКТІ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУДІҢ ОРТАҚ ЖОЛДАРЫМЕН БІРІКТІРУ

Орталық жүйке жүйесі аксондарының регенерациясы адам ағзасындағы көптеген механизмдермен ингибируется. Нейротрофикалық факторларды қолдануға қарамастан, жануарларға жүргізілген көптеген тәжірибелік жұмыстарда аксондық регенерациядағы нейрон бағдарламаларының ішкі регенеративті белсенділіктің жеткіліксіздігі және жасушадан тыс регенерация ингибиторлары жарақаттан кейінгі жұлынның анатомиялық және функционалдық регенерациясы үшін нейротрофикалық факторларды жеткізу тиімділігін шектеуге себепші болды. Осыған байланысты, аксондардың өсуін тездететін факторларды аксондық регенерация басымдылығын барынша пайдалану үшін регенеративті терапияның басқа да

әдістерімен араластыру маңызды. Бұдан басқа, нейротрофикалық факторлардың концентрациясы және босатылу уақыты биологиялық белсенді концентрация жетістігі, бұл аксондық өсуді және өсу факторлары концентрациясының шектен тыс керексіз тиімділігін реттеу үшін бақылануы тиіс. Мақалада біз аксондық регенерацияны жақсарту үшін аралас терапияның тиімділігін қарастырамыз және аталған әдісті қолдана отырып жұлынның зақымдалған аймағындағы аксондық өсу ынталандыру прогресін зерттейміз.

Негізгі сөздер: нейротроптық факторлар, гендік терапия, аксональді регенерация, жұлын жарақаты, жасушалы трансплантация.

SUMMARY

S.K. Akshulakov (D.Med.Sci.), T.T. Kerimbayev (D.Med.Sci.), V.G. Aleinikov,

JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Kazakhstan

REVIEW THE RATIONALE FOR COMBINED TREATMENTS IN AXONAL REGENERATION AND SUMMARIZE SOME RECENT PROGRESS IN PROMOTING AXONAL REGENERATION IN THE SPINAL CORD INJURY

Axonal regeneration is inhibited by a different mechanisms in the adult central nervous system. While neurotrophic factors have been shown to stimulate axonal growth in numerous animal models of nervous system injury, a lack of suitable growth substrates, an insufficient activation of neuron-intrinsic regenerative programs and extracellular inhibitors of regeneration

limit the efficacy of neurotrophic factor delivery for anatomical and functional recovery after spinal cord injury. We will review the rationale for combinatorial treatments in axonal regeneration and summarize some recent progress in promoting axonal regeneration in the injured CNS using such approaches.



УДК 616.133.33-007.64-089

Е.Ж. Медетов

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЙ-ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЙ МИКРОСОСУДИСТЫЙ АНАСТОМОЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЛОЖНЫХ ВИДОВ АНЕВРИЗМ БАСЕЙНА ПЕРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ

При сложных видах аневризм, когда их прямое выключение из кровотока путем клипирования или эндоваскулярного хирургического вмешательства невозможно, применяются различные виды экстракраниального-интракраниального микрососудистого анастомоза (ЭИКМА), для реваскуляризации определенных зон кровоснабжения, с последующим выключением главных церебральных артерий с расположенной на ней аневризмой без каких-либо рисков развития ишемических осложнений. Такой подход имеет положительные результаты особенно в лечении гигантских, долихоэктатических и тромбированных сложных аневризм.

Однако, при использовании ЭИКМА, в основном между поверхностной височной артерией (ПВА) и средней мозговой артерией (СМА), в некоторых случаях хирургическая проблема может быть не решена, таких как:

1. Лечение аневризм передней соединительной артерии (ПСА).
2. Когда при лечении аневризм СМА и внутренней сонной артерии (ВСА) не могут быть использованы ПВА или кортикальные ветки СМА.
3. Когда кровотока по созданному ЭИКМА может оказаться недостаточным для поддержки полноценной работы головного мозга. [1]

Чтобы избежать этих проблем в разное время предложены несколько техник интракраниального-интракраниального микрососудистого анастомоза (ИИКМА).

Ключевые слова: интракраниальный-интракраниальный микрососудистый анастомоз (ИИКМА), сложные виды аневризм, бассейн передней мозговой артерии, реконструктивные операции на сосудах

Цель

Многие аневризмы передней мозговой артерии ПМА редко требуют наложения анастомоза, так как поддаются обычному клипированию или эндоваскулярной эмболизации, если даже аневризма сложной структуры и есть необходимость наложения анастомоза, к ним прибегают в последнюю очередь. На это есть несколько причин связанных с анатомическими особенностями и различными вариациями зоны ПСА, сложностью доступа при сложных и гигантских аневризмах ПСА. [25] В данной статье попытаюсь проанализировать результаты этой редкой оперативной техники.

Определение и показание к ИИКМА

Интра-интракраниальный микрохирургический анастомоз (ИИКМА) применяется в тех случаях, когда необходимо выключить из кровотока сосуд на котором расположена патология, при этом создав обходной путь кровообращения, путем наложения анастомоза, для сохранения кровоснабжения головного мозга. Часто при нормально функционирующих А1 сегментах и ПСА, можно выключать аневризму ПСА или прекоммуникантную аневризму А1 сегмента, без угрозы ишемических осложнений. Однако, если А1 сегмент противоположной стороны гипоплазирован или аплазирован, либо ПСА очень маленькая, возникает необходимость наложения анастомоза, так как в послеоперационном периоде может раз-

виться острая недостаточность кровообращения в бассейне окклюзированной ПМА. Дистальная часть бассейна ПМА может иметь коллатеральные пути через лептоменингеальную артерию из бассейна СМА или ЗМА, но это трудно определить путем преоперационного баллон-окклюзионного теста и несмотря на наличие коллатеральных путей, в послеоперационном периоде может развиться хроническая недостаточность мозгового кровообращения [7].

Sanai et Lawton считают наложение ИИКМА незаменимым при аневризмах не поддающихся клипированию, сложной анатомической структуры, крупного или гигантского размера, долихостатической морфологии, тромбированной или с атеросклерозной бляшкой шейки. [27]

Данный вид анастомоза используется редко и на это есть несколько причин.

Во-первых, многие сложные аневризмы ПМА требующие наложения анастомоза располагаются в зоне ПСА, что включает в себя комплекс сосудов состоящих из двух афферентных артерий (А1 сегменты ПМА с обеих сторон) и четыре эфферентных артерий (А2 сегменты ПМА и артерии Гюбнера с обеих сторон), ПСА, ее перфоранты и расположенные рядом ветки артерий (aa. orbitofrontal et frontopolar). Кроме того, зона ПСА может иметь различные вариации, такие как наличие добавочного А2 сегмента, аплазия А1 сегмента или непарного А2 сегмента. Эти анатомические особенности и различные вариации делают реваскуляризацию ПМА сложными. [7, 8]

Во-вторых, к сожалению большинство аневризм имеющих обе афферентные и дистальные эфферентные артерии, находятся в ограниченном пространстве и требуют два отдельных доступа для контроля обеих сторон аневризмы и сосудов. Птериональный – межсильвиевый доступ дает полный доступ к А1 сегменту и аневризме, но весьма ограниченный доступ к проксимальным отделам А2 сегмента. В то же время бифронтальный-межполушарный доступ, дает полный доступ к проксимальным частям А2 сегмента и аневризме, но весьма ограниченный доступ к дистальным отделам А1 сегмента. Нет одного простого доступа позволяющего образовать хирургический коридор для наложения анастомоза под контролем всех сосудов. [9, 14]

В-третьих, многие нейрохирурги имеющие достаточно опыта наложения анастомозов, предпочитают наложение традиционного экстраинтракраниального анастомоза между ПВА и СМА, как при окклюзии ВСА и болезни Мойя-Мойя. ПВА редко используется при аневризмах ПМА, так как латеральная скальповая артерия не достаточно длинная чтобы достичь глубины межполушарной щели или может оказаться меньшей по диаметру, что не может полностью обеспечить адекватный кровоток в соответствующей зоне. Высокопоточный анастомоз между бассейном СМА и НСА на уровне шеи, с использованием трансплантата ПВА или лучевой артерии призвана для решения этой проблемы, однако при аневризмах ПМА этого может оказаться недостаточно, ввиду вышеуказанных особенностей. Многие авторы в своих статьях попытались рассмотреть различные вариации ИИКМА при сложных видах аневризм ПМА и прийти к единому алгоритму действий при различных вариациях аневризм ПМА. [10, 11, 12, 13]

В среднем по данным Adib A. Ablal и Michael T. Lawton из всех аневризм в наложении анастомозов нуждаются 6,9%, а в наложении ИИКМА 0,3%. [2-3]

Классификация ПМА и ИИКМА

Perlmutter и Rhoton разделили ПМА на следующие сегменты: А1, прекоммуникантный сегмент, А2, посткоммуникантный сегмент, А3, прекаллезный, изгиб вокруг колена, А4, супракаллезный, передняя часть мозолистого тела, А5, посткаллезный, задняя часть мозолистого тела. [26]

Аневризмы ПМА разделены: прекоммуникантная, расположенная на А1 сегменте; коммуникантная, расположенная на ПСА или переходе А1 сегмента в А2 сегмент; посткоммуникантная, расположенная на дистальных сегментах ПМА (А2-А5) [8].

ИИКМА ПМА разделены соответственно сегментам соединения (А2-А2, А3-А3, А4-А4) или соответственно ветвям (перикаллезная артерия-перикаллезная артерия) [9].

По данным Sanai et Lawton ИИКМА классифицирована в соответствии с артерией донором и реципиентом. Выделяют 4 вида анастомоза ИИКМА (Табл. 1):

- 1) анастомоз на месте, анастомоз между параллельно находящимися противоположными сосудами одного сегмента, техникой бок в бок;
- 2) реимплантация, соединение между реципиентом и донором техникой конец в бок;
- 3) реанастомоз, соединение между афферентным и эфферентным сосудом техникой конец в конец;
- 4) интерпозиция, соединение с использованием трансплантата (лучевая артерия или подкожная вены), 2 или более соединений. [27]

Таблица 1

Стандартные интракраниальные-интракраниальные анастомозы

Вид анастомоза	Трансплантант	Поток	Количество анастомозов	Техника
На месте				
ПВА-СМА	Нет	Низкий	1	Бок-бок
СМА-СМА	Нет	Низкий	1	Бок-бок
ПМА-ПМА	Нет	Низкий	1	Бок-бок
ЗМА-ВМА	Нет	Низкий	1	Бок-бок
ЗНМА-ЗНМА	Нет	Низкий	1	Бок-бок
Реимплантация				
СМА-СМА	Нет	Низкий	1	Конец-бок
ПКА-КМА	Нет	Низкий	1	Конец-бок
ПВА-ВМА	Нет	Низкий	1	Конец-бок
ЗНМА-ПА	Нет	Низкий	1	Конец-бок
Реанастомоз				
СМА	Нет	Низкий	1	Конец-конец
ПМА	Нет	Низкий	1	Конец-конец
ЗНМА	Нет	Низкий	1	Конец-конец
Интерпозиция				



Продолжение таблицы

Вид анастомоза	Трансплантант	Поток	Количество анастомозов	Техника
ВСА(каменистый)- ВСА(супраклиноидный)	Да	Высокий	2	Конец-бок
ВСА-СМА	Да	Высокий	2	Конец-бок
ПМА-СМА	Да	Высокий	2	Конец-бок
СМА-ПМА	Да	Высокий	2	Конец-бок
ПМА-ПМА	Да	Высокий	2	Конец-бок
СМА-ЗМА	Да	Высокий	2	Конец-бок
ПА-ВМА	Да	Высокий	2	Конец-бок

ВСА – внутренняя сонная артерия, ПВА – передняя височная артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ВМА – верхняя мозжечковая артерия, ЗНМА – задняя нижняя мозжечковая артерия, ПА – позвоночная артерия, ПКА – перикаллезная артерия, КМА – каллезомаргинальная артерия

ИИКМА ПМА может быть охарактеризована в зависимости направления кровотока. Во-первых, межполушарное расположение артерий правой и левой стороны в середине, направляет кровотоки как вправо так и влево. Во-вторых, типичный анастомоз в сагитальном пространстве направляет кровотоки спереди назад. В-третьих, при использовании трансплантанта соединенного с СМА или ПВА, направление кровотока происходит в медиальном направлении. [15, 16, 18]

Хирургическая техника

Хирургический доступ ИИКМА при аневризмах ПМА бывает латеральным (птериональная краниотомия с или без орбитотомии и межсильвиевый доступ), срединным (бифронтальная краниотомия и передний межполушарный доступ) или комбинированным (птериональная и бифронтальная краниотомия с передним межполушарным и межсильвиевым доступом). Латеральный доступ используется при прекоммуникантных аневризмах и для доступа к проксимальным афферентным артериям аневризмы ПСА. Срединный доступ используется при посткоммуникантных аневризмах и для доступа к дистальным эфферентным артериям аневризмы ПСА. Комбинированный доступ используется при коммуникантных аневризмах, когда с одного доступа нет возможности полного контроля всех сосудов. [2, 3, 7, 8, 11-19]

Орбито-птериональная краниотомия без резекции скуловой кости была стандартным доступом. Бифронтальный доступ производится преимущественно справа, для избежания корковых вен доминантного полушария впадающих в верхний сагитальный синус (ВСС) и полного доступа к срединным структурам. Если анастомоз накладывается на уровне или дистальнее колена мозолистого тела, голова пациента поворачивается латерально на 90 градусов с небольшим разгибанием, а угол шеи на 45 градусов по отношению к полу. Позиция позволяет ретракции правой гемисферы и расширяет межполушарное пространство. [4] Если анастомоз накладывается проксимальнее

колена мозолистого тела, то голова фиксируется прямо. Комбинированный доступ производится из двух разных доступов с оставлением костной полоски между доступами. Сторона доступа определяется в зависимости расположения доминантного А1 сегмента и бифронтальная краниотомия производится преимущественно с захватом противоположной стороны. Голова фиксируется в 20-30 градусов в противоположном направлении ротации стола, межполушарная щель на стороне поворота стола (при повороте стола переходит на прямую проекцию). Птериональный разрез кожи проходит за срединную линию при комбинированном доступе. [5, 6]

Релаксация мозга достигается путем введения маннитола (из расчета 1 г/кг) и вскрытием терминальной пластинки в субарахноидальное пространство. [27] Время наложения анастомоза в среднем составляет 46 мин (26-76 мин). Необходимо поддерживать кровяное давление не ниже 140 мм.рт.ст. с помощью вазопрессоров. Гепарин не нуждается в систематическом использовании и вводится непосредственно при накладывании анастомоза.

