

«ҚАЗАҚСТАН НЕЙРОХИРУРГИЯСЫ  
ЖӘНЕ НЕВРОЛОГИЯСЫ» ЖУРНАЛЫ

ЖУРНАЛ «НЕЙРОХИРУРГИЯ  
И НЕВРОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА»

JOURNAL «NEUROSURGERY AND  
NEUROLOGY OF KAZAKHSTAN»

№4 (61), 2020  
Научно-практический журнал  
выходит 4 раза в год  
www.neurojournal.kz

Журнал издается с 2004 года

**Адрес редакции:**

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

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

**Учредитель журнала:**

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

Зак. №10322. Тираж 300 экз.

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

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



The Kazakh Association of Neurosurgeons

**Редакционная коллегия:**

<b>Главный редактор</b>	С.К. Акшулаков
<b>Зам. главного редактора</b>	А.Ж. Доскалиев
<b>Ответственный секретарь</b>	Е.Т. Махамбетов
<b>Технический редактор</b>	Р.М. Казтаева
<b>Члены редколлегии</b>	А.З. Бралов Е.К. Дюсембеков Н.Т. Алдиярова С.Д. Карибай Т.Т. Керимбаев А.З. Нурпеисов Г.И. Оленбай Т.Т. Пазылбеков А.Б. Калиев Н.А. Рыскельдиев А.М. Садыков Ж.Т. Такенов Н.Г. Кисамеденов З.Б. Ахметжанова А.С. Мустафаева Г.С. Ибатова Р.Ж. Ауэзова Б.Д. Джамантаева

**Редакционный совет:**

М.Г. Абдрахманова, М.Ю. Бирючков, 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.Т. Шарман,  
Г.М. Кариев (Узбекистан), А.Д. Кравчук (Россия),  
В.А. Лазарев (Россия), Л.Б. Лихтерман (Россия),  
А.А. Потапов (Россия), А.К. Сариев (Россия),  
В.А. Хачатрян (Россия), Г.Г. Шагинян (Россия),  
В.А. Бывальцев (Россия), В.В. Крылов (Россия)  
М. Aruzzo (США), Y. Kato (Япония), S. Maimon  
(Израиль), K.H. Mauritz (Германия), H.M. Mehdorn  
(Германия), N. Tribolet (Швейцария), V. Zelman (США)



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*К.Б. Ырысов, Г.Т. Мамражапова, У.А. Боржиев, М.Б. Ырысова*

**ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ** ..... 3

*М.Ю. Бирючков, М.З. Уразжанов, А.С. Адилова, З.К. Сулейменов, Б.А. Джубаева*

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ ПРИ ГРЫЖАХ НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ** ..... 11

*М.С. Балгаева, Ш.А. Булекбаева*

**ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕГОРИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ** ..... 16

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Х.А. Мустафин, Д.К. Тельтаев, Н.А. Рыскельдиев, А.Ж. Доскалиев, Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Нуракай, Д.С. Баймуханов, Ж.Н. Амирбек, Н.И. Турсынов*

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ТРАНСНАЗАЛЬНОГО УДАЛЕНИЯ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА**..... 27

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Б.Б. Жетписбаев, А.Ж. Доскалиев, М.П. Солодовников, А.Б. Касымова, Н.И. Турсынов, С.К. Акшулаков*

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ** ..... 42

*А.Ж. Доскалиев, И.К. Мусабеков, М.К. Сатов, Х.А. Мустафин, В.Б. Огай, К.Р. Абуғалиев, Б.Б. Жетписбаев, А.М. Джумабаева, М.Е. Нугуметова, Р.Ж. Ауэзова*

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В НЕЙРОХИРУРГИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**..... 51

*Х.А. Мустафин, А.Т. Майдан*

**ИММУНОТЕРАПИИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ В РК** ..... 60

*Н.А. Рыскельдиев, Б.Б. Жетписбаев, Х.А. Мустафин, Д.К. Тельтаев, А.Ж. Доскалиев, Н.А. Нуракай, Д.Т. Бердибаева, Г.К. Нургазина, А.Н. Амирбек*

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**..... 74

### ИНФОРМАЦИЯ

*С.К. Акшулаков, Е.Т. Махамбетов, Т.Т. Керимбаев, Н.А. Рыскельдиев, Г.И. Оленбай, М.З. Шайдаров, А.З. Бралов, Ж.К. Абилхадиров, К.К. Менлибаева*

**АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**..... 87

### РУБРИКА ПРОФЕССОРА Л.Б. ЛИХТЕРМАНА

*Л.Б. Лихтерман*

**ПОСЛЕДСТВИЯ В МЕДИЦИНЕ**..... 97

**ПОЗДРАВЛЕНИЯ** ..... 101

*Рисунок на обложке взят из статьи «Совершенствование управления медицинской помощи больным с глиобластомами головного мозга», стр. 62*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.831-005.1-07 : 616.8-089

К.Б. Ырысов, Г.Т. Мамражапова, У.А. Боржиев, М.Б. Ырысова

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

### ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

**Цель исследования:** определение оптимальной техники хирургического удаления внутримозговых гематом, обоснование дифференцированных показаний к их применению.

**Материал и методы исследования.** Работа включает в себя результаты анализа данных комплекса клинических, диагностических обследований и лечения больных с геморрагическим инсультом с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями в полушария большого мозга. Группу хирургического лечения составили 59 больных. Открытое удаление внутримозговых гематом произведено 30 больным (17 мужчин и 13 женщин). Вторую группу составили 29 больных, которым было произведено пункционное удаление внутримозговых гематом (19 мужчин и 10 женщин). Третью группу составили больные, у которых проводилось консервативное лечение. В этой группе был 81 больной (мужчин 42, женщин 39).

**Результаты.** В целом среди причин летальности преобладали первичные кровоизлияния, они составили 53,5% среди всех причин летальных исходов (12,9% при открытом удалении, 7,1% при пункционном удалении и 66,0% при консервативном лечении). Второй по значимости причиной летальности были повторные кровоизлияния - 29,5% (при открытом удалении 41,9%, при пункционном удалении 50,0% и при консервативном лечении 16%). При сравнительной оценке причин летального исхода различных способов лечения установлено, что при консервативном лечении преобладали первичные кровоизлияния по сравнению с обоими способами хирургического лечения ( $P < 0,01$ ). В то же время при сравнении открытого и пункционного удаления гематом причины летальных исходов статистически не различались и преобладали повторные кровоизлияния ( $P < 0,01$ ).

**Заключение:** Дифференцированный подход к хирургическому лечению супратенториальных внутримозговых кровоизлияний нетравматической этиологии при отсутствии известных в нейрохирургии противопоказаний предполагает показанным удаление латеральных и смешанных гематом пункционным методом, а лобарных - открытым методом, выполненным путем костнопластической трепанации, обеспечивающей достаточный обзор операционной раны с обязательным герметичным закрытием твердой мозговой оболочки.

**Ключевые слова:** геморрагический инсульт, внутримозговая гематома, диагностика, консервативное и хирургическое лечение, результаты лечения.

**Введение.** Лечение нетравматических внутримозговых кровоизлияний у больных с геморрагическим инсультом в связи с большой их частотой, высокой летальностью и инвалидизацией больных является актуальной медицинской и важной социальной задачей. Среди всех кровоизлияний в мозг наибольшую частоту (до 80%) составляют кровоизлияния супратенториальной локализации [1-7].

Анализ литературных данных показывает, что проблема хирургического лечения нетрав-

матических супратенториальных внутримозговых кровоизлияний не может считаться решенной. Имеется ряд вопросов, представляющих важное научное и практическое значение и требующий своего изучения и решения. Разнообразная техника открытого доступа к внутримозговым гематомам не получила убедительного обоснования в плане обеспечения наименее травматичного и наиболее оптимального подхода к гематомам различной локализации [8-15].

**Материал и методы исследования.** Работа включает в себя результаты анализа данных обследования и лечения больных с геморрагическим инсультом с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями в полушария большого мозга. Группу хирургического лечения составили 59 больных. Открытое удаление внутримозговых гематом произведено 30 больным (17 мужчин

и 13 женщин). Вторую группу составили 29 больных, которым было произведено пункционное удаление внутримозговых гематом (19 мужчин и 10 женщин). Третью группу составили больные, у которых проводилось консервативное лечение. В этой группе был 81 больной (мужчин 42, женщин 39).

Таблица 1

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ

Возраст в годах	всего		мужчины		женщины		соотнош. муж/жен
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20-39	15	10,7	9	11,0	6	10,3	1,5
40-59	29	20,7	18	22,0	11	19,0	1,6
60-79	37	26,4	20	24,4	17	29,3	1,2
80 и старше	59	42,1	35	42,6	24	41,4	1,5
Всего	140	100	82	58,6	58	41,4	1,4

В числе всех наблюдений возрастную группу 20-39 лет составили 10,7% больных, от 40 до 59 лет - 20,7%, от 60 до 79 лет - 26,4%, от 80 лет и старше - 42,1% (табл. 1). В 75 (53,6%) наблюдениях заболевание началось с очаговых симптомов, в 35 (25,0%) - с утраты сознания и в 28 (20,0%) - их сочетания. Основная часть больных (110 - 78,6%) поступила в острейшей стадии (до 3 суток) после начала инсульта (в группе открытого удаления - 21 (70,0%), пункционного удаления - 20 (68,9%) и консервативного лечения - 69 (85,2%).

При неврологическом исследовании вторичный стволовой синдром (ВСС) различной степени выраженности определялся в 49 (60,3%) случаях в группе консервативного лечения, в 23 (76,7%) открытого удаления и в 28 (96,5%) случаях пункционного удаления.