Анастомоз накладывается в зависимости от вида (на месте, реимплантация, реанастомоз или интерпозиция) по технике бок в бок, конец в бок или конец в конец. Хирургическое поле постоянно очищается путем постоянной аспирации. Техника непрерывного шва очень удобна, так как необходимо завязывание всего 4 узла и экономит время. Реанастомозирование очень удобно когда имеется только одна эфферентная артерия, швы на концы накладываются свободно и нет необходимости чрезмерного натягивания. Анастомоз на месте требует быстрого накладывания, так как имеется риск развития ишемии, к тому же неудобен тем, что в ограниченном пространстве сосуды находятся очень близко и необходимо накладывать внутрипросветный шов, но удобен тем что А2-А4 сегменты находятся параллельно. Интерпозиция более сложная, так как используется трансплантант лучевой артерии и множественные анастомозы.

После завершения анастомоза производится контроль ультразвуковой доплерографией и видеоангиографией индоцианин зеленым (ICG). Так же используется интраоперационный нейромониторинг. [17, 18, 19, 20]

Анастомоз заканчивается наложением постоянных клипс на дистальные и проксимальные сосуды аневризмы. Вскрывается аневризматический мешок, очищается с целью уменьшения размеров. Некоторые авторы используют эндоваскулярную эмболизацию аневризмы на следующий день операции. Всем пациентам с ИИКМА должны

производиться контрольные ангиографии, для определения функционирования анастомоза, далее пациенты должны находиться на длительном курсе аспирина. [21, 22, 23, 24]

Результаты и обсуждение

Обзор литературных данных показывает что в современной сосудистой нейрохирургии используются различные варианты анастомозов, в том числе и один из четырех видов ИИКМА (Табл. 2). [2-24]

Таблица 2

Автор и год публикаций	Тип аневризмы и расположение	Описание анастомоза	Вид анастомоза	Техника анастомоза	Доступ
Kazumata 2011	A1 мешотчатая	M2-RAG-A1 + STA-FP	На месте	конец в бок, 3 анастомоза	Птериональная краниотомия
Hauck, Samson 2009	A1 фузиформная	A1-SVG-A1	Интерпозиция	конец в конец 2 анастомоза	Птериональная краниотомия
Kashimura 2006	A1 фузиформная	STA-A1	ЭИКМА	конец в конец, 1 анастомоз	Птериональная краниотомия
Chen, Spetzler 2012	ПСА A2	A3-A3 FP-A2	На месте На месте	бок в бок (1) конец в бок (1)	Бифронтальная краниотомия Орбитоптериональная краниотомия
Dengler, Vajkoczy 2013	ПСА	STA-RAG(Y)-A3+A3	Интерпозиция	конец в бок (4)	Комбинированная краниотомия
Park 2012	A1-A2 фузиформная	STA-STA-ACA	Интерпозиция	конец в конец и конец в бок (2)	Бифронтальная краниотомия
Jain 2012	ПСА-A2 мешотчатая	ECA-thoracodorsal axis-forearm vein-ACA	Интерпозиция	конец в бок, конец в конец (4)	Бифронтальная краниотомия
Mirzadeh, Lawton 2011	ПСА фузиформная	Azygos ACA: A2-RAG-CmaA-PcaA	Интерпозиция и двойная реимплантация	конец в бок, бок в бок (3)	Комбинированная краниотомия
Kim 2006	ПСА гигантская частично тромбированная мешотчатая	A3-A3+STA-RAG-A3	На месте + ЭИКМА	бок в бок, конец в конец, конец в конец (3)	Комбинированная краниотомия
Quinones-Hinojosa, Lawton 2005	A1-A2 мешотчатая	A3-A3	На месте	бок в бок	Бифронтальная краниотомия
Inoue 2005	ПСА гигантская частично тромбированная мешотчатая	A3-A3+STA-RAG-A3	На месте + ЭИКМА	бок в бок, конец в конец, конец в конец (3)	Бифронтальная краниотомия
Brilstra 2002	ПСА	ECA-ACA (ELANA)	ЭИКМА	-	-
Mabuchi 1995	A1-A2	A3-A3	На месте	бок в бок (1)	Бифронтальная краниотомия
Yokoh, Ausman 1986	A1-A2 фузиформная	A1-A2 A2-A2 orbitofrontal-A1	Реимплантация	конец в конец конец в бок конец в бок (1)	Бифронтальная краниотомия Бифронтальная краниотомия Птериональная краниотомия
Moon 2012	A2-A3 фузиформная гигантская	A3-A3	На месте	конец в бок (1)	Бифронтальная краниотомия
Matsushima 2011	A2-A3 фузиформная гигантская тромбированная	PcaA-CmaA	На месте	конец в конец (1)	Бифронтальная краниотомия

Продолжение таблицы

Автор и год публикаций	Тип аневризмы и расположение	Описание анастомоза	Вид анастомоза	Техника анастомоза	Доступ
Dunn, Ogilvy 2011	ПМА фузиформная	A3-A3	На месте	конец в бок (1)	Бифронтальная краниотомия
Gelfenbeyn, Sekhar 2009	A2-A3 фузиформная тромбированная	A2-PcaA+CmaA	Реанастом и интерпозиция	конец в конец (2)	Бифронтальная краниотомия
Ferrolti 2008	A2	A4-A4	На месте	бок в бок (1)	Бифронтальная краниотомия
Lawton, Quinones-Hinojosa 2006	A2-A3	ACA(AIFA)-RAG-ACA	Интерпозиция и двойная реимплантация	конец в бок (3)	Бифронтальная краниотомия
Ewald 2000	Перикаллезная фузиформная гигантская	CCA-SVG-PcaA	ЗИКМА	конец в бок (2)	Бифронтальная краниотомия
Anson Spetzler 1996	A2	A2-A2	На месте	бок в бок (1)	Бифронтальная краниотомия
Lawton Spetzler 1996	ПМА	A2-A2	На месте	бок в бок (1)	Бифронтальная краниотомия
Smith, Parent 1982	A3 фузиформная	A3-A3	Реанастомоз	конец в конец (1)	Бифронтальная краниотомия
Abla Lawton 2014	ПМА ПСА	A3-A3	На месте интерпозиция реимплантация реанастомоз	бок в бок (1) конец в бок (1) конец в бок (1) конец в бок (1)	Бифронтальная краниотомия

FP – фронтальная артерия, RAG – трансплантант из радиальной артерии, SVG – трансплантант из подкожной вены, СтаА – каллезомаргинальная артерия, ССА – общая сонная артерия, PcaA – перикаллезная артерия, АСА – передняя мозговая артерия, STA – поверхностная височная артерия, МСА – средняя мозговая артерия

По данным литературного обзора можно прийти к выводу что анастомоз на месте (A3-A3) при сложных аневризмах ПСА используется чаще остальных. Так же довольно часто используется интерпозиция с использованием различных трансплантантов. Реанастомоз и реимплантация используются редко, возможно это связано со сложностями выделения конца артерии без напряжения, либо с трудностями мобилизации реципиента с донором.

Больше всего при обзоре литературы поражает множество вариаций использования ИИКМА. Для ревазуляризации ПМА некоторые авторы рекомендуют использовать ПВА, так как полагают, что диаметр и длинна ПВА достаточна для наложения анастомоза на А1 сегмент ПМА [14] или фронтальноартерию [28], но требует использования трансплантанта для наложения анастомоза ПМА в средней линии. В качестве трансплантанта использовались большая подкожная вена, вены предплечья, лучевая артерия.

При обзоре 24 статей по ИИКМА, наиболее распространенным является анастомоз на месте (13 статей). Анастомоз между ПМА и противоположной ПМА накладывался по технике бок в бок, будь то клюв, колено или тело. Примечательно, что в большинстве случаев ревазуляризация дистальной части ПМА проводится через поток слева на право. [7, 8, 9, 16, 18, 21] В связи с трудностями соединения концов артерий после удаления аневризмы, реанастомоз при ИИКМА ока-

зался наименее распространенной техникой ревазуляризации. [19] Реимплантация является универсальной техникой, в частности, когда эфферентная артерия параллельна противоположной артерии, и может служить в качестве донора (поток слева направо). [20] Перикаллезная и каллезомаргинальная артерии часто находятся рядом и можно проводить реимплантацию между этими артериями. Так же можно проводить реимплантацию орбитофронтальной и фронтальноартерий в А1 и А2 сегмент соответственно (поток спереди назад). [7, 17, 19, 20, 22] Использование интормозиционных трансплантантов при ИИКМА расширяет возможности вариаций при наложении анастомозов. После удаления аневризмы ПМА можно использовать как одиночные трансплантанты, так и двойные трансплантанты (используются с целью реконструкции бифуркации А2), которые создают обходные пути между А2 и перикаллезной, каллезомаргинальной артериями (поток спереди назад). [3,10] В качестве трансплантанта использовалась бифуркация ПВА с ее лобной и теменной ветвями. [22] В некоторых случаях были использованы обходные анастомозы из бассейна СМА (М2 или передняя височная артерия, поток с латеральной части в медиальную). [28] Так же можно создать «непарный анастомоз» с использованием трансплантанта лучевой артерии, между А2 сегментом с одной стороны и перикаллезной/калезомаргинальной артерий с про-

тивоположной стороны (поток слева направо). [20] При всем разнообразии ИИКМА используемых при сложных аневризмах ПСА/ПМА, некоторые авторы предлагают обходные пути между противоположными каллезомаргинальными артериями, над поясной извилиной, техникой бок в бок. [3]

Заключение

В результате обзора статьей можно сделать выводы, что ИИКМА используется довольно редко, но при сложных видах аневризм, несмотря на развитие открытой и эндоваскулярной хирур-

гии, когда нет возможности проведения реконструктивной операции или эмболизации аневризмы, техника наложения ИИКМА остается незаменимой. Вместе с тем, нужно отметить, что сложные аневризмы ПМА, по сравнению с аневризмами других регионов, имеют свои особенности и требуют досконального изучения анатомических особенностей перед выбором оперативной тактики. Используя различные вариации ИИКМА можно оперировать некоторые сложные аневризмы, ранее считавшиеся в нашей клинике неоперабельными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Z. Ito, H. Ohta, N. Yasui, A. Suzuki: The New Techniques of Vascular Reconstruction Applied to Cerebral Aneurism Surgery. *Modern Neuro-Surgery* 1, 341-352p, Springer Berlin Heidelberg. 1982;
2. T. Inoue, K. Tsutsumi, H. Ohno, M. Shinozaki: Revascularization of the anterior cerebral artery with an A3-A3 anastomosis and a superficial temporal artery bypass using an A3-radial artery graft to trap a giant anterior communicating artery aneurysm: technical case report. *J.Neurosurgery*, v. 57: 207. 2005;
3. A. Ablal, M. Lawton: Anterior cerebral artery bypass for complex aneurysms: an experience with intracranial-intracranial reconstruction and review of bypass options. *J.Neurosurgery*, v. 120. 2014;
4. J. Davies, R. Tawk, M Lawton: The contralateral transcingulate approach: operative technique and results with vascular lesions. *J.Neurosurgery* 71 : 4-14. 2012;
5. J. Anson, M. Lawton, R. Spetzler: Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. *J.Neurosurgery* 84:185-193, 1996;
6. E. Brilstra, G. Rinkel, C. Klijn, A. van der Zwan, A. Algra, R. Lo, et al: Excimer laser-assisted bypass in aneurysm treatment: short-term outcomes. *J.Neurosurgery* 97:1029-1035, 2002;
7. P. Chen, A. Ablal, C. McDougall, R. Spetzler, F. Albuquerque: Surgical techniques for unclippable fusiform A2-anterior cerebral artery aneurysms and description of a frontopolar- to-A2 bypass. *World Neurosurgery*, 2012;
8. G. Dunn, J. Gerrard, D. Jho, C. Ogilvy: Surgical treatment of a large fusiform distal anterior cerebral artery aneurysm with in situ end-to-side A3-A3 bypass graft and aneurysm trapping: case report and review of the literature. *J.Neurosurgery* 68:587-591, 2011;
9. P. Ferroli, E. Ciceri, A. Addis, G. Broggi: Self-closing surgical clips for use in pericallosal artery-pericallosal artery side-to-side bypass. *Case report. J.Neurosurgery* 109:330-334, 2008;
10. M. Gelfenbeyn, S. Natarajan, L. Sekhar: Large distal anterior cerebral artery aneurysm treated with resection and interposition graft: case report. *J.Neurosurgery* 64:1008-1009, 2009;
11. E. Hauck, D. Samson: A1-A2 interposition grafting for surgical treatment of a giant "unclippable" A1 segment aneurysm. *Surg Neurol* 71:600-603, 2009;
12. T. Iwama, N. Hashimoto, H. Miyake, Y. Yonekawa: Direct revascularization to the anterior cerebral artery territory in patients with moyamoya disease: report of five cases. *Neurosurgery* 42:1157-1162, 1998;
13. T. Iwama, N. Hashimoto, T. Tsukahara, H. Miyake: Superficial temporal artery to anterior cerebral artery direct anastomosis in patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 (Suppl 2):S134-S136, 1997;
14. H. Kashimura, T. Mase, K. Ogasawara, A. Ogasawa, H. Endo H: Trapping and vascular reconstruction for ruptured fusiform aneurysm in the proximal A1 segment of the anterior cerebral artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46:340-343, 2006;
15. K. Kim, T. Mizunari, N. Mizutani, S. Kobayashi, K. Takizawa, H. Kamiyama, et al: Giant intracranial aneurysm of the anterior communicating artery treated by direct surgery using A3-A3 side-to-side anastomosis and A3-RA graft-STA anastomosis. *Acta Neurochir (Wien)* 148:353-357, 2006;
16. M. Lawton, M. Hamilton, J. Morcos, R. Spetzler: Revascularization and aneurysm surgery: current techniques, indications, and outcome. *Neurosurgery* 38:83-94, 1996;
17. M. Lawton, A. Quiñones-Hinojosa: Double reimplantation technique to reconstruct arterial bifurcations with giant aneurysms. *Neurosurgery* 58:ONS-347-ONS-354, 2006;
18. S. Mabuchi, H. Kamiyama, N. Kobayashi, H. Abe: A3-A3 side-to-side anastomosis in the anterior communicating artery aneurysm surgery: report of four cases. *Surg Neurol* 44:122-127, 1995;
19. K. Matsushima, M. Kawashima, K. Suzuyama, Y. Takase, T. Takao, T. Matsushima: Thrombosed giant aneurysm of the distal anterior cerebral artery treated with aneurysm resection and proximal pericallosal artery-callosomarginal artery end-to-end anastomosis: case report and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2:135, 2011;
20. Z. Mirzadeh, N. Sanai, M. Lawton: The azygos anterior cerebral artery bypass: double reimplantation



technique for giant anterior communicating artery aneurysms. Technical note. J Neurosurg 114:1154–1158, 2011;

21. H. Moon, T. Kim, S. Joo: Surgical treatment of giant serpentine aneurysm of A2-A3 segment distal anterior cerebral artery: technical case report. J.Korean Neurosurg Soc 52:501–504, 2012;

22. J. Mura, F. Riquelme, J. Cuevas, F. Luna, P. Vihñay: Simplified azygos anterior cerebral bypass: y-shaped superficial temporal artery interposition graft from A2 with double reimplantation of pericallosal arteries: technical case report. Neurosurgery 72 (2 Suppl Operative):onsE235–ons240, 2013;

23. E. Park, J. Ahn, J. Park, D. Kwon, B. Kwun, C. Kim: STA-ACA bypass using the contralateral STA as an interposition graft for the treatment of complex ACA aneurysms: report of two cases and a review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 154:1447–1453, 2012;

24. A. Quiñones-Hinojosa, M. Lawton: In situ bypass in the management of complex intracranial aneurysms: technique application in 13 patients. Neurosurgery 57 (1 Suppl):140–145, 2005;

25. N. Sanai, Z. Zador, M. Lawton: Bypass surgery for complex brain aneurysms: an assessment of intracranial-intracranial bypass. Neurosurgery 65:670–683, 2009;

26. D. Perlmutter, A. Rhoton: Microsurgical anatomy of the distal anterior cerebral artery. J.Neurosurgery 49: 204-228, 1978.

27. Eric S. Nussbaum, J. Mocco: Cerebral Revascularization: Microsurgical and Endovascular Techniques. Thieme (NY-Stuttgart): 98-110, 2011

28. K. Kazumata, K. Asaoka, Y. Yokoyama, T. Osanai, T. Sugiyama, K. Itamoto: Middle cerebral-anterior cerebral-radial artery interposition graft bypass for proximal anterior cerebral artery aneurysm. Neurol Med Chir (Tokyo) 51:661–663, 2011

ТҮЙІНДЕМЕ

Е.Ж. Медетов

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

АЛДЫҒЫ МИ АРТЕРИЯСЫНЫҢ КҮРДЕЛІ АНЕВРИЗМАЛАРЫН ҚАҢҚАІШІЛІК ТАМЫР АНАСТОМОЗЫН САЛУ АРҚЫЛЫ ЕМДЕУ

Аневризманың күрделі түрлерінде, тікелей клипсамен қысу немесе тамырішілік жабуға мүмкіндік болмаған жағдайда тамырды аневризмасымен бірге жабады, бірақ ол кезде ишемиялық асқынулардың алдын-алу үшін түрлі қаңқа сыртылық – қаңқа ішілік анастомоздар (ҚСИА) салынады. Бұндай емдеу түрі алып, долихоэктатикалық және өздігінен жабылған аневризмалардың емінде оң нәтижесін береді.

Алайда, ҚСИА салғанда беткей самай артериясы мен ортаңғы ми артериясы қолданылады, кейде оларды қолдану мүмкіндігі болмайтын жағдайлар кездеседі, олар:

1. Алдыңғы қосқыш артерияның аневризмалары;

2. Ортаңғы ми артериясы мен ішкі ұйқы артериясы аневризмаларын емдеуде беткей самай артериясы мен ортаңғы ми артериясы тармақтары қолданыла алмаған жағдайда;

3. ҚСИА бойымен аққан қанның, мидың қалыпты жұмыс істеуіне жеткіліксіздігі кезінде.

Осы кемшіліктердің алдын алу мақсатымен әр түрлі қаңқаішілік тамыр анастомозының түрлері ұсынылған.

Негізгі сөздер: қаңқаішілік тамыр анастомозы, аневризманың күрделі түрлері, алдыңғы ми артериясы бассейны, тамырларға жасалатын реконструктивті оталар.



SUMMARY

Ye.Zh. Medetov

JSC «National Centre of Neurosurgery» , Astana, Kazakhstan

INTRACRANIAL-INTRACRANIAL BYPASS FOR TREATMENT ANTERIOR CEREBRAL ARTERY COMPLEX ANEURYSMS

Various kinds of extracranial-intracranial arterial bypasses (EIAB's) have been used to maintain the blood flow in the brain, when the elective obliteration of the main cerebral arteries was planned while treating aneurysms unsuitable for direct clipping. This approach is particularly relevant to giant, dolichoectatic, and thrombotic aneurysms and has been applied with some success.

However, when using these EIAB's, and mainly the superficial temporal artery (STA)-middle cerebral artery (MCA) bypass, some of the surgical problems could not be solved in certain cases: such as the following:

1. In treating anterior communicating artery aneurysms (AcoA).

2. When the STA graft or the cortical MCA cannot be used in treating MCA or internal carotid artery (ICA) aneurysms.

3. When the shunt flow via the STA-MCA bypass channel may not be enough to maintain brain function.

To avoid these weak points, some intracranial-intracranial bypass technics request.

Key words: intracranial-intracranial bypass, complex aneurysm, anterior cerebral artery, techniques of vascular reconstruction.



УДК: 616.624-089-031

Н.Г. Кисамеденов (к.м.н.), Ж.Т. Такенов (к.м.н.)

АО «Национальный центр нейрохирургии» г. Астана, Казахстан

ИМПЛАНТАЦИЯ ИСКУССТВЕННОГО СФИНКТЕРА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

В статье описан хирургический метод лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря проявляющиеся тотальным недержанием мочи, приведен анализ лечения пациентов с недержанием мочи методом имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря.

Ключевые слова: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, недержание мочи, имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря

Введение

В современном этапе развития нейрохирургической службы Республики Казахстан, одним из актуальных проблем остаются разработка и внедрение высокоэффективных современных методов лечения осложнении, возникших вследствие неврологических заболеваний. Актуальность поиска новых средств и методов лечения нейрогенной дисфункции органов таза определяется частотой этой патологии, постоянным увеличением таких больных и значимым снижением качества их жизни. В настоящее время наиболее распространенными методами лечения нейрогенной дисфункции органов таза является комбинированная консервативная терапия. Консервативная терапия, в основном это медикаментозное и физиотерапевтическое лечение. Назначение м-холиномиметиков, альфа-адреноблокаторов, ингибиторов м-холинорецепторов, спазмолитиков, иглорефлексотерапии, различных видов региональных блокад, электростимуляции. Однако все эти виды терапии носят симптоматическую направленность и не имеют высокую эффективность. Имеющиеся на данный момент оперативные методы лечения имеют паллиативный характер, применяются, когда консервативное лечение себя исчерпало, и у пациентов развиваются вторичные органические изменения со стороны органов мочевыделительной, пищеварительной систем [1, 2, 3, 4].

Ежегодно в США нейрогенная дисфункция органов таза регистрируются у 150-200 пациентов на 10 тысяч, страдающих различными неврологическими заболеваниями. Клинические проявления нейрогенной дисфункции органов таза варьируют: более 50% – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря различного типа; 45% – резервуарная и экскреторная дисфункция толстого кишечника; 92% – эректильная дисфункция. Одной из часто встречающихся форм нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, является тотальная инконтиненция, т.е., тотальное недержание мочи

(НМ). Согласно определению Международного общества по удержанию мочи ICS (International Continence Society) недержание мочи – это любое состояние, приводящее к непроизвольному выделению мочи. Эпидемиологические данные, представленные Международным обществом по удержанию мочи ICS (International Continence Society) показывают, что НМ широко распространено в США и в странах Европы, где от 34 % до 38 % пациентов страдают этим заболеванием. Врожденная или приобретенная сфинктерная недостаточность нейрогенного генеза, проявляющаяся тотальным недержанием мочи у людей молодого возраста является серьезной социальной проблемой ведущей к психоэмоциональным нарушениям и социальной дезадаптации [11, 12].

На сегодняшний день, одним из наиболее перспективных методов лечения тотального недержания мочи, вследствие поражения нервной системы, является имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря, которая полностью восстанавливает механизм удержания мочи.

На основании высокой частоты тотального недержания мочи у пациентов, развившиеся вследствие различных заболеваний и отсутствия эффективных методов лечения, в 1947 году, американским ученым F. Foley была изложена инновационная идея создания искусственного сфинктера мочевого пузыря. Суть данной операции заключалась в помещении мобилизованного участка висячего отдела уретры в «тубулизованный» лоскут выкраиваемый из крайней плоти полового члена, так мобилизованный участок уретры оказывался в отдельном кожном футляре. На мобилизованный участок уретры накладывалась манжета изготовленная из резины, при раздувании которой достигалась пережатие пенильного отдела уретры, препятствующая непроизвольному оттоку мочи. Компрессионная манжета раздувалась воздухом через клапан, к которому присоединилась небольшая ручная помпа. Данная методика не получила широкого применения в практике, вследствие

отсутствия возможности контроля силы компрессии манжеты на уретру и наружного расположения устройства, что в свою очередь приводит к частой поломке данного устройства и развитию различных осложнений.

В 1961 г., J. Berry предложил использовать акриловый имплантат, который предназначался для компрессии бульбозного отдела уретры, тем самым обеспечивая удержание мочи. Протез имплантировался между бульбокавернозными и бульбоспонгиозными мышцами. Данный протез и методика имплантации не нашла распространения из-за неудовлетворительных отдаленных результатов, в виде рецидива инконтиненции и частых эпизодов миграции импланта [3].

В 1973 г. J.Kaufman и соавт., предложили разработанный ими искусственный сфинктер (изготовленный из силиконового геля, заключенного в капсулу из силикона). С целью фиксации приспособления в тканях, наружная поверхность искусственного сфинктера была покрыта тканью из полиуретана. Искусственный сфинктер устанавливался под бульбокавернозную мышцу. Эффективность применения данного протеза в лечении инконтиненции достигала до 73%, однако данная методика не получила широкого применения в практике из-за развития частых осложнений таких как перфорация и некроз мочеиспускательного канала на месте имплантации, образование камней [4, 5].

В том же 1973 году F. Scott с соавт., разработали прототип современного гидравлического искусственного сфинктера. Данная модель протеза (AMS 721) состояла из манжеты, резервуара давления, двух помп выполняющие функции надувающей и сдувающей манжету. Система была оснащена клапанами, препятствующими обратному оттоку жидкости. Модифицированная модель искусственного сфинктера мочевого пузыря позволяла применить в лечении тотального недержания мочи, как у мужчин, так и у женщин. Компрессионная манжета искусственного сфинктера имплантировалась вокруг шейки мочевого пузыря или вокруг бульбозного отдела мочеиспускательного канала. Резервуар давления устанавливался в паравезикальное пространство, помпы помещались в обе половины мошонки у мужчин, в области лобка у женщин. Первая помпа использовалась для раздувания манжеты, вторая для сдувания. Соединение между собой всех компонентов системы осуществлялись силиконовыми трубками. Конструкция новой модели сфинктера AMS 721, позволяла устранить опасность подтекания мочи при внезапном повышении внутрибрюшного давления (чихание, кашель), так как оно неминуемо усиливало давление в резервуаре, помещенном в переднюю брюшную стенку, которое в свою очередь передавалось и на манжету вокруг уретры. Последующим Scott F. и соавт (1974) в своих публикациях продемонстрировали положительный эффект приме-

нения данной модели у 34 пациентов перенесших имплантацию протеза. Однако, при широком использовании данной модели, были выявлены недостатки. Для установки большого количества компонентов системы и элементов их соединения требовалось выполнение обширных разрезов тканей, удлинение времени оперативного вмешательства тем самым увеличивался риск механических поломок и развитие послеоперационных осложнений. В 1974 году проведено усовершенствование искусственного сфинктера мочевого пузыря, модель AMS 742. В новой модели использовалась только одна помпа, сдувающая манжету. Резервуар для жидкости, устанавливался в паравезикальное пространство и выполнял функцию баллона регулирующего давление. Так же в новой модели применялся специальный резистор замедляющий наполнение манжеты (в течение 2 минут), что давало пациенту достаточно времени для полного опорожнения мочевого пузыря [6, 7].

В последующем с 1974 года, в следствие осложнений при использовании искусственных сфинктеров мочевого пузыря таких как: сохранение инконтиненции у 55-60% пациентов после имплантации сфинктера на бульбозный отдел уретры и у 20-25% после имплантации на шейку мочевого пузыря; высокий риск развития эрозии бульбозного отдела уретры при применении баллона с давлением превышающим 80 см. вод. ст.; механические поломки сфинктеров, приводящие к проведению реимплантации протеза и его компонентов в 40-45% случаев, американскими учеными неоднократно проводились модифицирование моделей протеза искусственного сфинктера мочевого пузыря (AMS 761-1974 г; AMS 791-1979 г; AMS 792-1980 г).

На сегодняшний день, опыт применения имплантируемых устройств накопленный с 70-х годов прошлого века, позволяет сформулировать основные требования к имплантируемым протезам мочевого пузыря, это адекватная компрессия уретры; механизм регулирования степени компрессии уретры; наличие механизма, повышающего давление в системе при повышении внутрибрюшного давления; подкожная имплантация всех компонентов искусственного сфинктера; наличие произвольного контроля за работой протеза пациентом; техническая надежность протеза. Всем этим требованиям в полной мере отвечает современная модель искусственного сфинктера мочевого пузыря (AMS 800), разработанная в 1983 г., которая не претерпела никаких кардинальных изменений до настоящего времени.

Показанием к проведению оперативного лечения имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря является тотальное недержание мочи связанная с декомпенсированной сфинктерной недостаточностью, этиологией которой являются: повреждение внутреннего и наружного сфинктеров при операциях на простате и уретры, травма уретры, травма тазовых органов,



заболевания нервной системы последующим развитием нейрогенных расстройств акта мочеиспускания [8, 9].

Имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря модели AMS 800, по данным Н. Ratan и соавт. (2006) в мире выполнено около 100 000 и является операцией выбора у пациентов с выраженной степенью сфинктерной недостаточности.

Искусственный сфинктер модели AMS 800, изготовлен из силикона и представляет собой трехкомпонентное устройство, состоящее из: 1) надувная манжетка (собственно сфинктер), обеспечивающей компрессию уретры; 2) резервуар-балон, который регулирует давление в сфинктере (устанавливается в нижней части брюшной полости); 3) управляющий насос – помпа (устанавливается внутрь мошонки у мужчин и в область лобка у женщин). Все компоненты протеза связаны в единую систему посредством изгибостойких соединительных трубок. Соединительные трубки прикрепляются между собой с помощью специальных муфт (коннекторов). Для правильного соединения и облегчения ориентира при соединении трубок устройства они окрашены в разные цвета. Трубки, отходящие от резервуара темного цвета, от манжеты – светлого цвета (Рис. 1).



Рисунок 1 – Искусственный сфинктер мочевого пузыря

Механизм действия сфинктера следующий: в активированном состоянии манжета, заполненная жидкостью, пережимает мочеиспускательный канал и тем самым удерживает мочу (Рис. 2). При физиологическом позыве к мочеиспусканию после надавливания на клапан помпа перенаправляет жидкость из манжеты в резервуар, и пациент имеет возможность опорожнить мочевой пузырь в течение 3 минут (Рис. 3). В связи с имеющимся замедляющим механизмом за данное время жидкость перетекает обратно в манжету, и уретра пережимается (Рис. 4).

<p>Рисунок 2 – Манжетка пережимает уретру</p>	<p>Рисунок 3 – Жидкость перетекает в резервуар после надавливания на помпу. Уретра проходима.</p>	<p>Рисунок 4 – через 3 минуты жидкость самостоятельно перетекает в манжетку. Уретра пережата.</p>

Степень компрессии искусственным сфинктером на шейку мочевого пузыря или бульбозный отдел уретры, определяется длиной манжеты и объемом резервуара. Размер манжеты и объем резервуара подбирается индивидуально в зависимости от места имплантации. С этой целью в комплекте искусственного сфинктера модели AMS 800 имеются несколько манжет разной длины от 4 до 11 см, ширина манжеты всегда стандартная, 2 см. В комплексе протеза, данной модели, поставлены 5 резервуаров различной вместимости, от 16 до 24 мл. Выбор объема резервуара так же определяет силу компрессии создаваемой манжетой на уретру. Чаще используется резервуар объемом 22 мл. Помпа искусственного мочевого сфинктера имеет стандартный размер и

является сложным механизмом (внутри ее находится клапанный механизм, осуществляющий регулирование давления в манжете и обеспечивающий односторонний ток жидкости). В случае необходимости, протез (AMS 800) можно дезактивировать с помощью кнопки дезактивации, расположенной на верхушке помпы. В активном состоянии манжета наполнена и создает компрессию на уретру, тем самым перекрывает просвет мочеиспускательного канала, что приводит к полному удержанию мочи. Необходимое давление в манжете искусственного сфинктера необходимое для перекрытия просвета уретры регулируется с помощью резервуара. Для возникновения закрытия просвета уретры и полного удержания мочи давление в манжете

должна превышать внутрипузырное давление. Давление в манжете искусственного сфинктера, для получения эффекта удержания мочи, необходимо не менее 60-70 см вод. ст., которая является достаточной при внезапном напряжении передней брюшной стенки (при кашле, чихании и т.д.). Открытие просвета уретры, необходимое для опорожнения содержимого мочевого пузыря, производится при сдавлении помпы, где после этого жидкость из манжеты перекачивается в резервуар, тем самым устраняя компрессию манжеты на уретру. Далее, вследствие разницы давления в системе искусственного сфинктера, жидкость автоматически возвращается из резервуара, в течение 2-х минут, обратно в полость манжеты, тем самым восстанавливает компрессию на уретру необходимое для закрытия просвета мочеиспускательного канала. В случае необходимости (диагностическая цистоскопия, длительная эвакуация содержимого мочевого пузыря, инстилляции уретры или мочевого пузыря и т.д.) можно блокировать обратный ток жидкости из системы резервуара в манжету нажатием кнопки дезактивации расположенной на верхней части помпы, тем самым блокируя функцию компрессии на уретру и открытие просвета мочеиспускательного канала. [14]

По данным многих авторов, эффективность применения протеза искусственного сфинктера мочевого пузыря (AMS 800) в лечении тотальной инконтиненции как у мужчин так и у женщин, составляет от 75 до 92% [15, 17, 18, 19].

С целью достижения наиболее высокой эффективности хирургического лечения, тотального недержания мочи, методом имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря, является применение общепринятых принципов отбора пациентов сформулированными в 1980-х годах, таких как: наличие декомпенсированной сфинктерной недостаточности при отсутствии инфрафезикальной обструкции и необратимых органических изменений со стороны верхних мочевыводящих путей, сохранность резервуара мочевого пузыря (не менее 150-200 мл), отсутствие гиперактивности детрузора мочевого пузыря (ГАМП) и мочевой инфекции, жизнеспособность тканей мочеиспускательного канала в месте имплантации искусственного сфинктера, отсутствие прогрессирующих неврологических заболеваний, отсутствие психических нарушений. Пациент должен быть информирован о высокой частоте возможности возникновения различных осложнений, требующих в дальнейшем манипуляции направленных на замену компонентов протеза вплоть до полного удаления искусственного сфинктера, и особенно важным моментом является осознание пациентом такого факта, как пожизненное наблюдение у врача.

По результатам проведенных исследований, отдаленных результатов оперативного лечения инконтиненции, учитывается тот факт, что у

некоторых пациентов может сохраняться незначительная инконтиненция, требующая использования адсорбирующих прокладок, но в гораздо меньшей степени чем до операции [11, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

При интерпретации результатов имплантации искусственного сфинктера проведенных Gousse и соавт. (2001), у 72 оперированных пациентов с недержанием мочи различной этиологии, положительный эффект оперативного лечения в виде купирования дизурического синдрома наблюдалось в 74% случаев. Полное восстановление функции удержания мочи наблюдалось у 27% больных, возникновение незначительного недержания мочи отмечено у 32% пациентов, что требовало использование 1-ой абсорбирующей прокладки в день и у 15% от 1 до 3 прокладок в день [26, 27].

При исследовании качества жизни у 54 пациентов, после проведенной имплантации искусственного сфинктера, в позднем послеоперационном периоде отмечено возникновение умеренной инконтиненции, и уменьшение использования общего количества абсорбирующих прокладок с 2,75 до 0,97. В других работах, использование абсорбирующих прокладок в позднем реабилитационном периоде в среднем уменьшилось с 6,5 до 0,7 [28, 29, 30, 31, 32, 33].

D.Montague с соавт. в 2001 году, опубликовали данные о качестве жизни у 113 пациентов после имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря в отдаленном позднем периоде наблюдения, так 28% пациентов оценили свое состояние как отличное, удовлетворительное состояние оценили 45% опрошенных, 6% – неудовлетворительное, 18% пациентов затруднились с ответом и 4% испытывали крайнюю неудовлетворенность результатами лечения. По другим данным (Gousse A.et.al., 2001), удовлетворительные результаты оперативного лечения инконтиненции отметили 58% пациентов, удовлетворительные результаты лечения оценили 19% опрошенных, неудовлетворительные результаты лечения 23% больных. [34, 35, 36]

По результатам проведенных исследований проведенных Singh G., Thomas DG., (1996), 90 пациентов (75 мужчины и 15 женщин, средний возраст 26 лет, диапазон 13-62 лет) с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (71 пациентом вследствие врожденных и приобретенных заболеваний спинного мозга и 19 пациентом вследствие различных поражений головного мозга), которым проведена имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря, положительный результат наблюдался у 83 пациентов (92%), проявлявшиеся полным купированием явлений инконтиненции, неэффективный результат данной терапии наблюдалось у 4 пациентов [16, 17, 18].

По данным O'Flynn K и соавт. (1991), оперативное лечение имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря проведено 44 паци-



ентам с врожденной миелодисплазией с клиникой тотальной инконтиненции. Положительный эффект, хирургической коррекции инконтиненции, наблюдался у 42 пациентов, в виде полного купирования недержания мочи. В 2-х случаях отмечена неэффективность проведенной терапии [36].

В качестве лечебного варианта недержания мочи Barrett DM1, Parulkar BG, Kramer SA. (1993), имплантировали 59 пациентам, искусственный сфинктер мочевого пузыря (46 мужчин и 13 женщин). Средний возраст пациентов составил 17,5 лет (диапазон от 6 до 34 лет), средний период наблюдения был сорок три месяца (диапазон от 5 до 84 месяцев). Эффект полного удержания мочи отмечено у 47 пациентов (79%), у 8 (14%) наблюдалось периодическое недержание мочи, что способствовало использованию абсорбирующих прокладок от 1 до 3 в день. У 4 пациентов (7%) сохранялось недержание мочи [37].

G. Belloli, P. Campobasso, A. Mercurella (1991), продемонстрировали результаты лечения имплантацией искусственного сфинктера мочевого пузыря 37 пациентов в возрасте от 13 до 19 лет (35 мужчин и 2 женщины), с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Манжета искусственного сфинктера была имплантирована в шейку мочевого пузыря в 33 случаях, а в 4 случаях в бульбозный отдел уретры. Сфинктер был активирован через 3 недели после имплантации. В раннем послеоперационном периоде отмечены инфекционные осложнения в четырех случаях, и купированы назначением антибиотиков широкого спектра действия. В позднем периоде реабилитации 14 пациентам были проведены ревизии из-за механических поломок и эрозии манжетки в близлежащие ткани. До настоящего времени у 33 пациентов (90%) отмечается положительная динамика в виде полной компенсации сфинктерной недостаточности и купирование явления недержания мочи [38].

Количество преждевременных реимплантаций является одной из важной составляющей оценки результатов лечения тотальной инконтиненции методом имплантации сфинктера Скотта.

По данным, опубликованным A. Klijn и соавт. (1998), в позднем реабилитационном периоде (28 месяцев) у 15,3% пациентов, перенесших имплантацию искусственного сфинктера, отмечена необходимость проведения ревизии протеза с заменой его компонентов, а в других источниках (D. Montague 1992) у 21,1% больных в 14 месяцев после оперативного лечения. Вероятность реимплантации сфинктера Скотта, вследствие различных причин в течение 5-ти лет после оперативного лечения F.Maillot и соавт. (2004) наблюдали у 26% пациентов, в последующем через 8 лет, вероятность реимплантации увеличилась до 50%. Так, по данным S.Fulford и соавт. (1997) в 10-летний период наблюдения, реимплантация была необходима у 80% пациентов [39, 40, 41, 42].

Наряду со стандартными осложнениями оперативных вмешательств, к осложнениям имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря относят: некроз и перфорация уретры, атрофия уретры, перипротезное инфицирование, нарушение тока жидкости в системе протеза развившееся вследствие нарушения технических правил активации протеза и его имплантации, допущенных при выполнении оперативного вмешательства. Среднее время возникновения и проявления послеоперационных осложнений после имплантации у неврологических пациентов составляет около 45, 17 месяцев [43, 44].

Rahman N. и соавт. (2005) в своих работах отметили наиболее частые осложнения после имплантации искусственного сфинктера различной модификации, это атрофия тканей уретры и шейки мочевого пузыря в месте установки манжеты. Рецидив клиники инконтиненции через некоторое время после достижения положительного результата оперативного лечения является проявлением данного осложнения. Основной причиной возникновения атрофии тканей на месте установки манжеты, является нарушение трофики тканей из-за постоянной их компрессии манжеткой (пролежни), так и неправильный выбор диаметра манжеты и силы компрессии. Устранение данного осложнения выполняется заменой манжеты меньшего диаметра и/или перемещением манжеты в другое место, либо имплантацией дополнительной манжеты. C.Brito с соавт. (1993) в своих работах обосновали методику профилактики развития пролежни уретры на месте имплантации манжеты, использованием дополнительной 2-й манжеты и продемонстрировали у 80% пациентов с клиникой рецидива инконтиненции после успешной имплантации искусственного сфинктера. В последующем J.Kowalczyk с соавт. (1996), опубликовали положительные результаты лечения рецидива инконтиненции, путем имплантации 2-й манжеты, у 85 пациентов, где у 97% пациентов удалось полностью купировать клинику недержания мочи [45, 46, 47, 48, 49, 50, 51].

Одним из грозных осложнений при имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря, требующей удаления всех компонентов искусственного сфинктера, является развитие перипротезной инфекции. По статистике, перипротезная инфекция наблюдается в среднем в 5-17% случаях. Развитие данного осложнения зависит от соблюдения правил асептики и антисептики. С целью профилактики развития перипротезной инфекции Light J., Reynolds J., (1992), рекомендуют применение наравне с общепринятыми принципами профилактики развития инфекционных осложнений, применение в дооперационном периоде обработку операционного поля антисептическими растворами, 2-3 раза в день и периодическое применение орошения операционной раны антибактериальными растворами. Так же, важное место в

профилактике развития инфицирования отводят санации мочи [52, 53, 54, 55, 56].

На основании опыта применения имплантационной терапии тотальной инконтиненции и различных ее осложнений, некоторые авторы, сформулировали основные требования к профилактике перипротезной инфекции: 1) операционная с повышенными требованиями к стерильности; 2) стерильность протеза; 3) применение кожных антисептиков в дооперационном периоде; 4) дополнительное бритье операционного поля в операционной; 5) использование водонепроницаемого хирургического белья; 6) орошение антибактериальными препаратами операционной раны; 7) коагуляционный гемостаз; 8) опытная операционная бригада; 9) применение антибиотиков широкого спектра действия. В случае нагноения любого из составных частей искусственного сфинктера требует неотлагательного удаления всего импланта. Однако, по мнению некоторых авторов, в последующем после удаления протеза вследствие перипротезной инфекции, после полной санации, может быть рассмотрен вопрос повторной имплантации искусственного сфинктера [19, 20, 57, 58, 59, 60, 61].