Посредством компьютерных и магнитно-резонансных томограмм определяли локализацию, объем поражения и перифокальных изменений, подсчитывали величину смещения срединных структур (до 2 мм, от 3-6 мм, от 10 мм и более)

головного мозга (ССС), оценивали степень расширения желудочков - гидроцефалии (ГДЦ), деформации ствола мозга (ДСМ) и прорыва крови в желудочки (ПКЖ).

В 46 (32,9%) наблюдениях внутримозговых гематом производили церебральную ангиографию при подозрении на разрыв интракраниальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста без указания на артериальную гипертензию в анамнезе.

Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита, оценки динамики клинических показателей и восстановления использовали балльную шкалу инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и индекс уровня социальной адаптации Бартела.

**Результаты и их обсуждение.** Точная клиническая диагностика стороны и степени поражения головного мозга позволила выбрать рациональную схему параклинического дообследования и адекватный метод лечения.

Таблица 2

### СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ СОГЛАСНО ШКАЛЕ КОМ ГЛАЗГО (P<0,05)

Сумма баллов	ОУ		ПУ		КЛ		Всего	
	абс.	P±m%	абс.	P±m%	абс.	P±m%	абс.	P±m%
3-8	7	23,3±3,8	12	41,4±4,1	22	27,2±3,5	41*	29,3±3,9
9-15	23	76,7±4,3	17	58,6±4,4	59	72,8±4,2	99*	70,7±4,7
Итого	30	21,4±3,6	29	20,7±3,3	81	57,9±4,0	140	100

Примечание: ОУ – открытое удаление; ПУ – пункционное удаление; КЛ – консервативное лечение.

Тяжесть состояния и уровень расстройств сознания оценивали согласно градациям по шкале ком Глазго (табл. 2). При этом 41 (29,3%) больных поступили в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. В группе открытого удаления счет исходного уровня бодрствования у 23 (76,7%) больных составлял от 15 до 9 баллов и у 7 (23,3%) больных - от 8 до 3 баллов. При консервативном лечении кровоизлияний счет исходного уровня бодрствования у 59 (72,8%) больных колебался от 15 до 9 баллов и у 22 (27,2%) - от 8 до 3 баллов. Исходное состояние больных, оперированных методом пункционного удаления, было наиболее тяжелым счет по шкале ком Глазго при поступлении в 17 (58,6%) случаев составлял от 15 до 9 и в 12 (41,4%) - от 8 до 3 баллов ( $p < 0,05$ ).

В группе открытого удаления в 15 (50,0%) наблюдениях обнаружены глубокие латеральные

и смешанные кровоизлияния и в 14 (46,7%) - лобарные. В группе пункционного удаления все гематомы были глубокой латеральной и смешанной локализации. В 71 (87,6%) случае консервативного лечения были выявлены глубокие гематомы латеральной, смешанной и медиальной локализации.

В 11 (36,7%) наблюдениях открытого удаления выявлены гематомы объемом до 60 см<sup>3</sup> (табл. 3), в 9 (30,0%) - от 61 до 80 см<sup>3</sup>, в 6 (20,0%) - от 81-120 см<sup>3</sup> и в 4 (13,3%) - более 121 см<sup>3</sup>. В 10 (34,5%) случаях пункционного удаления гематомы были до 60 см<sup>3</sup>, в 8 (27,6%) - от 61 до 80 см<sup>3</sup>, в 9 (31,0%) - от 81 до 120 см<sup>3</sup> и в 2 (6,9%) - более 121 см<sup>3</sup>. В 59 (72,8%) при консервативном лечении гематомы, были объемом до 60 см<sup>3</sup>, в 8 (9,9%) - от 61 до 80 см<sup>3</sup>, в 6 (7,4%) - от 81 до 120 см<sup>3</sup> и в 8 (9,9%) - более 121 см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**РАЗМЕРЫ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ГЕМАТОМ (P<0,05)**

Объем гематомы	ОУ		ПУ		КЛ		Всего	
	абс.	P±m%	абс.	P±m%	абс.	P±m%	абс.	P±m%
>60 см <sup>3</sup>	11	36,7±2,8	10	34,5±2,6	59	72,8±4,0	80*	57,1±4,2
61-80 см <sup>3</sup>	9	30,0±2,1	8	27,6±2,3	8	9,9±1,6	25*	17,9±1,9
81-120 см <sup>3</sup>	6	20,0±1,9	9	31,0±2,7	6	7,4±1,1	21*	15,0±1,3
>121 см <sup>3</sup>	4	13,3±1,3	2	6,9±0,9	8	9,9±1,6	14*	10,0±0,7
Итого	30	21,4±2,7	29	20,7±2,5	81	57,9±3,8	140	100

Примечание: ОУ – открытое удаление; ПУ – пункционное удаление; КЛ – консервативное лечение.

Выраженное ССС (степени 2-3) выявлены в 23 (76,7%) наблюдениях открытого удаления, в 25

(86,2%) – пункционного удаления и в 46 (56,8%) случаях консервативного лечения (табл. 4).

Таблица 4

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ДАННЫМ КТ/МРТ ДАННЫХ (P<0,05)**

Характер изменений	ОУ		ПУ		КЛ		Всего	
	абс.	P±m%	абс.	P±m%	абс.	P±m%	абс.	P±m%
ССС	23	76,7±4,5	25	86,2±4,4	46	56,8±3,7	94*	67,1±3,8
ГЦД	15	50,0±3,6	26	89,7±3,9	47	58,0±4,9	88*	62,9±4,6
ДСМ	26	86,7±5,0	30	100±0,0	66	81,5±4,1	122*	87,1±5,2
ПКЖ	21	70,0	24	82,8	47	58,0±3,6	92*	65,8±4,5

Примечание: ОУ – открытое удаление; ПУ – пункционное удаление; КЛ – консервативное лечение.

При открытом удалении гематом ДСМ обнаруживалась в 26 (86,7%) случаях, из них в 9 (34,6%) случаях она была III-IV степени. В группе пункционного удаления ДСМ была выявлена во всех наблюдениях, причем чаще, чем в других группах (в 30 - 100,0%) ее выраженность была III-IV степени. ДСМ у больных группы консервативного лечения определялась в 66 (81,5%), из которых в 19 (28,8%)

случаев имела III-IV степени. ПКЖ был выявлен у 21 (70,0%) больных, которые лечились способом открытого удаления гематом, у 24 (82,8%) – пункционного удаления и у 47 (58,0%) - консервативного лечения ( $p < 0,05$ ).

**Субкортикальные гематомы.** Мы проанализировали результаты хирургического лечения 30 (21,4%) больных с субкортикальными гематомами.

Хорошие послеоперационные результаты по шкале исходов Глазго получены у 14 (46,6%) больных, умеренная инвалидизация отмечена у 6 (20,0%), глубокая инвалидизация – у 5 (16,7%). Послеоперационная летальность составила 5 (16,7%) случаев (табл. 5).

Среди больных с гематомами объемом менее 60 см<sup>3</sup> послеоперационная летальность составила 1 (3,3%); 61-80 см<sup>3</sup> - 1 (3,3%); 81-120 см<sup>3</sup> и более 121 см<sup>3</sup> – 3 (10,0%). При объеме ВМГ до 60 см<sup>3</sup> доля хороших и удовлетворительных исходов значительно превышала долю других исходов и составила 24 (80,0%). Доля хороших исходов

при объеме ВМГ более 121 см<sup>3</sup> была минимальной – 4 (13,3%).

Послеоперационная летальность среди пациентов моложе 49 лет составила 1 (3,3%), в возрасте 50-69 лет - 2 (6,7%), старше 70 лет – 2 (6,7%).

**Путаменальные гематомы.** Пункционная аспирация и локальный фибринолиз наиболее распространенный метод удаления путаменальных гематом. В пределах 24-96 ч после начала локального фибринолиза у 14 (73,7%) больных удавалось эвакуировать от 50 до 98% содержимого гематомы.

Таблица 5

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ИСХОДАМ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ГЕМАТОМ (P<0,05)

Типы гематом	всего	исход			летальность	рецидив
		хороший	умерен. инвалид.	глубокая инвалид.		
		абс. (P±m%)	абс. (P±m%)	абс. (P±m%)		
Субкортикальные	30	14 (46,6±3,4)	6 (20,0±1,3)	5 (16,7±1,4)	5* (16,7±1,5)	3* (10,0±0,6)
Путаменальные	19	4 (21,2±1,7)	6 (31,6±2,9)	2 (10,5±1,1)	7* (36,8±2,4)	7* (36,8±3,0)
Таламические	10	1 (10,0±0,6)	1 (10,0±0,6)	2 (20,0±3,2)	6* (60,0±4,2)	0 (0,0±0,0)
Итого	59	19* (32,2±2,7)	13 (22,0±2,0)	9 (15,3±2,2)	18 (30,5±2,6)	10 (16,9±1,3)

Проведен анализ результатов хирургического лечения 19 больных с путаменальными гематомами (табл. 5). Хорошие результаты в ближайшем послеоперационном периоде по шкале исходов Глазго отмечены у 4 (21,2%) больных, умеренная инвалидизация у – 6 (31,6%) и глубокая инвалидизация - у 2 (10,5%).

Послеоперационная летальность составила 7 (36,8%), при этом у 10 (52,6%) из 19 больных на момент выписки из отделения нейрохирургии выявлен регресс неврологического дефицита различной степени.

Пункционную аспирацию и локальный фибринолиз выполнили 13 больным. Хорошие и удовлетворительные результаты зафиксированы у 9 (69,2%) больных, глубокий неврологический дефицит у 2 (15,4%), послеоперационная летальность 2 (15,4%).

**Таламические гематомы.** Необходимость хирургического лечения при ВМГ таламуса обсужда-

ется до настоящего времени. Четко не определены показания к операции в зависимости от объема ВМГ, характера кровоизлияния и наличия ВЖК.

При таламических кровоизлияниях в случае компрессии мозга производили пункционную аспирацию и локальный фибринолиз.

Нами выполнены операции 10 больным с гематомами таламуса (табл. 5). Хороший результат отмечен у 1 (10,0%) больного, умеренная инвалидизация - у 1 (10,0%), глубокая инвалидизация - у 2 (20,0%). Послеоперационная летальность составила 6 (60,0%). Результаты хирургического лечения зависели от наличия и выраженности ВЖК, наличия окклюзии ликворопроводящих путей и сроков выполнения операции.

**Сравнительная оценка открытого и мини-инвазивного (пункционного) методов.** Нами проведено сравнение методов открытого удаления и мини-инвазивного (пункционного) на группе больных с гематомами глубокой локализации



(соответственно 37 и 64 наблюдения) по следующим показателям - динамике объема поражения, тотальности удаления гематом, частоте повторных кровоизлияний и морфологическим изменениям в случаях летального исхода. Динамика объема поражения, оцененная в различные сроки до конца 3-й недели после операции, позволила выявить достоверное возрастание перифокальных изменений на 1-3, 4-7, 15-21 сутки после открытого удаления, что клинически выражалось некоторым снижением уровня бодрствования по шкале ком Глазго у больных в первые 3 суток после операции. Причем нарастание перифокальных изменений выявлено в большинстве повторных исследований при открытом удалении внутримозговых гематом (в 19 из 30), в то время как после мини-инвазивного (пункционного) удаления увеличение объема поражения, после операции было обнаружено только в 5 из 29 контрольных исследований, а в остальных чаще отмечалось уменьшение и редко они соответствовали дооперационным.

Способ открытого удаления при глубоких гематомах не имел преимуществ по сравнению с мини-инвазивным (пункционным) и по показателю тотальности удаления гематом, хотя последний метод не ставит задачей абсолютное («до чистых стенок») удаление гематомы. Так при открытом удалении у 22 больных глубокие гематомы удалены тотально, у 8 - субтотально и у 2 - частично. В то же время при мини-инвазивном (пункционном) - у 25 тотально и у 4 - субтотально.

Для предупреждения повторных кровоизлияний после операции нами предлагается методика баллонизации полости удаленной гематомы. Баллон-катетер представляет собой замкнутую емкость и изготовлен из тонкого силикона, к которому прикреплен двухканальный катетер. Часть катетера, располагающаяся внутри баллона, изготовлена в виде «елочки». Поскольку баллон заполняется физиологическим раствором, то колебания давления внутри черепа передаются на содержимое баллона.

Поэтому кроме гемостатической роли не менее важным назначением баллона является возможность измерения давления в нем, что позволяет

контролировать динамику послеоперационных изменений, своевременно обнаружить осложнения (отек, повторное кровоизлияние) и принять срочные меры для их устранения.

Вспомогательные хирургические мероприятия включают ряд технических приспособлений и приемов, направленных на предупреждение кровотечения во время пункционного удаления гематом, повторных кровоизлияний в послеоперационном периоде при обоих методах хирургического лечения, внутричерепной гипертензии и дислокационных послеоперационных нарушений.

Вакуумный эффект во время пункционного удаления гематом был устранен благодаря применению методики компенсирующего введения физиологического раствора в боковой желудочек интактного полушария мозга в процессе удаления гематомы (Рационализаторское предложение №1/2018 «Способ предупреждения повторных кровоизлияний при нетравматических внутричерепных гематомах»).

Баллонизация полости удаленной гематомы использована нами в 24 случаях (в 13 при открытом удалении и в 11 при мини-инвазивном (пункционном) удалении). У 14 из этих больных операции были произведены в первые сутки и у 10 на 2-3 сутки после инсульта. У 13 больных гематомы были латеральными, у 4 - смешанными и у 7 - лобарными. Ни в одном из этих наблюдений повторных кровоизлияний не было.

Достоверной зависимости результатов лечения от вида вмешательства мы не выявили.

Заключение. Дифференцированный подход к хирургическому лечению супратенториальных внутримозговых кровоизлияний нетравматической этиологии при отсутствии известных в нейрохирургии противопоказаний предполагает показанным удаление латеральных и смешанных гематом пункционным методом, а лобарных - открытым методом, выполненным путем костнопластической трепанации, обеспечивающей достаточный обзор операционной раны с обязательным герметичным закрытием твердой мозговой оболочки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агзамов М.К. Дифференцированная тактика хирургического лечения больных с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями // Вестник экстренной медицины. - 2011. - №1. – С.24.
2. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2019. - №2 (спецвыпуск). – С.8-44.
3. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Жданович Г.С. Нетравматические внутрочерепные кровоизлияния // Здоровье, медицинская экология, наука. - 2015. – 33(61). – С.76.
4. Дзенис Ю.Л. Использование трансильвиевого и паратрансильвиевого доступа при хирургическом вмешательстве по поводу нетравматических внутримозговых гематом полушарий большого мозга (микроанатомическое обоснование и клинические наблюдения) // Украинский нейрохирургический журнал. - 2015. - №2. – С. 32-39.
5. Кариев Г.М., Исаков Б.М., Ташланов Ф.Н. Опыт хирургического лечения нетравматических внутримозговых гематом в условиях экстренной медицинской службы Андижанской области // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2018. - №3(52). – С. 11-15.
6. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Данилов В.А. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом (Клинические рекомендации) // Неврологический журнал. - 2016. - №21(3). – С.146-151.
7. Лепсверидзе Л.Т., Семенов М.С., Гуца А.О. Эндоскопический метод в хирургическом лечении пациентов с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями // Нервные болезни. - 2016. - №4. – С.38.
8. Мустафин М.С., Новикова Л.Б., Акопян А.П. Нейрохирургические аспекты геморрагического инсульта // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2018. - №12(1). – С.19-23.
9. Радьков И.В., Лантух А.В., Костив Е.П. Анализ послеоперационной летальности при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2017. - №1. – С.73-78.
10. Саркулова Ж.Н., Сарбаева А.М., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У. Анестезиологическое пособие при хирургическом лечении геморрагических инсультов // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2019. - №2 (спецвыпуск). – С. 76-88.
11. Шамрай В.Ю. , Махмутова А.М. , Ерубаяева Б.Б. Сравнительный анализ основных факторов риска инсульта // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2019. - №2 (спецвыпуск). – С.85-90.
12. Яриков А.В., Балябин А.В. Анализ причин летальности и прогностически неблагоприятных факторов оперативного лечения геморрагического инсульта // Медиаль. - 2015. - №3 (17). – С. 148.
13. Alkoshia H.M., Zakaria W.K. Outcome of Early versus Delayed Evacuation of Spontaneous Lobar Hematomas in Unconscious Adults // J Neurosci Rural Pract. - 2017 Oct-Dec. - 8(4). – P. 525–534.
14. Babi M.-A., James M.L. Peri-Hemorrhagic Edema and Secondary Hematoma Expansion after Intracerebral Hemorrhage: From Benchwork to Practical Aspects // Front Neurol. – 2017. – 8. – P. 4.
15. Cai Q., Zhang H., Zhao D. Analysis of three surgical treatments for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage // Medicine (Baltimore). - 2017 Oct. - 96(43).

К.Б. Ырысов, Г.Т. Мамражапова, У.А. Боржиев, М.Б. Ырысова

И.К. Ахунбаев атындағы Қырғыз мемлекеттік медицина академиясы, Бішкек қ., Қырғызстан

## ГЕМОМРАГИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУДІҢ НӘТИЖЕЛЕРІН ЕМДЕУ ӘДІСІН ТАҢДАУҒА БАЙЛАНЫСТЫ ТАЛДАУ

**Зерттеудің мақсаты:** интрацеребралды гематомаларды хирургиялық жолмен алып тастаудың оңтайлы техникасын анықтау, оларды қолданудың дифференциалды көрсеткіштерін негіздеу.

**Материалдары және зерттеу әдістері.** Жұмысқа клиникалық, диагностикалық зерттеулердің және ми жартышарында ми ішілік жарақатсыз интрацеребралды қан кетуімен гемомрагиялық инсульт алған науқастарды емдеудің кешенінің деректерін талдау нәтижелері кіреді. Хирургиялық емдеу тобы 59 пациенттен тұрды. Интрацеребралды гематомаларды ашық алып тастау 30 пациентке жасалды (17 ер адам және 13 әйел). Екінші топқа интрацеребралды гематоманы пункция жолымен алып тастаған 29 науқас кірді (19 ер адам және 10 әйел). Үшінші топқа консервативті ем қабылдаған науқастар кірді. Бұл топта 81 науқас болған (42 ер адам, 39 әйел).

**Нәтижелер.** Жалпы, өлім-жітімнің себептері арасында алғашқы қан кетулер басым болды, олар барлық өлім нәтижелерінің 53,5% құрады (12,9% ашық алып тастау, 7,1% пункциялық алып тастау, 66,0% консервативті еммен). Өлім-жітімнің екінші жетекші себебі қайталанған қан кетулер болды - 29,5% (ашық алып тастау - 41,9%, пункциялық алып тастау - 50,0% және консервативті емдеумен - 16%). Әр түрлі емдеу әдістерінің өлім себептерін салыстырмалы түрде бағалау кезінде консервативті емдеу кезіндегі алғашқы қан кетулер хирургиялық емдеудің екі әдісімен салыстырғанда басым болатындығы анықталды ( $P < 0.01$ ). Сонымен қатар, гематоманы ашық және пункциялық алып тастауды салыстыру кезінде өлімнің себептері статистикалық жағынан ерекшеленбеді және қайталама қан кетулер басым болды ( $P < 0.01$ ).