Одной из характерных осложнений при имплантации искусственного сфинктера является некроз или перфорация уретры. Частота наблюдения данных осложнений варьирует от 20 до 24%. Причинами развития некроза или перфорации уретры, является неправильный выбор диаметра манжеты или силы ее компрессии, а так же наличие рубцовых изменений мочеиспускательного канала после перенесенных ранее оперативных вмешательств или лучевой терапии. При наличии этих осложнений также требуется полное удаление искусственного сфинктера.

Развитие осложнения, такого как атрофия тканей уретры или шейки мочевого пузыря может привести вследствие неправильного выбора диаметра манжеты и силы компрессии, что в свою очередь приводит к рецидиву инконтиненции. С целью устранения данного осложнения проводится замена манжеты на меньший диаметр без перемещения на другой участок [62, 63, 64, 65, 66, 67].

По данным различных авторов, первичная активизация искусственного сфинктера мочевого пузыря, через 4-5 недель после оперативного лечения, позволяет снизить число возникновения таких осложнений как некроз, перфорация и инфицирование [68].

Перегибы соединительных трубок, миграция помпы, нарушение тока жидкости за счет кристаллизации раствора наполняющего систему, а так же засорения резистора сгустками крови, фрагментами тканей, попавших при имплантации в систему, являются по определению медицинскими осложнениями, так как их развитие является следствием погрешностей в технике исполнения операции. Все вышеизложенные осложнения устраняются только

заменой компонентов системы. Webster GD, Sherman ND., (2005), в своих работах отметили частоту встречаемости механических осложнений после имплантации сфинктера Скотта, вариации от 7,6 до 21% случаев. [68, 69, 70, 71, 72]

К механическим осложнениям относятся неисправность клапанов и резистора, разгерметизация системы, приводящей к подтеканию жидкости системы (изотонического раствора) из различных элементов и наблюдается в 75% случаев. Устранение данных осложнений проводится заменой неисправных элементов системы или всего контрольного блока. С целью уменьшения развития послеоперационных осложнений, S.Wilson с соавт. (2003) рекомендуют усовершенствованную технику имплантации искусственного сфинктера. Инновацией является использование для имплантации протеза одного пеноскротального доступа, где рассматривается возможность наложения манжеты более дистально на уретру, меньшая травматичность за счет одного доступа, тем самым уменьшение риска возникновения послеоперационных осложнений. Положительный результат в виде восстановления функции удержания мочи и полного купирования дизурического синдрома констатировали у 66% наблюдаемых пациентов, при этом, не было отмечено увеличения количества осложнений по сравнению с традиционной техникой операции [73, 74, 75, 76, 77].

На сегодняшний день, в структуре оказания высокоспециализированной помощи в Республике Казахстан, в лечении недержанием мочи различной этиологии, применяется оперативное лечение, слинговая уретропексия – Слинг представляет собой сетчатую полипропиленовую ленту, которую располагают вокруг уретры и фиксируют. В результате при напряжении и физической нагрузке уретра не смещается, что позволяет удерживать мочу. Однако при слинговой уретропексии максимальное давление закрытия уретры является недостаточной при тотальном недержании мочи и не позволяет полностью удерживать мочу при декомпенсированной недостаточности сфинктерного аппарата. Данная методика наиболее эффективна при лечении недержания мочи, возникшей вследствие компенсированной и субкомпенсированной недостаточности сфинктерного аппарата уретры и мочевого пузыря [77, 78].

Таким образом, имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря является одной из наиболее перспективных хирургических методик коррекции тотального недержания мочи у пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей.

Выводы

Таким образом, имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря является высокоэффективной методикой оперативного лечения больных с нейрогенной дисфункцией органов таза, проявляющиеся тотальным недержанием мочи или



декомпенсированной недостаточностью сфинктерного аппарата уретры и мочевого пузыря.

В целях развития нейроурологической помощи населению Республики Казахстан целесо-

образно внедрение данного метода лечения в структуру оказания высокоспециализированной медицинской помощи нейрохирургическим пациентам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акшулаков С.К., Керимбаев Т.Т., Алейников В.Г., Урунбаев Е.А., Кисаев Е.В., Сансызбаев А.Б., Рогочева Е.Г. Современные проблемы хирургического лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника // Неврологический вестник. – 2013. – Т. XL. Вып. 1. – С. 7 – 16
2. Акшулаков С.К., Кисамеденов Н.Г. Сакральная нейростимуляция в лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря // Неврологический вестник. – 2014. – Т. XL. Вып. 3. – С. 3 – 5
3. Madjar S, Raz S, Gousse AE. Fixed and dynamic urethral compression for the treatment of post-prostatectomy urinary incontinence: is history repeating itself? J Urol. 2001 Aug;166(2):411-5.
4. Kaufman JJ, Raz S. Passive urethral compression with a silicone gel prosthesis for the treatment of male urinary incontinence. Mayo Clin Proc. 1976 Jun;51(6):373.
5. Kaufman JJ, Raz S. Urethral compression procedure for the treatment of male urinary incontinence. J Urol. 1979 May;121(5):605-8.
6. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic urinary sphincter. J Urol. 1974 Jul;112(1):75-80.
7. Bradley WE, Timm GW, Scott FB. Neurologic test for urinary incontinence. Urology. 1974 Dec;4(6):767-9.
8. Singh G, Thomas DG. Enterocystoplasty in the neuropathic bladder. Neurourol Urodyn. 1995;14(1):5-10.
9. Kronner KM, Rink RC, Simmons G, Kropp BP, Casale AJ, Cain MP. Artificial urinary sphincter in the treatment of urinary incontinence: preoperative urodynamics do not predict the need for future bladder augmentation. J Urol. 1998 Sep;160 (3 Pt 2):1093-5; discussion 1103.
10. Barrett DM, Furlow WL. Incontinence, intermittent self-catheterization and the artificial genitourinary sphincter. J Urol. 1984 Aug;132(2):268-9.
11. Linder BJ, Rivera ME, Ziegelmann MJ, Elliott DS. Long-term Outcomes Following Artificial Urinary Sphincter Placement: An Analysis of 1082 Cases at Mayo Clinic. Urology. 2015 Sep;86(3):602-7. doi: 10.1016/j.urol.2015.05.029. Epub 2015 Jun 30.
12. Barrett DM, Parulkar BG, Kramer SA. Experience with AS 800 artificial sphincter in pediatric and young adult patients. Urology. 1993 Oct;42(4):431-6.
13. Berry JL. A new procedure for correction of urinary incontinence: preliminary report. J Urol, 1961; 85: 771.
14. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. J Urol. 1996 Dec;156(6):1975-80.
15. Manka MG, Wright EJ. Does Use of a Second Cuff Improve Artificial Urinary Sphincter Effectiveness? Evaluation Using a Comparative Cadaver Model. J Urol. 2015 Jul 10. pii: S0022-5347(15)04339-6. doi: 10.1016/j.juro.2015.06.102.
16. Singh G, Thomas DG. RE: Combined use of bowel and the artificial urinary sphincter in reconstruction of the lower urinary tract: infectious complications. J Urol. 1996 May;155(5):1704.
17. Singh G, Thomas DG. Artificial urinary sphincter in patients with neurogenic bladder dysfunction. Br J Urol. 1996 Feb;77(2):252-5.
18. Singh G, Thomas DG. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence. Br J Urol. 1996 Feb;77(2):248-51.
19. Mundy AR, Stephenson TP. Selection of patients for implantation of the Brantley Scott artificial urinary sphincter. Br J Urol. 1984 Dec; 56 (6):717-20.
20. Goldwasser B, Furlow WL, Barrett DM. The model AS 800 artificial urinary sphincter: Mayo Clinic experience. J Urol. 1987 Apr;137(4):668-71.
21. Goldwasser B, Rife CC, Benson RC Jr, Furlow WL, Barrett DM. Urodynamic evaluation of patients after the Camey operation. J Urol. 1987 Oct;138(4):832-5.
22. Nurse DE, Mundy AR. One hundred artificial sphincters. Br J Urol. 1988 Apr;61(4):318-
23. Murray KH, Nurse DE, Mundy AR. Detrusor behaviour following implantation of the Brantley Scott artificial urinary sphincter for neuropathic incontinence. Br J Urol. 1988 Feb;61(2):122-8.
24. Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB. Experience with the artificial urinary sphincter model AS800 in 148 patients. J Urol. 1989 Feb;141(2):307-10.
25. Leo ME, Barrett DM. Success of the narrow-backed cuff design of the AMS800 artificial urinary sphincter: analysis of 144 patients. J Urol. 1993 Nov;150(5 Pt 1):1412-4.
26. Gousse AE, Madjar S, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy urinary incontinence: long-term subjective results. J Urol. 2001 Nov;166(5):1755-8.
27. Madjar S, Raz S, Gousse AE. Fixed and dynamic urethral compression for the treatment of post-prostatectomy urinary incontinence: is history repeating itself? J Urol. 2001 Aug;166(2):411-5.
28. Haab F, Trockman BA, Zimmern PE, Leach GE. Quality of life and continence assessment of the artifi-

cial urinary sphincter in men with minimum 3.5 years of followup. *J Urol.* 1997 Aug;158(2):435-9.

29. Haab F, Zimmern PE, Leach GE. Urinary stress incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency: experience with fat and collagen periurethral injections. *J Urol.* 1997 Apr;157(4):1283-6.

30. Elliott DS, Barrett DM, Gohma M, Boone TB. Does nocturnal deactivation of the artificial urinary sphincter lessen the risk of urethral atrophy? *Urology.* 2001 Jun;57(6):1051-4.

31. Elliott DS, Mutchnik S, Boone TB. The "bends" and neurogenic bladder dysfunction. *Urology.* 2001 Feb;57(2):365.

32. Elliott DS, Boone TB. Combined stent and artificial urinary sphincter for management of severe recurrent bladder neck contracture and stress incontinence after prostatectomy: a long-term evaluation. *J Urol.* 2001 Feb;165(2):413-5.

33. Montague DK, Angermeier KW, Paolone DR. Long-term continence and patient satisfaction after artificial sphincter implantation for urinary incontinence after prostatectomy. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):547-9.

34. Montague DK, Angermeier KW. Artificial urinary sphincter troubleshooting. *Urology.* 2001 Nov;58(5):779-82.

35. Gousse AE, Madjar S, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy urinary incontinence: long-term subjective results. *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1755-8.

36. O'Flynn KJ, Thomas DG. Artificial urinary sphincter insertion in congenital neuropathic bladder. *Br J Urol.* 1991 Feb;67(2):155-7.

37. Barrett DM, Parulkar BG, Kramer SA. Experience with AS 800 artificial sphincter in pediatric and young adult patients. *Urology.* 1993 Oct;42(4):431-6.

38. Belloli G, Campobasso P, Mercurella A. Neuropathic urinary incontinence in pediatric patients: management with artificial sphincter. *J Pediatr Surg.* 1992 Nov;27(11):1461-4.

39. Klijn AJ, Hop WC, Mickisch G, Schröder FH, Bosch JL. The artificial urinary sphincter in men incontinent after radical prostatectomy: 5 year actuarial adequate function rates. *Br J Urol.* 1998 Oct;82(4):530-3.

40. Montague DK. The artificial urinary sphincter (AS 800): experience in 166 consecutive patients. *J Urol.* 1992 Feb;147(2):380-2.

41. Maillet F, Buzelin JM, Bouchot O, Karam G. Management of artificial urinary sphincter dysfunction. *Eur Urol.* 2004 Aug;46(2):241-5; discussion 246.

42. Fulford SC, Sutton C, Bales G, Hickling M, Stephenson TP. The fate of the 'modern' artificial urinary sphincter with a follow-up of more than 10 years. *Br J Urol.* 1997 May;79(5):713-6.

43. Bosch JL, Klijn AJ, Schröder FH, Hop WC. The artificial urinary sphincter in 86 patients with intrinsic sphincter deficiency: satisfactory actuarial adequate function rates. *Eur Urol.* 2000 Aug;38(2):156-60.

44. Bosch JL. The contemporary role of the artificial urinary sphincter. *Curr Opin Urol.* 2000 May;10(3):219-23.

45. Rahman NU, Minor TX, Deng D, Lue TF. Combined external urethral bulking and artificial urinary sphincter for urethral atrophy and stress urinary incontinence. *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):824-6.

46. Guralnick ML, Miller E, Toh KL, Webster GD. Transcorporal artificial urinary sphincter cuff placement in cases requiring revision for erosion and urethral atrophy. *J Urol.* 2002 May;167(5):2075-8.

47. Brito CG, Mulcahy JJ, Mitchell ME, Adams MC. Use of a double cuff AMS800 urinary sphincter for severe stress incontinence. *J Urol.* 1993 Feb;149(2):283-5.

48. Kowalczyk JJ, Mulcahy JJ. Use of the artificial urinary sphincter in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000 Jun;11(3):176-9.

49. Kowalczyk JJ, Nelson R, Mulcahy JJ. Successful reinsertion of the artificial urinary sphincter after removal for erosion or infection. *Urology.* 1996 Dec;48(6):906-8.

50. Kowalczyk JJ, Spicer DL, Mulcahy JJ. Erosion rate of the double cuff AMS800 artificial urinary sphincter: long-term followup. *J Urol.* 1996 Oct;156(4):1300-1.

51. Kowalczyk JJ, Spicer DL, Mulcahy JJ. Long-term experience with the double-cuff AMS 800 artificial urinary sphincter. *Urology.* 1996 Jun;47(6):895-7.

52. Linder A, Leach GE, Raz S. Augmentation cystoplasty in the treatment of neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 1983 Mar;129 (3):491-3.

53. Scott FB. The artificial urinary sphincter. Experience in adults. *Urol Clin North Am.* 1989 Feb;16(1):105-17.

54. Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB. Experience with the artificial urinary sphincter model AS800 in 148 patients. *J Urol.* 1989 Feb;141(2):307-10.

55. Sidi AA, Sinha B, Gonzalez R. Treatment of urinary incontinence with an artificial sphincter: further experience with the AS791/792 device. *J Urol.* 1984 May;131(5):891-3.

56. Light JK, Reynolds JC. Impact of the new cuff design on reliability of the AS800 artificial urinary sphincter. *J Urol.* 1992 Mar;147(3):609-11.

57. Taweel WA, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Res Rep Urol.* 2015 Jun 10;7:85-99.

58. Wein AJ. Re: the artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *J Urol.* 2014 Jun;191(6):1824. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.071. Epub 2014 Mar 20.

59. Amend B, Toomey P, Sievert KD. Artificial sphincter. *Curr Opin Urol.* 2013 Nov;23(6):520-7.

60. Blackford HN, Murray K, Stephenson TP, Mundy AR. Results of transvesical infiltration of the pelvic plexuses with phenol in 116 patients. *Br J Urol.* 1984 Dec;56(6):647-9.

61. Lindner A, Kaufman JJ, Raz S. Further experience with the artificial urinary sphincter. *J Urol.* 1983 May;129(5):962-3.

62. Linder A, Leach GE, Raz S. Augmentation cystoplasty in the treatment of neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 1983 Mar;129(3):491-3.



63. Webster GD, Sihelnik SA. Troubleshooting the malfunctioning Scott artificial urinary sphincter. *J Urol.* 1984 Feb;131(2):269-72.
64. Bugeja S, Ivaz SL, Frost A, Andrich DE, Mundy AR. Urethral atrophy after implantation of an artificial urinary sphincter: fact or fiction? *BJU Int.* 2015 Sep 19. doi: 10.1111/bju.13324.
65. Eswara JR, Chan R, Vetter JM, Lai HH, Boone TB, Brandes SB. Revision Techniques After Artificial Urinary Sphincter Failure in Men: Results From a Multi-center Study. *Urology.* 2015 Jul;86(1):176-80.
66. Hird AE, Radomski SB. Artificial urinary sphincter erosion after radical prostatectomy in patients treated with and without radiation. *Can Urol Assoc J.* 2015 May-Jun;9(5-6):E354-8.
67. T. P. Stephenson, R. Stone, J. Sheppard, R. Y. Sabur. Preliminary Results of AS 791/792 Artificial Sphincter for Urinary Incontinence *British Journal of Urology* Volume 55, Issue 6, pages 684–686, December 198
68. Brown J.A., Elliott D.S., Barrett D.M. Postprostatectomy urinary incontinence: a comparison of the cost of conservative versus surgical management// *Urology.* -1998.-Vol.51.-P.715-20.
69. Webster G.D., Sihelnik S.A. Troubleshooting the malfunctioning Scott artificial urinary sphincter // *J. Urol.* — 1984. Vol.131. – P.269-272.
70. Webster G.D., Perez L.M., Khoury JM., nmmons S.L. Management to type 1П stress urinary incontinence using artificial urinary sphincter failure // *Urology.* — 1999. Vol.39. – P.499-503.
71. Webster G.D., Sherman N.D. Management of male incontinence following artificial urinary sphincter failure // *Curr. Opin. Urol.* — 2005. — Voll5. — P.386-390.
72. Wang Y., Hadley H.R. Management of persistent or recurrent urinary incontinence after placement of artificial urinary sphincter // *J. Urol.*—1991. -Vol.146.-P.1005-1006.
73. Light J.K., Scott F.B. The artificial urinary sphincter in children // *British Journal of Urology.* 1984. – Vol.56. – P. 54-57.
74. Light J.K., Reynolds J.C. Impact of the new cuff design on reliability of the AS800 artificial urinary sphincter // *J. Urol.* 1992. – Vol. 147. — P. 609- 611.
75. Wilson S.K., Delk 2nd JR., Heniy G.D., Siegel A.L. New surgical technique for sphincter urinary control system using upper transverse scrotal incision // *J. Urol.*— 2003. Vol.169. – P.261-264.
76. Wilson S.K., Delk 2nd J.R. Entopic placement of AMS 800 urinaiy control system pressure-regulating balloon // *Urology.* — 2005.—Vol. 65. — P.167-170.
77. Liu JS, Hofer MD, Milose J, Oberlin DT, Flury SC, Morey AF, Gonzalez CM. Male Sling and Artificial Urethral Sphincter for Male Stress Urinary Incontinence Amongst Certifying American Urologists. *Urology.* 2015 Sep 4. pii: S0090-4295(15)00835-3. doi: 10.1016/j.urology.2015.08.023.
78. Ford AA, Ogah JA. Retropubic or transobturator mid-urethral slings for intrinsic sphincter deficiency-related stress urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2015 Jul 29.
79. Bersch U, Göcking K, Pannek J. The artificial urinary sphincter in patients with spinal cord lesion: description of a modified technique and clinical results. *Eur Urol.* 2009 Mar;55(3):687-93. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.046. Epub 2008 Mar 31.

ТҮЙІНДЕМЕ

Н.Г. Кисамеденов (м.ғ.к.), Ж.Т. Такенов (м.ғ.к.)

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

ТӨМЕНГІ НЕСЕП ШЫҒАРУ ЖОЛДАРЫНЫҢ НЕЙРОГЕНДІК ДИСФУНКЦИЯСЫН ЕМДЕУДЕГІ ҚУЫҚТЫҢ ЖАСАНДЫ СФИНКТЕРІНІҢ ИМПЛАНТАЦИЯСЫ

Мақала қуықтың нейрогендік дисфункции хирургиялық емдеу, жасанды несеп сфинктер имплантациялау жалпы зәр нәжіс ұстамауы бар науқастарды емдеу талдау жалпы зәр ұстамды емес көрінеді сипаттайды.

Негізгі сөздер: қуықтың нейрогендік дисфункция, жалпы недержание, жасанды несеп сфинктер имплантациялау.



SUMMARY

N.G. Kisamedenov (Cand.Med.Sci.), Ж.Т. Тақенов (Cand.Med.Sci.)

JSC «National Centre of Neurosurgery» , Astana, Kazakhstan

IMITATIVE CONSTRICTOR OF URINARY BLADDER IMPLANTATION IN TREATMENT OF NEUROGENIC DYSFUNCTION OF THE LOWER URINARY TRACT

The article describes the surgical treatment of neurogenic bladder dysfunction manifested total urinary incontinence, an analysis of treatment of patients with total urinary incontinence by implantation of an artificial urinary sphincter.

Key words: neurogenic bladder dysfunction, total incontinence, implantation of an artificial urinary sphincter.



СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 616.71-006.3.04-089-053

А.Н. Шкарубо¹, С.К. Акишулаков², Д.К. Тельтаев², Т.Т. Керимбаев², Н.А. Рыскельдиев², Р.Ж. Ауэзова²,
А.А. Жайлганов², Х.А.Мустафин², Д.Р. Шадиев², Б.Б. Жетписбаев²

ГУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, г. Москва, Россия¹

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан²

УДАЛЕНИЕ САРКОМЫ С1 – С2 ПОЗВОНКОВ ТРАНСОРАЛЬНЫМ И ЗАДНИМ ДОСТУПАМИ С ОДНОМОМЕНТНЫМ ОКЦИПИТОСПОНДИЛОДЕЗОМ У РЕБЁНКА

Описан редкий клинический случай быстрорастущей саркомы С1-С2 позвонков в условиях нестабильности этого сегмента у 9-летней девочки. Оперативное лечение проведено трансоральным и задним доступами с ламинэктомией С1, С2 позвонков и одномоментным окципитоспондилодезом. Опухоль была удалена субтотально, проведена химиотерапия с практически полным регрессом неврологической симптоматики. Данное хирургическое лечение при опухолях верхнешейных сегментов является малотравматичным и позволяет ускорить процесс реабилитации.

Ключевые слова: трансоральный доступ, окципитоспондилодез, саркома, подвывих С1-С2

Диффузно растущие опухоли, прорастающие кранио-verteбральные и верхнешейные сочленения, сдавливающие и дислоцирующие спинной мозг ранее зачастую признавались неоперабельными [1, 2]. Оперативное лечение таких опухолей сопряжено с большими сложностями в виду значительной глубины доступа, близости нервов бульбарной группы, ликворных пространств, крупных сосудов, особенностей растущего детского позвоночника. Более того, сопутствующая нестабильность кранио-verteбрального перехода вызванная повреждающим действием на позвонки, мышечно-связочный аппарат этой области, как самого патологического процесса, так и проведённой операцией ещё более осложняет ситуацию [1,3-7].

В настоящее время, благодаря развитию различных методик малоинвазивных доступов и специального инструментария, такие операции стали доступными [1, 4, 8-10].

К преимущественным методам хирургического лечения опухолей кранио-verteбрального перехода и верхнешейных позвонков относятся различные модификации трансорального доступа [1, 5, 6, 11, 12, 15]. Оперативное лечение нестабильности этой области – отдельный сложный вопрос, требующий окончательного решения. В мировой практике применяется тактика двухэтапного хирургического лечения: при первой операции – окципитоспондилодез с последующим удалением опухоли, либо удаление опухоли

предшествует фиксации. Сотрудниками ГУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко разработан способ одномоментного окципитоспондилодеза и трансорального удаления патологического процесса основания черепа и/или верхнешейных сегментов позвоночника [3].

В приведённом случае описана нейрохирургическая тактика, позволившая увеличить радикальность удаления саркомы С1-С2 позвонков с одномоментной краниоverteбральной фиксацией и её результаты. Операция проведена совместно с нейрохирургами НЦН (Астана) и является первой такого рода в Казахстане.

Клинический пример

Пациентка, девочка 9 лет, была госпитализирована в НЦН (Астана) 30.07.14. За 3.5 месяца до поступления в клинику появились жалобы на боли в шее и сутулость, которые быстро прогрессировали, присоединилась головная боль, тошнота. С конца мая из-за болей в шее и выраженной слабости в конечностях не могла сидеть и поворачиваться, находилась в вынужденном положении на правом боку, появились проблемы с глотанием. 03.06.2014 г. выполнена КТ шейного отдела позвоночника, где выявлены признаки подвывиха С2 позвонка. 04.06.2014 г. госпитализирована в нейрохирургическое отделение областной детской больницы. 19.06.2014 г. выполнена МРТ с контрастным усилением, где была выявлена опухоль С1-С2 позвонков (Рис. 1).

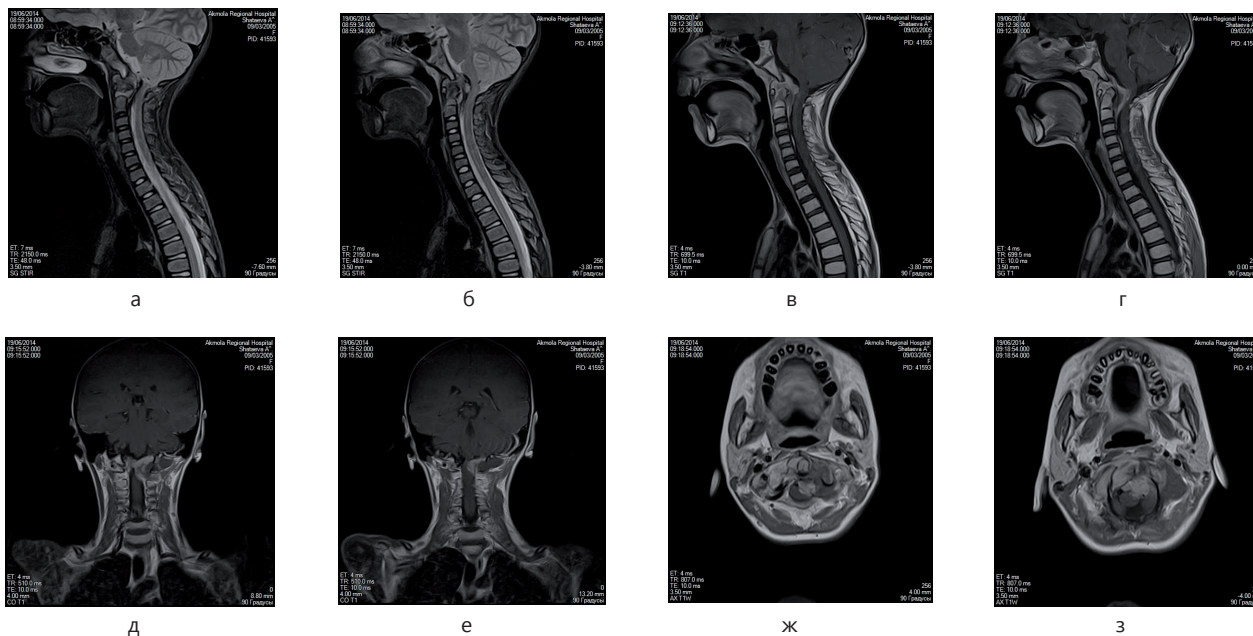


Рисунок 1 – МРТ до операции

а,б – сагитальная проекция T2 режим; в,г – сагитальная проекция T1 режим;
д,е – фронтальная проекция; ж,з – аксиальная проекция.

При неврологическом осмотре выявлены менингеальные знаки, бульбарный синдром, умеренно выраженный спастический тетрапарез до выраженного в проксимальных отделах рук. Клинический диагноз: опухоль C1-C2 позвонков, сдавливающая шейный отдел спинного мозга. Подвывих C1-C2 позвонков. Выраженный болевой синдром. Бульбарный синдром. Умеренный тетрапарез до выраженного в руках.

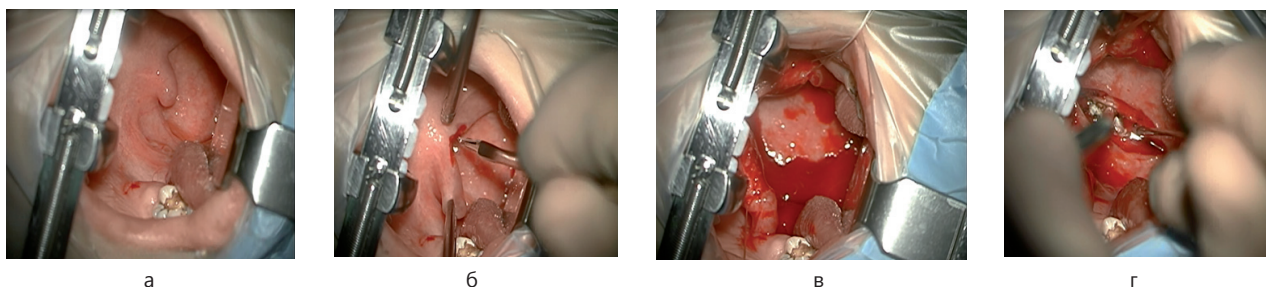
Учитывая особенности расположения опухоли и её быстрый рост, наличие подвывиха C1-C2 позвонков, оперативное лечение решено провести трансоральным и задним доступами с последующим одномоментным окципитоспондилодезом.