**Қорытынды:** нейрохирургияда белгілі қарсы көрсетілімдер болмаған кезде травматикалық емес этиологиялы супратенториалды интрацеребралды қан кетулерді хирургиялық емдеудің дифференциалды тәсілі бойынша латералды және аралас гематомаларды пункция әдісімен, ал лобарды гематомаларды ашық әдіспен алып тастау көрсетіледі. Бұл ретте ашық әдіс қатты ми қабығын міндетті түрде герметикалық жабумен ота жарасын жеткілікті дәрежеде көруді қамтамасыз ететін остеопластикалық трепанация әдісімен жүргізілуі тиіс.

**Негізгі сөздер:** гемомрагиялық инсульт, ми ішілік гематома, диагностика, консервативті және хирургиялық емдеу, емдеу нәтижелері.

К.В. Yrysov, G.T. Mamrajapova, U.A. Borjiev, M.B. Yrysova

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

## OUTCOME IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE DEPENDING ON THE CHOICE OF TREATMENT METHOD

**Objective of the study:** to determine the optimal technique for surgical removal of intracerebral hematomas, substantiate differentiated indications for their use.

**Material and research methods.** The work includes the results of data analysis of a complex of clinical, diagnostic examinations and treatment of patients with hemorrhagic stroke with non-traumatic intracerebral hemorrhages in the cerebral hemisphere. The surgical treatment group consisted of 59 patients. Open removal of intracerebral hematomas was performed in 30 patients (17 men and 13 women). The second group consisted of 29 patients who underwent puncture removal of intracerebral hematomas (19 men and 10 women). The third group consisted of patients who received conservative treatment. There were 81 patients in this group (42 men, 39 women).

**Results.** In general, primary hemorrhages prevailed among the causes of lethality, they accounted for 53.5% of all causes of lethal outcomes (12.9% with open excision, 7.1% with puncture excision, and 66.0% with conservative treatment). The second most important cause of mortality was repeated hemorrhages -



29.5% (with open excision 41.9%, with puncture excision 50.0% and with conservative treatment 16%). In a comparative assessment of the causes of death of various methods of treatment, it was found that with conservative treatment, primary hemorrhages prevailed in comparison with both methods of surgical treatment ( $P < 0.01$ ). At the same time, when comparing open and puncture removal of hematomas, the causes of lethal outcomes did not differ statistically, and repeated hemorrhages prevailed ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** A differentiated approach to the surgical treatment of supratentorial intracerebral hemorrhages of nontraumatic etiology in the absence of contraindications known in neurosurgery assumes that the removal of lateral and mixed hematomas by the puncture method is shown, and the lobar one - by the open method, performed by osteoplastic trepanation, which provides a sufficient compulsory review of the operating wound with hermetic closure of the dura mater.

**Keywords:** hemorrhagic stroke, intracerebral hematoma, diagnostics, conservative and surgical management, treatment outcome.

УДК 616.71-089

М.Ю. Бирючков, М.З. Уразжанов, А.С. Адилова, З.К. Сулейменов, Б.А. Джубаева

НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан

## ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ ПРИ ГРЫЖАХ НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

**Цель исследования:** Анализ результатов проведенного хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде пациентам с грыжами межпозвоночных дисков на пояснично-крестцовом уровне в контексте оптимизации использования оценочных шкал.

**Методы:** В группе из 170 пациентов, прооперированных в период с января 2019 года по январь 2020 года, были розданы анкеты-опросники и оценочные шкалы: визуально-аналоговая шкала (ВАШ), анкета качества жизни Осверти, субъективная оценочная шкала Макнаб (Macnab), шкала функционально-экономического исхода Проло.

**Результаты:** Исходы оперативного лечения пациентов из заднего доступа позволяют нам достичь значительного эффекта в большинстве случаев, 55,2% пациентов указали на быстрое купирование болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, что расценивается как отличный результат, и в 48 % случаев - с хорошим результатом.

**Заключение:** Для оценки болевого синдрома в дооперационном периоде, по нашему мнению, лучше всего подходит применение визуально-аналоговой шкалы и субъективной оценочной шкалы. Что касается раннего послеоперационного периода, для оценки функционального и экономического исходов, дееспособности и трудоспособности пациентов эффективнее использовать анкету качества жизни Осверти.

**Ключевые слова:** грыжа диска, интерламинарное удаление, оценка боли.

### Введение

Пик обострения пояснично-крестцовой радикулопатии приходится в возрасте 40-60 лет. Среди мужчин поражение пояснично-крестцовых корешков типично в возрасте 40 лет, у лиц женского пола - в 50-60 лет [1]. Формирование пояснично-крестцовой радикулопатии не зависит от пола, массы тела, роста, так же от числа родов у женщин. Радикулопатия возможно имеет генетическую предрасположенность, так как часто встречается у ближайших родственников лиц, которые перенесли оперативное вмешательство по поводу грыжи диска [2]. Корешковые и дискогенные болевые синдромы редко бывают у лиц моложе 20 лет. Однако риск увеличивается на 1,4 каждые 10 лет до достижения 64 лет [3]. Частоту развития радикулопатии повышают определённые виды трудовой деятельности, также работа в неудобном положении, сгибания и повороты туловища, и поднятие рук выше плечевого пояса [4]. В большинстве случаев повреждение и компрессия корешков и спинномозговых нервов происходит

вследствие дегенеративно-дистрофического процесса, а именно формированием грыжи межпозвоночного диска, в дальнейшем выпадение грыжи, сдавление корешка и появление болевого синдрома, дегенеративными изменениями в самих межпозвоночных суставах, также узким позвоночным каналом.

В первой половине XX века G. Schmorl и A. Andrae (1929) предположили наличие связи между поражением корешков спинномозговых нервов и грыжей диска, описав случаи задних протрузий дисков, найденных при аутопсии, но к сожалению, не смогли связать обнаруженные изменения с таким состоянием как «ишиас», а приняли решение, что данная дискогенная патология протекала «асимптомно» [5].

Вышеупомянутую идею позже подтвердили W. Mixter и J. Barr (1934) [5], которые признали компрессию диска грыжей наиболее частой причиной поражения пояснично-крестцовых корешков, а также, что патогенез радикулопатии состоит

из 3 компонентов: воспалительного, иммунологического и компрессионного.

Корешки в пояснично-крестцовом отделе наиболее чувствительны к компрессии из-за относительно легко возникающего сдавления их вен, которое приводит к быстрому формированию отека и интраневрального воспаления [6].

В большинстве случаев грыжи межпозвоночных дисков, которые поражают поясничные и крестцовые корешки, располагаются на уровне LIV-LV (59%) (с компрессией корешка LV). Затем следующий по частоте уровень поражения - LV-SI (30%) (с компрессией корешка SI), реже грыжи на уровне LIII-LIV [7, 8]. Межпозвоночные диски на LIV-LV, LV-SI уровнях, в целях поддержания поясничного лордоза, в сагиттальной плоскости клиновидной формы и утолщаются в передних отделах почти в 2 раза больше по сравнению с задними, что с большей частотой приводит к повреждению кзади лежащих сегментов фиброзного кольца.

Компрессия корешка может происходить в так называемом корешковом канале, или латеральном кармане - области между верхним суставным отростком и заднебоковой поверхностью тела позвонка, также в межпозвоночном отверстии, что напрямую связано с наличием латеральной

грыжи диска, с латеральным стенозом позвоночного канала в результате гипертрофии дугоотростчатых суставов [9].

**Цель:** анализ результатов проведенного хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде пациентам с грыжами межпозвоночных дисков на пояснично-крестцовом уровне в контексте оптимизации использования оценочных шкал.

#### Материалы и методы.

В представленной работе показан анализ хирургического лечения 170 больных с грыжами межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела. Все больные были госпитализированы с корешковым болевым синдромом и находились на стационарном лечении на базе БСМП города Актобе, в отделении нейрохирургии в период с января 2019 года по январь 2020 года. Из них - 86 мужчин (50,6%), женщин - 84 (49,4%). Средний возраст составил - 54,5 г. В плане жалоб ведущими из них были боль в поясничной области, иррадирующая в нижнюю конечность, невозможность длительной ходьбы и пребывание в вертикальном положении, парез стопы выявлен у 13,6 % пациентов, тазовые нарушения - в 5,3 % от всех случаев.

Таблица 1

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ

Возрастная группа	19-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Количество пациентов	21	43	45	42	19
Проценты	12,3%	25,3%	26,5%	24,7%	11,2%

При распределении по возрастным группам наличие грыжи межпозвоночных дисков преобладает в группе от 41 до 50 лет [1].

Встречаемость грыжи межпозвоночных дисков в зависимости от уровня пояснично-крестцового отдела позвоночника можно выделить следующее распределение: L2-L3 - 6 человек (3,5%); L3-L4 - 19 пациентов (11,3%); L4-L5 - 98 пациентов (57,6 %); L5-S1 - 47 человек (27,6%) (табл. 1). Отмечается преобладание поражения уровня L4-L5 у пациентов обоих полов, что составило 57,6 % от общего числа исследуемых, на втором месте уровень поражения L5-S1, а именно выявлено 27,6 % [7, 8].

В зависимости от расположения грыжи диска: латеральная - 16 случаев (9,4%); парамедианная грыжа - 86 (50,6%); медианная - 42 (24,7%); заднебоковая - 17 (10%); фораминальная грыжа - 9 (5,3%) от всех случаев. В структуре парамедианных грыж левостороннее расположение отме-

чается у 54 пациентов, что составило 62,8%, правостороннее соответственно - 32 случая (37,2%).

Всем 170 пациентам проведено хирургическое лечение пояснично-крестцового остеохондроза, в объеме интерламинарного удаления грыжи межпозвоночного диска задним доступом по Caspar. Далее в ранний послеоперационный период, на 12-14 сутки, были розданы опросники: 1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) - для определения субъективного ощущения боли. 2. Анкета качества жизни Осверти - качественная оценка нарушения жизнедеятельности, вследствие дегенеративного поражения позвоночника. 3. Субъективная оценочная шкала Макнаб (Macnab) - для оценки пациентом своего лечения. 4. Шкала функционально-экономического исхода Проло - отражает экономическую составляющую и способность к физической деятельности. 5. Применение болеутоляющих средств.