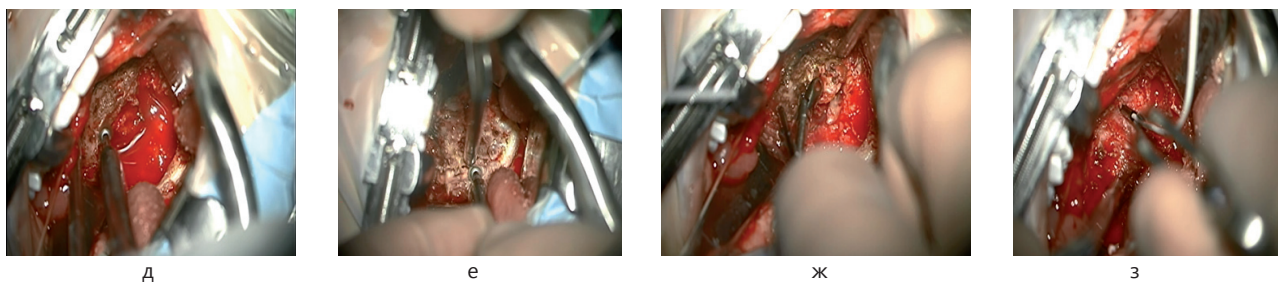
01.08.14 г. проведены операции: 10.40 – 12.30: пункционная дилатационная трахеостомия.

13.15 – 17.15: Трансоральный доступ. Парциальное удаление опухоли C1, C2 позвонков с применением нейронавигационной системы Sono-Wand. Предпринимались многократные попытки УЗ локации левой позвоночной артерии (по данным МРТ левая позвоночная артерия была

резко дислоцирована опухолью и истончена). Левую позвоночную артерию лоцировать не удалось. По данным экспресс – биопсии выявлена рабдомиосаркома. 18.35 – 22.50: Ламинэктомия C1, C2 позвонков. Резекция заднего края большого затылочного отверстия. Окципитоспондилодез системой Synapse (Synthes).

Из опухоли выделена левая позвоночная артерия, микроскопические фрагменты опухоли оставлены на артерии с учетом высокого риска ее повреждения. Каудально опухоль обрастала боковые массы C1 и C2 без их разрушения. Медиально и вентрально опухоль распространялась на переднюю полудужку C1 и тело C2 позвонка. На затылочной кости тремя би-кортикальными винтами фиксирована пластина стабилизирующей системы Synapse (Synthes), на боковые массы C0 наложены две дополнительные одновинтовые пластины. В боковые массы C4 и C5 введены винты системы Synapse (Synthes). Винты скреплены с затылочными пластинами двумя стержнями, стержни скреплены между собой поперечной балкой.





д

е

ж

з

Рисунок 2 – Трансоральный доступ

Парциальное удаление экстрамедуллярной опухоли С1, С2 позвонков

а – установка роторасширителя; б – разрез мягкого неба; в – наложение лигатур и разведение краев;
г – разрез задней стенки глотки; д, е – ламинэтомия С1, С2 позвонков высокооборотистой дрелью;
ж – удаление фрагментов опухоли щипцами «Блэкли»; з – ультразвуковая локация позвоночных артерий

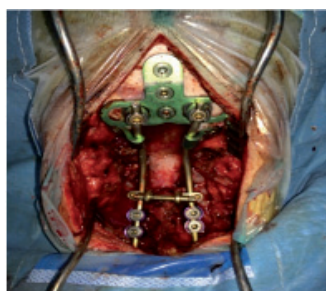
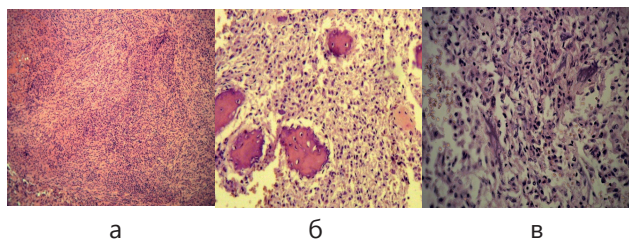


Рисунок 3 – Установка системы Synapse (Synthes)

Гистологическое заключение: остеогенная саркома GIII (см. Рис. 4).



а

б

в

Рисунок 4 – Гистологическая характеристика остеогенной саркомы

Рисунок а – Остеогенная саркома. X 100

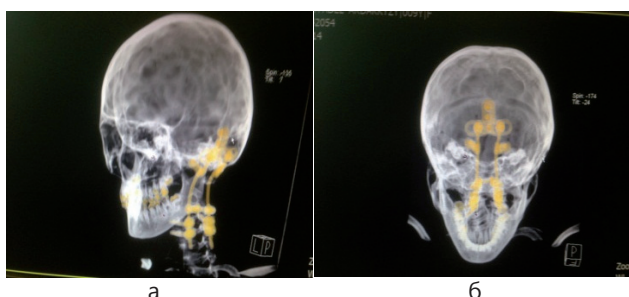
Рисунок б – Опухолевое костеобразование. X 400

Рисунок в – Формирование остеоидных масс. X 400

Окраска гематоксилином и эозином.

В послеоперационном периоде на 3-4 сутки боли исчезли, восстановилось глотание, появилась стойкая тенденция к регрессу неврологической симптоматики.

При КТ-исследовании (на 3-и сутки после операции): субтотальное удаление опухоли, состояние металлоконструкции удовлетворительное.



а

б



В

Г

Рисунок 5 – Послеоперационный КТ – контроль
Состояние металлоконструкции: а – полусагитальная проекция; б – фронтальная проекция.
Послеоперационный КТ – контроль: в – сагитальная проекция; г – фронтальная проекция

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки после операции для проведения химиотерапии в условиях онкологического отделения.

На момент описания этого случая девочка прошла 4 курса химиотерапии и на 38 день после операции ходит без посторонней помощи. Сила в руках и правой ноге восстановилась полностью, в левой ноге 4.5 балла.

Обсуждение

Опухоли атланта-аксиальной локализации редки, особенно саркомы [6, 7]. Так Menezis и соавт. [14] описали 23 клинических случая за 1996-2010 г. с первичными костными опухолями этой локализации, в т.ч. одну саркому.

В ГУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко накоплен достаточно большой опыт проведения операций при патологии данной локализации с использованием разработанной собственной оперативной техники, запатентованного оригинального инструментария и устройств для трансоральных/трансназальных доступов [3]. Наилучшие результаты получены при проведении одномоментных операций со стабилизацией и удалением патологического процесса. Проведено 57 операций (32 мужчины и 25 женщин) в возрасте от 2.5 до 61 года. В том числе: 23 хордомы основания черепа и краниовертебрального перехода (С1-С2),

(1 – дедифференцированная хордома); 1 менингиома ската и C1-C2 сегментов; 3 MTS светлоклеточного рака почки в C1-C2 позвонки; 1 MTS рака молочной железы и гемангиома средней трети ската; 1 MTS рака легкого в C1-C2 сегменты; 2 гистиоцитоза X C1-C2 позвонков; 1 плазмоцитома C2 позвонка; 1 лимфома C2 позвонка; 3 гигантоклеточных опухоли C2 позвонка; 1 остеобластома C2 позвонка; 1 злокачественная гистиоцитома C2 позвонка; 1 воспалительный процесс C0-C1-C2 сегментов; 1 зубовидная кость C2 и ретроспондилолистез тела C2 позвонка; 12 случаев с платибазией, базиллярной импрессией и инвагинацией зубовидного отростка C2 позвонка; 1 киста C2 позвонка и зубовидная кость C2; 4 с трансдентальным переломом – вывихом C2 позвонка. В 61 % случаев было тотальное удаление, в 18% случаев субтотальное удаление, в 21 % случаев частичное удаление [13].

Литературные данные о частоте интра- и послеоперационных осложнений (кровотечения, ликворея, менингит и т.д.) патологических процессов данной локализации в связи с неоднозначностью каждого случая противоречивы [5].

В вышеописанных 57 случаях ликворея была в 5 % после операции, смертность – в 3,6% [13].

Хотя трансоральные операции с одномоментной стабилизацией сложны в исполнении и требуют от хирурга определённого опыта и мастерства, главным их преимуществом является

меньшая травматичность, сокращение времени пребывания пациента в стационаре и, соответственно, меньший процент осложнений с более благоприятным исходом.

В представленном случае быстрый рост саркомы C1-C2 позвонков вызвал компрессию спинного мозга и его корешков, а также нестабильность верхне-шейного отдела позвоночника, что привело к развитию бульбарного синдрома и тетрапареза. Однако, вовремя проведённое удаление опухоли с декомпрессией спинного мозга и окципитоспондилодез вызвали регресс неврологической симптоматики, а проведённое гистологическое исследование позволило назначить адекватную химиотерапию.

Очевидно, что в данной ситуации выбранная тактика является оптимальной, а предложенные новые техники, инструментарий и, несомненно, накопленный опыт позволили избежать осложнений.

Заключение

Описанный случай оперативного лечения одновременно трансоральным и задним доступом с окципитоспондилодезом является первым в Казахстане. Проведение таких операций при диффузно растущих опухолях для больных с патологическим процессом основания черепа и/или C1-C2 позвонков позволяет увеличить радикальность операции и ускорить послеоперационное восстановление пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкарубо А.Н., Гуца А.О. Трансоральное удаление опухолей основания черепа и C1-C2 позвонков и неопухолевых патологических процессов в области краниоцервикального перехода в условиях нестабильности краниовертебрального сочленения. Вопросы нейрохирургии 2010; 2 (56),149-152.

2. Шкарубо А.Н., Коновалов Н.А. Эндоскопическое трансназальное удаление инвагинированного зубовидного отростка C2 позвонка и декомпрессия продолговатого мозга и верхних шейных сегментов спинного мозга. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова 2012.Том IV. Специальный выпуск, 138-139.

3. Патент Российской Федерации на изобретение № 2173959 от 27 сентября 2001 г. Шкарубо А.Н., Казначеев В.М., Фомин Б.В., Пахомов Г.А. Способ хирургического лечения диффузно растущих опухолей основания черепа с нестабильностью краниовертебрального сочленения.

4. Шкарубо А.Н., Гуца А.О., Коновалов Н.А. Хирургическое лечение патологических процессов основания черепа и краниовертебрального перехода в условиях нестабильности краниовертебрального сочленения. Российский

нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова 2012.Том IV. Специальный выпуск, 287-288.

5. P. Sarat Chandra. Controversies in neurosurgery: Irreducible basilar invagination and atlanto-axial dislocation: A trans-oral procedure may be avoided in a majority, but still may be required in some cases. Indian Journal of Neurosurgery 2013;2:234-239.

6. Hua Z, Liang J, Feng W, Miao Y, Fengliang W, Xiaoguang L, Zhongjun L, Gengting D. Chordomas of the upper cervical spine: clinical characteristics and surgical management of a series of 21 patients. Chinese Medical Journal 2014;127 (15);2759 -2764.

7. Menezes A. Clival and craniovertebral junction chordomas. World neurosurgery, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2013.03.050>.

8. Кулешов А.А., Шкарубо А.Н., Швец В.В., Ветрилэ М.С., Маршаков В.В. Лечение больных с травматическими повреждениями и заболеваниями краниовертебральной области. Современные технологии хирургического лечения деформаций и заболеваний позвоночника. Материалы третьего съезда хирургов-вертебрологов России с международным участием. Санкт-Петербург 2012; с.98-99.

9. Filis A, Aghayev K, Doulgeris J, Gonzalez-Blohm S, Vrionis F. Spinal Neoplastic Instability: Biomechan-



ics and Current Management Options. *Cancer Control* 2014, Vol. 21(2).

10. Shkarubo A. N., Konovalov N.A., Andreev D.N. Extracranial surgery (transnasal and transoral) chordomas of the skull base and of the craniovertebral junction. Abstract Book.

10th Asian Congress of Neurological Surgeons. Astana. 2014. OP-004.

11. Шкарубо А.Н., Казначеев В.М., Пахомов Г.А., Бочаров О.В., Буланова Т.В. Трансоральное удаление хордомы основания черепа с предварительным окципитоспондилодезом. *Нейрохирургия* 2002 1, 48-52.

12. Xiang Wang Ж Cun-Yi Fan Ж Zhen-Hua Liu. The single transoral approach for Os odontoidum with irreducible atlantoaxial dislocation. *Eur Spine J* 2010; 19 (Suppl 2):91-95.

13. Shkarubo A. N., Konovalov N.A., Andreev D.N., Zelenkov P.V. Surgical treatment of pathological process of the skull base and C1-C2 segments of the spine accompanied by craniovertebral instability. Abstract Book. 10th Asian Congress of Neurological Surgeons. Astana. 2014. OP-054.

14. Menezes A, Ahm R. Primary atlantoaxial bone tumors in children: management strategies and long-term follow-up. *J Neurosurg Pediatrics* 2014. 13:260-272.

15. Yang X, Wu Z, Xiao J, Teng H, Feng D, Huang W, Chen H, Wang X, Yuan W, Jia L. Sequentially staged resection and 2-column reconstruction for C2 tumors through a combined anterior retropharyngeal-posterior approach: surgical technique and results in 11 patients.

Neurosurgery. 2011;69(2 Suppl Operative): ons184-93; discussion ons193-4.

ТҮЙІНДЕМЕ

А.Н. Шкарубо¹, С.К. Ақшулаков², Д.К. Тельтаев², Т.Т. Керимбаев², Н.А. Рыскельдиев², Р.Ж. Ауэзова², А.А. Жайлганов², Х.А. Мустафин², Д.Р. Шадиев², Б.Б. Жетписбаев²

«Академик Н.Н.Бурденко атындағы нейрохирургия ҒЗИ» ММ, Мәскеу қ., Ресей ¹
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан ²

БІР СӘТТЕ БАЛАДАҒЫ ОКЦИПИТОСПОНДИЛОДЕЗ С1-С2 ОМЫРТҚАЛАРЫНЫҢ ТРАНСОРАЛЬДЫ ЖӘНЕ АРТҚЫ ЕНУІ АРҚЫЛЫ САРКОМАЛАРДЫ АЛЫП ТАСТАУ

9 жастағы қыз баланың тұрақсыз сегмент жағдайындағы С1-С2 омыртқаларының тез өсетін саркомаларының сирек кездесетін клиникалық жағдайы сипатталған. Операциялық араласу трансоральды және С1, С2 ламинэктомиямен артқы енгізу және бір сәтте окципитоспондилодез

арқылы жасалған. Ісік субтотальды алынып тасталған және неврологиялық симптоматикасына толық регрессиясына химиятерапия жүргізілді. Көрсетілген үстіңгі сегментті ісіктер кезіндегі хирургиялық емдеу аз жарақатты және оңалту үрдісін тездетуге мүмкіндік болып табылады.