## Результаты

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) была нами условно разделена следующим образом:

- 0 нет боли;
- 1-2 лёгкая боль;
- 3-6 средняя боль;
- 7-10 сильная боль.

По результатам опроса пациентов с корешковым болевым синдромом в ранний послеоперационный период, который составил 12-14 дней: нет боли - у 32,4% пациентов; лёгкая боль - отмечалась в 48,9% случаев; средняя боль - в процентном соотношении составила у 18,7% опрошенных пациентов.

Таблица 2

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСНИКА ВАШ В ПРОЦЕНТНОМ СООТНОШЕНИИ

ВАШ	0 нет боли	1-2 лёгкая боль	3-6 средняя боль	7-10 сильная боль
Количество пациентов	55	83	32	-
Процентное соотношение	32,4 %	48,9%	18,7%	-

Анкета качества жизни Осверти использовалась в версии 2.1а. Исходом данного опросника являются две группы пациентов, первая группа - 15-35 баллов, вторая - 36-55 баллов соответственно. Первую группу составили 125 пациентов (73,6%), в которой у большей половины, а точнее у 57,4% пациентов боль отсутствовала совсем, а в остальных 42,6% случаев боль по данным опроса оказалась минимальной (табл. 2). Вышеуказанные данные свидетельствуют об успешно проведенных операциях, значительном снижении болевого синдрома и восстановлении трудоспособности пациентов. Вторая же группа, составившая оставшиеся 45 пациентов или 26,4% набрали в результате анкетирования более 35 баллов (табл. 2). Данная группа респондентов испытывает постоянные умеренные боли в спине, вынуждены принимать болеутоляющие препараты, соответ-

ственно испытывают функциональные и экономические трудности, ввиду ограничения трудоспособности.

Шкала функционально-экономического исхода Проло - целевая группа для данного опроса - пациенты, которым была проведена операция на позвоночнике. Данная анкета оценивает экономический и функциональный исходы. В итоге все опрошенные были сгруппированы в следующие группы:

- 9-10 баллов – Отлично - 94 пациента
- 7-8 баллов - хороший результат - 62 пациента
- 5-6 баллов - удовлетворительный результат - 13 пациентов
- Менее 4 баллов - плохой результат - 3 пациента

Таблица 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСНИКА ШКАЛЫ ПРОЛО

Шкала Проло	9-10 баллов	7-8 баллов	5-6 баллов	Менее 4 баллов
Количество пациентов	94	62	13	3
Проценты	55,2%	36,5%	7,6%	1,7%

Больше половины пациентов, а точнее 55,2% полностью восстановились после хирургического лечения, отсутствуют эпизоды болей в спине, абсолютно полностью вернулась возможность к физическому труду (табл. 3). 36,5% оперированных пациентов отметили, что на момент опроса боли отсутствуют, но ранее они испытывали один

и более приступов болевого синдрома или ишиаса. У 7,6% опрошенных уровень болевых ощущений низкий, и они способны выполнять все виды деятельности, но длительная физическая активность ограничена. И только у 3 пациентов, которые составили 1,7%, умеренно выраженный боле-

вой синдром, который ограничивает их трудовую и физическую активность (табл. 3).

### Обсуждение

В представленном анализе показана оценка раннего послеоперационного периода у пациентов, которые перенесли интерламинарное удаление грыжи межпозвонкового диска. Полученные нами результаты показали, что больше половины пациентов указали в анкетах и опросниках о значительном улучшении их состояния после проведенной операции. Анкеты-опросники позволили получить данные о степени тяжести боли, наличии благополучия, о состоянии здоровья пациентов, также возможности ходить, сидеть, спать в послеоперационном периоде без применения болеутоляющих препаратов, указали о значимых изменениях по всем этим показателям, что свидетельствует о снижении болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде у пациентов с межпозвонковыми грыжами диска. Отмечается тенденция к улучшению состояния здоровья и общего самочувствия в раннем послеоперационном периоде, на что указывают данные, полученные при опросе 170 пациентов, о способности ими ходить, сидеть, заниматься трудовой и физической деятельностью и, конечно же, сон. Делая вывод, можно утверждать, что из данных ВАШ, степень тяжести боли была меньше на послеоперационных этапах.

### Результаты

Все пациенты заполняли анкеты в раннем послеоперационном периоде. Опросники охватывали вопросы, которые касаются прежде всего степени тяжести боли (ВАШ), уточнялась переносимость болевого синдрома, общего самочувствия, возможности пациента самостоятельно ходить, стоять и качество сна.

Исходы оперативного лечения пациентов из заднего доступа позволяют нам достичь значительного эффекта в большинстве случаев, 55,2% пациентов указали на быстрое купирование болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, что расценивается как отличный результат, и в 48% случаев с хорошим результатом.

Использование анкет позволяют разнонаправленно оценить послеоперационные исходы. В подходах к применению анкет следует подходить дифференцированно, в зависимости от поставленных задач. Для оценки болевого синдрома в дооперационном периоде, по нашему мнению, лучше всего подходит применение визуально-аналоговой шкалы и субъективной оценочной шкалы. Что касается раннего послеоперационного периода, для оценки функционального и экономического исходов, дееспособности и трудоспособности пациентов эффективнее использовать анкету качества жизни Осверти.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frymoyer J. Lumbar disc disease: epidemiology // Instr Course Lect. – 1992. – 41. – P. 217-23.
2. Matsui H., Kanamori M., Ishihara H. et al. Familial predisposition for lumbar degenerative disc disease // Spine. - 1998. - Vol. 23. - P. 1029-1034.
3. Heliovaara M., Makela M., Knekt P. et al. Determinants of sciatica and low back pain // Spine. - 1991. - Vol. 16. - P. 608-614.
4. Riihimaki H., Tola S., Rideman T. et al. Low back pain and occupation // Spine. - 1989. - Vol. 14. - P. 204-209.
5. Stafford M. A., Peng P., Hill D.A. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management // British Journal of Anaesthesia. - 2007. - Vol. 99 (4). - P. 461-473.
6. Миронов С.П., Ветрилэ С.Т., Крупаткин А.И. и др. Микрогемодиализация нервных корешков и твердой мозговой оболочки до и после дискэктомии при поясничных болях // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2006. - № 3. - С. 57-61.
7. Benzon H.T. Epidural steroid injections for low back pain and lumbosacral radiculopathy // Pain. - 1986. - Vol. 24. - P. 277-295.
8. Malik K., Benzon H. Low back pain in Benzon: Raj's Practical Management of Pain, 4th ed. - Mosby, 2008.
9. Long D. Surgical treatment for back and neck pain /McMahon. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, 2006.

*М.Ю. Бирючков, М.З. Уразжанов, А.С. Адилова, З.К. Сулейменов, Б.А. Джубаева*

*Марат Оспанов атындағы БҚМУ ҚАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан*

## ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІНГІ ЕРТЕ КЕЗЕҢДЕ БЕЛ АЙМАҒЫНДА ГРЫЖА ДЕҢГЕЙІНІҢ ШКАЛАСЫН ОҢТАЙЛАНДЫРУ

**Зерттеудің мақсаты:** Лимбосакральды деңгейдегі диск грыжалары бар пациенттерге операциядан кейінгі ерте кезеңдегі хирургиялық емдеудің нәтижелерін рейтингтік шкалаларды қолдану арқылы оңтайландыру контекстінде талдау.

**Зерттеу әдісі:** 2019 жылдың қаңтар айынан 2020 жылдың қаңтар айына дейінгі аралықта 170 науқасқа төмендегі анкета-сұрастыру, бағалау шкалалары: визуалды-аналогты шкаласы (ВАШ), Освертидің тіршілікті бағалау шкаласы, Макнабтың субъективті бағалау шкаласы, Пролоның функционалды-экономикалық ақырғы шкаласы жүргізілді.

**Зерттеу нәтижелері:** Жалпы зерттеу барысын бағалауда отадан кейінгі ерте кезеңде 55,2% науқаста ауырсыну синдромы бірден басылды. Сонымен қатар орта шамада 3% науқаста хирургиялық емнен кейін ауырсынудың басылмауы, негативті динамика байқалуы болды. Қалған 48% науқаста отадан кейінгі ерте кезеңде қайта қалпына келуі седативті және ауырсынуды басатын дәрілер көмегінсіз жүрді.

**Қорытынды:** Біз жүргізген талдау нәтижелеріне сәйкес отаға дейінгі кезеңде ауырсыну синдромын бағалауда визуалды-аналогты шкаласы (ВАШ) және субъективті бағалау шкаласын қолдану әлдеқайда тиімдірек. Ал отадан кейінгі ерте кезеңде функционалды-экономикалық ақырғы шкаласымен Освертидің тіршілікті бағалау шкаласын қолдану оң нәтиже берді.

**Негізгі сөздер:** диск грыжасы, интерламинарлы алып тастау, ауырсынуды бағалау.

*M.Yu. Biryuchkov, M.Z. Urazzhanov, A.S. Adilova, Z.K. Suleimenov, B.A. Dzhubayeva*

*NJSC WKMU named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan*

## OPTIMIZATION OF RATING SCALES FOR HERNIAS AT THE LUMBAR LEVEL IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

**Objective:** Analysis of the results of surgical treatment in the early postoperative period for patients with herniated discs at the lumbosacral level in the context of optimization using rating scales.

**Methods:** In a group of 170 patients operated on between January 2019 and January 2020, questionnaires and assessment scales were distributed: visual-analog scale (VAS), Oswerti quality of life questionnaire, Macnab subjective assessment scale (Macnab), Prolo functional-economic outcome scale.

**Results:** As a result, 55.2% of patients indicated rapid relief of pain in the early postoperative period. According to our calculations, 3% of patients reported negative dynamics, as well as increased back pain after surgery. A significant proportion of patients (48%) at the early postoperative stage noted recovery of sleep without the use of painkillers and sedatives.

**Conclusion:** In our opinion, the best way to assess pain in the preoperative period is to use a visual-analog scale and a subjective evaluation scale. As for the early postoperative period, it is more effective to use the Oswerti quality of life questionnaire to assess functional and economic outcomes, de - and working capacity of patients.

**Keywords:** hernia, interlaminar removal, pain assessment.

УДК 616.831-009.11-036.86-053.2:615.83

М.С. Балгаева, Ш.А. Булекбаева

Национальный центр детской реабилитации КФ «University Medical Center», г. Нур-Султан, Казахстан

## ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕГОРИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

**Цель исследования:** оценить эффективность комплексной реабилитации с одновременным применением роботизированной кинезиотерапии, ботулинотерапии и ортезирования у детей со спастическими формами церебрального паралича (ЦП) с использованием базового набора Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ).

**Методы.** Проведено открытое контролируемое исследование, в котором приняли участие 227 детей со спастическими формами ЦП. В основной группе (n=117) в составе комплексной реабилитации дополнительно проводились роботизированная кинезиотерапия с помощью комплекса «Локомат» и ботулинотерапия. В контрольной группе (n=110) проводилось реабилитационное лечение общепринятыми методами. Оценка эффективности терапии осуществлялась с применением краткого базового набора МКФ для детей с ЦП.

**Результаты.** В основной группе более результативные статистически значимые изменения были отмечены в функциях, связанных с движением, в категориях мобильности и самообслуживания. У пациентов контрольной группы также были выявлены достоверные улучшения измеряемых показателей в некоторых категориях. Согласно полученным данным, оставшиеся нарушения функционирования в категориях МКФ основной группы были значительно менее выражены, чем в контрольной.

**Вывод.** Анализ полученных данных по категориям МКФ позволил сделать вывод о преобладающей эффективности реабилитационной терапии, проведенной в основной группе.

**Ключевые слова:** церебральный паралич, международная классификация функционирования, ботулинотерапия, реабилитация.

### Введение

Проблема церебрального паралича (ЦП) у детей является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Программы реабилитации детей с ЦП должны учитывать долгосрочную перспективу и способствовать адаптации пациента в социуме, расширяя его функциональную активность. В современных условиях актуальным становится поиск новых методов реабилитации детей с ЦП, основанных на применении высокотехнологичных роботизированных комплексов для обеспечения активного участия пациента в восстановительном процессе и расширения функциональных двигательных возможностей [1, 2].

В целях поиска новых подходов к реабилитации в нашем исследовании была проведена сравнительная оценка эффективности сочетанного

применения ботулинотерапии с роботизированной кинезотерапией и ортезированием у детей со спастическими формами ЦП. В доступной литературе мы не нашли данных по использованию роботизированной ходьбы в сочетании с ботулинотерапией и ортезированием у детей с ЦП.

Для повышения качества реабилитационной диагностики и эффективности реабилитационных мероприятий, специалистам необходима объективная и комплексная оценка функциональных возможностей ребенка с использованием надежных и доступных методов. Международная классификация функционирования, инвалидности и здоровья (МКФ) служит важным и полезным инструментом для описания функциональных способностей и проблем детей и подростков с ЦП [3]. Применение базового набора МКФ в медицинской реабилитации пациентов с ЦП позволяет



корректно отразить реабилитационный диагноз, цель реабилитации и эффективность реабилитационных мероприятий [4, 5].

Цель работы – оценить эффективность комплексной реабилитации с одновременным применением роботизированной кинезиотерапии, ботулинотерапии и ортезирования у детей со спастическими формами ЦП с использованием базового набора МКФ.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 227 детей в возрасте от 4 до 6 лет со спастическими формами ЦП, которые получали комплексную реабилитацию. В основной группе (n=117) в составе комплексной реабилитации дополнительно проводились роботизированная кинезиотерапия с помощью комплекса «Локомат» и внутримышечная инъекция ботулинического токсина типа А. Группу контроля составили 110 детей, которым проводилось реабилитационное лечение общепринятыми методами.

Средний возраст обследуемых детей в основной группе составил  $4,84 \pm 0,59$  лет, в контрольной группе –  $4,80 \pm 0,68$  лет. В обеих исследуемых группах большинство составили мальчики (58,1% в основной группе, 56,4% в контрольной группе), что соответствует эпидемиологическим данным о преобладании среди страдающих ЦП детей, лиц мужского пола [6, 7]. Значимых различий по возрастной характеристике и половому признаку между изучаемыми группами не отмечалось.

Согласно системе классификации больших моторных функций GMFCS в основной группе 57,3% детей имели II уровень развития, 42,7% - III уровень развития, в контрольной группе 52,7% и 47,3% соответственно.

Обследование клиничко-функционального статуса осуществлялось с применением краткого базового набора МКФ для детей с ЦП от 0 до 6 лет, который включает девять категорий функций организма (b), одну категорию структур организма (s), одиннадцать – активности и участия (d) и десять – факторов окружающей среды (e) [8]. Оценку эффективности реабилитации проводили путем сравнения функциональных профилей пациентов до и после курса реабилитации.

С целью повышения доступности МКФ для специалистов, принимающих участие в мультидисциплинарной реабилитации пациентов с ЦП в ходе работы нами была разработана и апробирована методика кодирования специализированных категорий краткого базового набора МКФ для детей с последствиями ЦП с применением комплекса доступных инструментов оценки. Кодирование выявленных нарушений в категориях МКФ проводилось с использованием стандартизированных шкал и тестов, а также опросников. В таблице 1 представлен перечень клинических инструментов, применяемых для кодирования каждой специализированной категории МКФ из базового набора для детей с ЦП до 6 лет. После всесторонней клинической оценки для каждой категории МКФ присвоены определители, которые описывают степень нарушения или ограничения. Все компоненты измерялись с помощью единой шкалы: 0 – нет проблем (0-4%); 1 – легкие проблемы (5-24%); 2 – умеренные проблемы (25-49%); 3 – тяжелые проблемы (50-95%); 4 – абсолютные проблемы (96-100%). Широкий диапазон процентных значений предназначен для тех случаев, когда для количественных измерений степени нарушений, ограничений или барьеров окружающей среды/факторов облегчения применяются градуированные методики оценки [3].

Таблица 1

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КОДИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ КАТЕГОРИЙ МКФ ИЗ БАЗОВОГО НАБОРА ДЛЯ ДЕТЕЙ С ЦП (ДО 6 ЛЕТ)

Код МКФ	Дескриптор	Инструменты оценки
<b>Функции организма</b>		
<b>b117</b>	Интеллектуальные функции	Клиничко-нейропсихологическое обследование; тест на запоминание слов
<b>b134</b>	Функции сна	Опросник детского сна (Pediatric Sleep Questionnaire - PSQ)

<b>b167</b>	Умственные функции речи	Клинико-нейропсихологическое обследование (восприятия устной и письменной речи, выражение посредством языка)
<b>b210</b>	Функции зрения	Клинико-неврологическое и офтальмологическое обследование (острота зрения с 2 лет, до 1 года реакция на свет и слежение за объектами)
<b>b230</b>	Функции слуха	Клинический осмотр ЛОР-врача; аудиометрия
<b>b280</b>	Ощущение боли	Клинический осмотр, наблюдение; визуально-аналоговая шкала (ВАШ); вербальная рейтинговая шкала (ВРШ)
<b>b710</b>	Функции подвижности сустава	Клинический осмотр; гониометрия
<b>b735</b>	Функции мышечного тонуса	Клинико-неврологическое обследование; Модифицированная шкала Ashworth
<b>b760</b>	Контроль произвольных двигательных функций	Клинико-неврологическое обследование; оценка локомоторной функции, кинестезии; GMFM-88
<b>Структуры организма</b>		
<b>s110</b>	Структура головного мозга	Нейровизуализация: нейросонография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография головного мозга
<b>Активность и участие</b>		
<b>d133</b>	Овладение языком	Наблюдение; беседа с ребенком (использование рисунков, картин)
<b>d155</b>	Приобретение практических навыков	Наблюдение за выполнением заданий после предварительного этапа обучения (например, использование столовых приборов)
<b>4153</b>	Нахождение в положении сидя	Наблюдение: может ли ребенок сидеть в одном положении в течение 2 минут (стул без подлокотников); GMFM-88 (раздел B)
<b>4154</b>	Нахождение в положении стоя	Наблюдение: может ли ребенок стоять в одном положении в течение 2 минут; шкала больших моторных функций GMFM-88 (раздел D)
<b>d440</b>	Использование точных движений кисти	Шкала функционирования верхних конечностей MACS
<b>d450</b>	Ходьба	Система классификации больших моторных функций GMFCS; шкала больших моторных функций GMFM-88 (раздел E)
<b>d460</b>	Передвижение в различных местах	Интервью: Как ребенок передвигается в пределах жилища и вне помещения? Классификационная шкала передвижения (Functional Ambulation Classification - FAC)
<b>d530</b>	Физиологические отправления	Наблюдение; модифицированная шкала самообслуживания Бартела
<b>d550</b>	Прием пищи	Наблюдение; модифицированная шкала самообслуживания Бартела