SUMMARY

A.N. Shkarubo¹, S.K. Akshulakov², D.K. Teltayev², T.T. Kerimbayev², N.A. Ryskeldiyev², R.Zh. Auezova², A.A. Zhailganov², Kh.A. Mustafin², D.R. Shadiyev², B.B. Zhetpisybayev²

«N.N. Burdenko Scientific Research Neurosurgery Institute», Moscow, Russia ¹
JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Kazakhstan ²

SARCOMA ELIMINATION OF C1-C2 VERTEBRAE USING TRANSORAL AND POSTERIOR APPROACHES WITH SINGLE-STEP OCCIPITOSPONDYLODESIS OF AN INFANT

A rare clinical case of fast-growing sarcoma of C1-C2 vertebrae accompanied by craniovertebral instability of this segment of a 9-year-old girl is described. Surgical treatment was performed in one session using transoral and posterior approaches with laminectomy of C1, C2 vertebrae and occipitospandy-

loidesis. The tumor was removed subtotally followed by chemotherapy courses with almost complete regression of neurological symptoms. This surgical method for treating upper cervical segment tumors is less traumatic and allows early rehabilitation.



НаноФарм

Повышая уровень медицины

ТОО «НаноФарм» – является поставщиком современного медицинского оборудования и изделий медицинского назначения на территории Республики Казахстан.

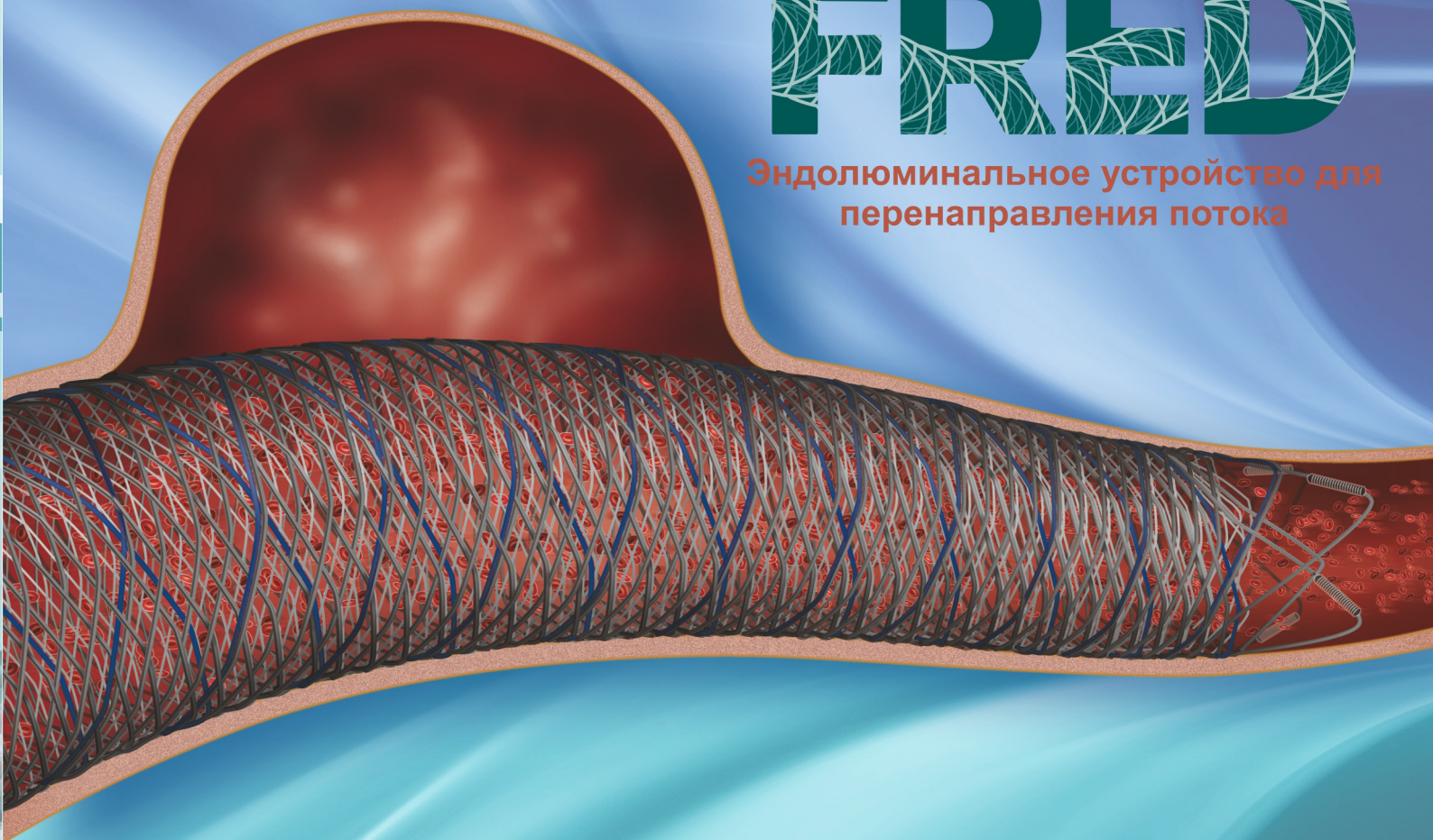


Республика Казахстан, г. Алматы
ул. Джандосова, д. 98, оф. 405
Тел.: +7 (727) 302 61 11, 393 68 34, 393 68 40
Факс: +7 (727) 243 47 95
E-mail: info@nanopharm.kz

WWW.NANOPHARM.KZ

FRED®

Эндолюминальное устройство для
перенаправления потока



- Уникальная комплексная двухслойная самораскрывающаяся конструкция
- Совершенная гибкость с частичной извлекаемостью
- Превосходная визуализация
- Оптимальная стабильность и аппозиция стенки



Медкор

Медицинское оборудование
и расходные материалы

ТОО «Медкор»
050008, Казахстан, Алматы, ул. Сатпаева д. 33, уг. ул. Манаса д. 51
телефон +7(727)3342121 / тел/факс +7(727)3342120
info@medcor.kz
www.medcor.kz



L-лизина эсцинат

Профилактика и лечение отечно-болевого синдрома при:

- ✓ Черепно-мозговых травм
- ✓ Мозговых инсультах

Показания к применению

- посттравматические, интра- и послеоперационные отеки любой локализации: отеки головного и спинного мозга, в том числе с внутривенными кровоизлияниями, повышением внутричерепного давления и явлениями отека-набухания; ликворно-венозные нарушения при хронических нарушениях мозгового кровообращения и вегето-сосудистой дистонии
 - отеки мягких тканей с вовлечением опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся локальными расстройствами их кровоснабжения и болевым синдромом
 - отечно-болевые синдромы позвоночника, туловища, конечностей
 - тяжелые нарушения венозного кровообращения нижних конечностей при остром тромбозе, сопровождающиеся отечно-воспалительным синдромом.
 - противопоказан беременным и кормящим

Способ применения и дозы

Суточная доза препарата для взрослых составляет 5-10 мл.
 5 - 10 мл препарата разводят в 15 - 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций и вводят только внутривенно (внутриартериальное введение не допускается). При состояниях, угрожающих жизни больного (острая черепно-мозговая травма, интра- и послеоперационная отечность головного и спинного мозга с явлениями отека-набухания, обширных отеках вследствие распространенных травм мягких тканей и опорно-двигательного аппара-

- ✓ Ликворно-венозных нарушениях при ХНМК

та), суточную дозу увеличивают до 10 мл дважды в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых – 25 мл. Длительность применения препарата составляет 2 - 8 суток, в зависимости от эффективности терапии.

У детей разовая доза вводится из расчета:

1-5 лет - 0,22 мг L-Лизина эсцината на кг массы тела
 5-10 лет - 0,18 мг L-Лизина эсцината на кг массы тела
 10 лет и старше - 0,15 мг L-Лизина эсцината на кг массы тела.
 Препарат вводят 2 раза в сутки. Продолжительность курса от 2 до 8 дней, в зависимости от состояния больного и эффективности терапии.

Побочные действия

- аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивницы, ангионевротического отека

Противопоказания

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата
 - выраженные нарушения функции почек
 - детский возраст до 1 года

Лекарственные взаимодействия

При лечении L-Лизина эсцинатом возможно назначение других лекарственных средств при соответствующих показаниях (противовоспалительных, анальгетиков, антимикробных). Препарат не следует применять одновременно с аминогликозидами из-за возможности повышения их нефротоксичности. При необходимости одновременного назначения L-Лизина эсцината и антикоагулянтов дозы

- ✓ Травмах конечностей, позвоночника и остеохондрозе.

последних необходимо снижать, (контроль протромбинового индекса). Связывание эсцина с белками плазмы ухудшается при одновременном применении антибиотиков цефалоспоринового ряда, что может повышать концентрацию свободного эсцина в крови с риском развития побочных эффектов последнего.

Особые указания

Не вводить препарат без разведения, как указано в разделе «Способ применения и дозы».

Беременность и период лактации

Данные об опыте применения препарата беременным и в период лактации отсутствуют.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами

Заболевания, при которых применяется препарат, исключает возможность вождения автомобильного транспорта.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 0,1% в ампулах №10

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

PK-ЛС-5№011430 от 25.02.2013

Разрешение № _____ от _____ до _____



ИННОВАЦИОННЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ
В МЕДИЦИНЕ



Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила оформления и последовательности:

- ❖ **Индекс УДК:** Индекс УДК помещают отдельной строкой слева.
- ❖ **Сведения об авторах помещают перед заглавием статьи:**
Имя автора (инициалы и фамилия);
Ученое звание, ученая степень;
Должность или профессию;
Место работы (наименование учреждения или организации, населенного пункта);
Наименование страны (для иностранных авторов).
- ❖ **Заглавие публикуемого материала:** Не допускается включать в заглавие публикуемого материала название раздела, подраздела, цикла, где он публикуется.
- ❖ **Подзаголовочные данные:** Сведения о типе публикуемого материала, в том числе формулировки «Обзор литературы», «Обзор...» в обзорных публикациях, помещают после заглавия публикуемого материала.
- ❖ **Резюме:** Резюме приводят на языке текста публикуемого материала и помещают перед текстом, после заглавия и подзаголовочных данных. Для оригинальных статей резюме должно включать следующие краткие разделы: цель исследования, методы, результаты, заключение. К каждой статье прилагается резюме на казахском, русском и английском языках. Резюме на русском языке (если статья на русском) помещается перед текстом, а на казахском и английском – в конце текста статьи. Соответственно резюме на казахском помещается в начале статьи на казахском, а на русском и английском – в конце текста статьи. Каждое резюме должно содержать ключевые слова (от 3 до 6 слов). Текст Резюме должен быть максимально информативным и отражать, прежде всего, основные результаты вашей работы. Оптимальный объем Резюме – от 2/3 до 1 страницы. Приступая к написанию Резюме, помните, что для большого круга читателей все знакомство с вашей статьей ограничится прочтением ее названия и Резюме. Поэтому относитесь к Резюме как к чрезвычайно важной и ответственной работе. Обращайте особое внимание на квалифицированный перевод резюме на английский язык.
- ❖ **Ключевые слова:** Ключевые слова, помещают отдельной строкой непосредственно после заглавия, перед текстом публикуемого материала.
- ❖ **Текст:** Оригинальная статья должна состоять из введения, характеристики собственного материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения или выводов.
- ❖ **Пристатейные библиографические списки:** В заглавии пристатейного библиографического списка используют название «Список литературы». Список помещают после текста публикуемого материала. Все ссылки в списке последовательно нумеруются и располагаются по порядку упоминания в тексте. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках с номерами в соответствии со списком литературы. Список литературы оформить согласно ГОСТу 7.1–2003.
- ❖ **Оформление:** Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размером 12, через 1,5 интервал. Формат файла –Microsoft Word (расширение *.doc).
- ❖ **Объем статей:** Объем оригинальных статей и лекций, включая таблицы, рисунки, список литературы и резюме не должен превышать 10 стр., обзорных статей – 15 стр. Отдельные сообщения и заметки не должны превышать 5 стр.
- ❖ **Контактная информация:** Статья должна включать информацию об авторах, с которым редколлегия может вести переписку, их телефоны, адреса с почтовым индексом, электронные адреса.
- ❖ **Сокращения в статье:** Статья должна быть тщательно выверена автором. Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускается. Сокращения слов, терминов расшифровываются при первом упоминании в тексте. В резюме могут быть только общепринятые сокращения.
- ❖ **Требования к рисункам:** Все рисунки, используемые в статье, должны быть пронумерованы и подписаны. В тексте должно быть упоминание о каждом рисунке.
Формат файла рисунка – TIFF (расширение *.tif). Программы, в которых выполнен рисунок – CorelDRAW 7, 8 и 9, FreeHand 8 и 9. Режим – bitmap (битовая карта – черно-белое изображение без полутонов). Разрешение – 600 dpi (для черно-белых и штриховых рисунков), не менее 300 dpi (для цветных изображений, фотографий и рисунков с серыми элементами).
- ❖ Направление в редакцию работ, опубликованных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается.
- ❖ Редакция оставляет за собой право не публиковать, не рецензировать и не возвращать авторам статьи, оформленные с нарушением вышеназванных правил. Всю ответственность за приведенные в статьях дозы лекарств, формулы, цифровые показатели несут авторы публикаций. Редакция также оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи и иллюстративный материал. Все статьи рецензируются.

Статьи следует направлять по адресу:

010000, г. Астана, Левый берег реки Ишим, пр-т. Туран 34/1,
Национальный центр нейрохирургии, Редакция журнала
«Нейрохирургия и неврология Казахстана»,
Тел/факс: (7172) 511-600 (12-15), моб. +7 747 777 48 64
e-mail: nsnkkz@gmail.com