<b>d710</b>	Базисные межличностные взаимодействия	Интервью: Есть ли у ребенка трудности при взаимодействии со сверстниками, друзьями, педагогами, медицинскими работниками?
<b>d760</b>	Семейные отношения	Интервью: С кем живет ребенок? Какие отношения с ребенком членов семьи?
<b>d880</b>	Участие в играх	Метод наблюдения за игровой деятельностью ребенка
<b>Факторы окружающей среды</b>		
<b>e115</b>	Изделия и технологии для личного повседневного использования	Интервью: Какие оборудования или изделия, используемые в повседневной жизни, облегчают жизнь ребенка или препятствуют его функционированию?
<b>e120</b>	Изделия и технологии для персонального передвижения и перевозки внутри и вне помещений	Интервью: Ребенок нуждается во вспомогательных средствах передвижения? Насколько средство передвижения помогает или препятствует ребенку?
<b>e125</b>	Средства и технологии коммуникации	Интервью: Насколько средства коммуникации облегчают жизнь ребенка или препятствуют его функционированию?
<b>e150</b>	Дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства зданий для общественного пользования	Интервью: Нуждается ли ребенок в помощи при передвижении в общественных местах? Присутствуют ли необходимые приспособления (например, пандус, лифт) в медицинских центрах и реабилитационных учреждениях, которые посещает ребенок?
<b>e310</b>	Семья и ближайшие родственники	Интервью: Получает ли ребенок физическую или эмоциональную поддержку от родителей, братьев и сестер? Как это влияет на его функционирование?
<b>e320</b>	Друзья	Интервью: Взаимодействует ли ребенок с другими детьми? Хорошо ли эти дети относятся к ребенку?
<b>e355</b>	Профессиональные медицинские работники	Интервью: Получает ли ребенок физическую или эмоциональную поддержку от медицинских работников? Как это влияет на его функционирование?
<b>e410</b>	Индивидуальные установки семьи и ближайших родственников	Интервью: Мнение родителей и близких родственников относительно ребенка, которое влияет на его функционирование
<b>e460</b>	Общественные установки	Интервью: Страдает ли ребенок от дискриминации?
<b>e580</b>	Службы, административные системы и политика здравоохранения	Интервью: Получает ли ребенок реабилитацию? Проходил ли ребенок необходимые обследования? Как это влияет на его функционирование?

Функции организма кодировались одним определителем, отражающим степень наруше-

ния. Активность и участие по рекомендациям ВОЗ кодируются двумя определителями: определите-

лем реализации и определителем потенциальной способности. В нашей работе был использован определитель реализации в соответствии с вышеуказанной шкалой. Структуры организма кодировались одним определителем, отражающим степень или величину нарушения. Факторы среды кодировались одним определителем, указывающим на степень влияния, который оказывает исследуемый фактор в виде барьера или облегчающего фактора.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21 для Windows.

### Результаты

В таблице 2 показано распределение частоты и степени выраженности проблем функционирования в категориях базового набора МКФ у всех обследованных детей до начала курса реабилитации.

Таблица 2

### ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОМЕНОВ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ С ЦП НА ОСНОВЕ БАЗОВОГО НАБОРА МКФ

Категория МКФ	Определители МКФ, %						ОГ (n=117)	КГ (n=110)	p - значение
	0	1	2	3	4	8	M±SD		
<b>b117</b>	24,2	43,2	26,0	6,2	0,4	0,0	1,14±0,91	1,16±0,84	0,875
<b>b134</b>	81,1	17,6	1,3	0,0	0,0	0,0	0,21±0,47	0,19±0,39	0,694
<b>b167</b>	21,6	42,3	32,2	3,5	0,4	0,0	1,21±0,86	1,16±0,79	0,650
<b>b210</b>	74,0	22,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,28±0,54	0,32±0,54	0,615
<b>b230</b>	96,0	3,1	0,9	0,0	0,0	0,0	0,05±0,26	0,04±0,25	0,863
<b>b280</b>	63,0	29,1	7,9	0,0	0,0	0,0	0,44±0,63	0,45±0,64	0,906
<b>b710</b>	0,0	35,2	53,7	11,0	0,0	0,0	1,72±0,65	1,80±0,62	0,332
<b>b735</b>	0,0	4,0	32,6	49,3	14,1	0,0	2,76±0,76	2,70±0,74	0,487
<b>b760</b>	0,0	51,1	42,7	6,2	0,0	0,0	1,54±0,61	1,56±0,61	0,757
<b>s110</b>	10,6	23,3	31,7	0,0	0,0	34,4	1,31±0,75	1,36±0,77	0,695
<b>d133</b>	0,0	25,6	48,9	22,5	3,1	0,0	2,08±0,81	1,97±0,73	0,276
<b>d155</b>	13,7	43,6	36,6	5,7	0,4	0,0	1,37±0,85	1,34±0,76	0,837
<b>d4153</b>	9,2	43,6	44,1	3,1	0,0	0,0	1,42±0,72	1,39±0,68	0,696
<b>d4154</b>	0,4	26,0	48,9	21,1	3,5	0,0	2,01±0,78	2,02±0,81	0,928
<b>d440</b>	5,3	54,2	35,2	5,3	0,0	0,0	1,39±0,65	1,42±0,70	0,781
<b>d450</b>	0,0	55,1	44,9	0,0	0,0	0,0	1,43±0,49	1,47±0,50	0,494
<b>d460</b>	0,0	31,7	38,8	29,5	0,0	0,0	1,97±0,78	1,98±0,79	0,943
<b>d530</b>	4,8	53,3	35,7	6,2	0,0	0,0	1,42±0,68	1,44±0,68	0,770
<b>d550</b>	9,3	31,7	51,1	7,9	0,0	0,0	1,58±0,78	1,57±0,76	0,934
<b>d710</b>	21,6	48,5	24,7	5,3	0,0	0,0	1,17±0,84	1,10±0,78	0,512
<b>d760</b>	72,2	27,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,29±0,46	0,27±0,44	0,652
<b>d880</b>	8,8	48,5	35,7	7,0	0,0	0,0	1,41±0,74	1,40±0,76	0,991

*Примечание. 0 – нет проблем; 1 – легкие проблемы; 2 – умеренные проблемы; 3 – тяжелые проблемы; 4 – абсолютные проблемы; 8 – не определено; ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа*

Как видно из данных таблицы 2, наиболее выраженные нарушения отмечались в функциях,

связанных с движением, при этом в категории функции мышечного тонуса (b735) более поло-



вины детей (63,4%) имели тяжелые и абсолютные нарушения. В категории функции подвижности сустава (b710) тяжелые нарушения наблюдались у 11,0% детей, умеренные нарушения - у 53,7%. В категории контроля произвольных двигательных функций (b760) у большинства детей наблюдались легкие нарушения (51,1%). Абсолютные нарушения также наблюдались в категориях b117 (интеллектуальные функции) и b167 (умственные функции речи).

Наименьшая степень нарушения функционирования наблюдалась в категории b230 (функции слуха), где 96,0% детей продемонстрировали отсутствие проблем. Также менее выраженные проблемы отмечены в категориях b134 (функции сна), b210 (функции зрения) и b280 (болевые ощущения).

В категории структуры головного мозга (s110) выявленные патологические изменения в 31,7% случаев были расценены как умеренные нарушения и в 23,3% - как легкие нарушения. У 34,4% детей не удалось установить наличие структурных изменений со стороны головного мозга из-за отсутствия данных нейровизуализационных исследований.

Анализ категорий активности и участия показал, что обследуемые дети в основном испытывали легкие и умеренные ограничения в осуществлении деятельности. Более затронутыми оказались категории мобильности и категории, связанные с обучением и применением знаний. При оценке общей моторной активности выявлены абсолютные затруднения в поддержании вертикального положения тела (d4154) у 3,5% обследованных детей, тяжелые затруднения - у 21,1%, умеренные ограничения - у 48,9%. В категории ходьбы у 55,1% детей отмечены легкие затруднения, у 44,9% - умеренные затруднения. В категории передвижения в различных местах (d460) легкие затруднения выявлены у 31,7%, умеренные затруднения - у 38,8%, а тяжелые ограничения - у 29,5%. Оценка точных движений кисти

(d440) выявила у 54,2% детей легкие затруднения мануальных навыков, у 35,2% - умеренные затруднения, у 5,3% тяжелые затруднения.

В категории овладения языком (d133) ограничения выявлены у всех обследованных, при этом преобладали умеренные затруднения (48,9%). В приобретении практических навыков (d155) абсолютные затруднения испытывали 0,4% детей, тогда как 13,7% продемонстрировали способность к выполнению заданий без затруднений. В категориях самообслуживания у большинства детей наблюдались легкие или умеренные ограничения.

В категории семейных отношений (d760) легкие трудности во взаимодействии отмечены у 27,8% обследованных. В категории базисных межличностных взаимодействий (d710) у большинства детей (48,5%) выявлены легкие затруднения.

Сравнительный анализ средних показателей каждой категории базового набора МКФ для детей с ЦП не выявил достоверных различий между сравниваемыми группами по выраженности ограничения.

На рисунке 1 представлена частота факторов окружающей среды по степени влияния на уровень функционирования и ограничение жизнедеятельности у всех обследованных детей. Проанализированные контекстуальные факторы в большинстве случаев выступили в роли фасилитатора. В 95,2% случаев семья (e310) выступила в роли облегчающего фактора, что является одним из немаловажных факторов в процессе реабилитации. Установки семьи и ближайших родственников (e410) также в 87,2% случаев были отмечены как облегчающий фактор.

Продукты и технологии для личного повседневного пользования (e115) в 63,9% случаев отмечены как облегчающий фактор. Изделия и технологии для личного передвижения и перевозки (e120) в 50,2% случаев оценены как фасилитатор, 26,4% случаев были не применимы. Средства и технологии коммуникации (e125) в 81,1% случаев расценены как облегчающий фактор.

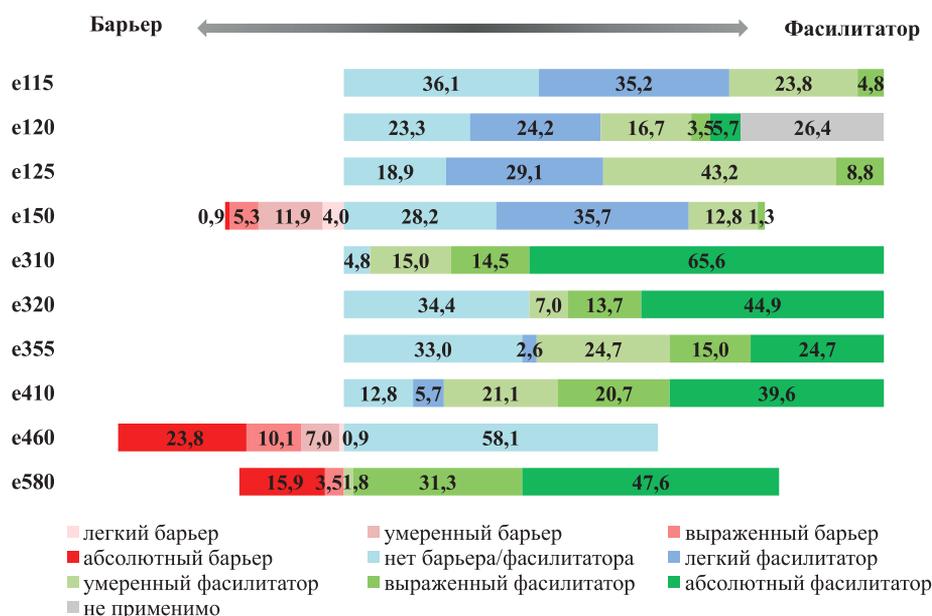


Рисунок 1 – Распределение факторов окружающей среды по степени влияния на функционирование у детей с ЦП

Препятствующую роль категории e150 (дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства зданий для общественного пользования) отметили в 22,0% случаев, что вызвано отсутствием необходимых приспособлений в общественных местах для беспрепятственного передвижения детей с ЦП. В категории e580 80,6% опрошенных считают, что оказываемая медицинская помощь способствует улучшению состояния здоровья их детей. Единственным полным препятствием была категория общественные установки (d460), где 41,9% родителей считают, что их дети подвергаются общественному осуждению в разной степени.

Повторная оценка показателей функционирования и ограничений жизнедеятельности проводилась у всех пациентов к концу курса реабилитации. Динамика показателей категорий функции организма приведены в таблице 3. Согласно по-

лученным данным, в основной группе все изменения, кроме показателя категории умственных функций были достоверными. Наиболее значимые изменения были отмечены в функциях, связанных с движением. Мышечный тонус улучшился на 0,75 балла ( $p < 0,0001$ ), объем движений в суставах на 0,27 баллов ( $p < 0,0001$ ), контроль произвольных движений на 0,24 балла ( $p < 0,0001$ ). Также наблюдались улучшение функции сна, речевых функций, уменьшение выраженности болевых ощущений.

У пациентов контрольной группы достоверные улучшения измеряемых показателей выявлены в следующих категориях: болевые ощущения ( $p = 0,045$ ), мышечный тонус ( $p = 0,004$ ), объем движений в суставах ( $p = 0,045$ ). В остальных категориях функций организма динамика была несущественной.

Таблица 3

### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАТЕГОРИЙ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ ПОСЛЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Категория МКФ	Определитель МКФ, $M \pm SD$					
	Основная группа (n=117)			Контрольная группа (n=110)		
	до	после	p - значение	до	после	p - значение
b117	1,14±0,91	1,12±0,86	0,083	1,16±0,84	1,14±0,82	0,158
b134	0,21±0,47	0,17±0,38	0,025	0,19±0,39	0,18±0,39	0,320



b167	1,21±0,86	1,08±0,72	0,000	1,16±0,79	1,14±0,78	0,158
b210	0,28±0,54	0,28±0,54	-	0,32±0,54	0,32±0,54	-
b230	0,05±0,26	0,05±0,26	-	0,04±0,25	0,04±0,25	-
b280	0,44±0,63	0,36±0,52	0,001	0,45±0,64	0,41±0,58	0,045
b710	1,72±0,65	1,44±0,53	0,000	1,80±0,62	1,76±0,59	0,045
b735	2,76±0,76	2,02±0,51	0,000	2,70±0,74	2,62±0,67	0,004
b760	1,54±0,61	1,30±0,61	0,000	1,56±0,61	1,53±0,60	0,083

Динамика показателей выраженности категорий активности и участия представлена в таблице 4. Согласно представленным данным, оставшиеся ограничения деятельности в категориях МКФ основной группы были значительно менее выражены, чем в контрольной. В основной группе отмечены улучшения показателей ходьбы ( $p=0,008$ ), передвижения в различных местах ( $p<0,0001$ ), поддержания тела в вертикальном положении ( $p=0,002$ ), нахождения в положении сидя ( $p=0,0001$ ). Мелкая

моторика рук улучшилась на 0,04 балла ( $p=0,025$ ). В контрольной группе существенные изменения отмечались в категориях речевой деятельности ( $p=0,025$ ) и приобретения практических навыков ( $p=0,014$ ), а также в поддержании вертикального положения тела ( $p=0,025$ ) и пребывании в положении сидя ( $p=0,001$ ). В остальных категориях сдвиги показателей в сторону снижения были статистически незначимы.

Таблица 4

#### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАТЕГОРИЙ АКТИВНОСТИ И УЧАСТИЯ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ ПОСЛЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Категория МКФ	Определитель МКФ, M±SD					
	Основная группа (n=117)			Контрольная группа (n=110)		
	до	после	p - значение	до	после	p - значение
d133	2,08±0,81	2,05±0,77	0,045	1,97±0,73	1,92±0,71	0,025
d155	1,37±0,85	1,32±0,77	0,025	1,34±0,76	1,29±0,70	0,014
d4153	1,42±0,72	1,14±0,64	0,0001	1,39±0,68	1,29±0,64	0,001
d4154	2,01±0,78	1,93±0,69	0,002	2,02±0,81	1,97±0,79	0,025
d440	1,39±0,65	1,35±0,66	0,025	1,42±0,70	1,39±0,66	0,084
d450	1,43±0,49	1,37±0,50	0,008	1,47±0,50	1,45±0,50	0,158
d460	1,97±0,78	1,87±0,74	0,000	1,98±0,79	1,96±0,78	0,158
d530	1,42±0,68	1,33±0,59	0,001	1,44±0,68	1,42±0,67	0,158
d550	1,58±0,78	1,47±0,73	0,000	1,57±0,76	1,54±0,72	0,083
d710	1,17±0,84	1,13±0,77	0,025	1,10±0,78	1,08±0,74	0,158
d760	0,29±0,46	0,27±0,45	0,158	0,27±0,44	0,25±0,44	0,320
d880	1,41±0,74	1,38±0,70	0,083	1,40±0,76	1,38±0,73	0,083

#### Обсуждение

Клинические проявления ЦП многообразны и тяжесть состояния определяется не только характером двигательных, сенсорных, когнитивных нарушений, но и другими сопутствующими расстройствами. Из-за сложной клинической картины пациентам с ЦП и их семьям требуется скоординированная поддержка со стороны здравоохранения,

образования и социальных служб, что сопряжено серьезными экономическими затратами [9]. При правильной адаптации и модификации окружающей среды с учетом их функциональных способностей, пациенты с ЦП могут вести полноценную повседневную деятельность и участвовать в жизни общества [10]. Биопсихосоциальный подход к реабилитации ЦП, основанный на кон-

цепции МКФ, расширяет сферу воздействия реабилитационных вмешательств, так как охватывает разные аспекты функционирования и ограничения жизнедеятельности.

Для практического применения используются сокращенные варианты МКФ, разработанные для конкретных нозологий и включающие в себя наиболее информативные категории классификации для описания функционирования человека с данным заболеванием. На сегодняшний день существуют пять базовых наборов МКФ для детей и подростков с ЦП: комплексный и краткий (общий) базовые наборы, охватывающие возраст от 0 до 18 лет, и три возрастных базовых наборов, собирающие соответствующую функциональную информацию о развитии ребенка. Следует отметить, что базовые наборы МКФ для детей и подростков с ЦП являются динамическими, и ожидается, что после их широкого внедрения и применения содержание будет пересмотрено [10]. Важным моментом использования базовых наборов МКФ является выбор соответствующих оценочных инструментов для кодирования каждой специализированной категории. Для всестороннего и комплексного описания функционального профиля ребенка с ЦП требуется комбинация различных средств [11].

Предложенная нами методика кодирования специализированных категорий базового набо-

ра МКФ для детей с ЦП основана на использовании стандартизированных шкал и тестов, а также опросников. Для оценки влияния факторов среды на функционирование ребенка использовался метод беседы с родителями и/или ребенком. Применение предложенной методики для оценки исходной клинической характеристики обследуемых и эффективности реабилитации позволило оценить не только нарушение функций и структур организма, но оценить уровень активности и участия пациентов, влияние факторов среды на их функционирование.

### Выводы

1. Анализ полученных данных по категориям МКФ у пациентов основной группы позволил сделать вывод о преобладающей эффективности реабилитационной терапии, проведенной в основной группе. Полученные результаты свидетельствуют о более существенной динамике показателей мобильности, самообслуживания, и функций, связанных с движением при применении комплексной реабилитации с сочетанием ботулинотерапии, роботизированной кинезотерапии и ортезирования.

2. Применение методики кодирования категорий базового набора МКФ для оценки эффективности комплексной реабилитации у детей с ЦП показало ее информативность, и позволило объективно оценить динамику показателей здоровья в разных категориях.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trabacca A., Vespino T., Di Liddo A., Russo L. Multidisciplinary rehabilitation for patients with cerebral palsy: improving long-term care // J Multidiscip Healthc. – 2016. – Т. 9. – С. 455-462.
2. Bulekbayeva S., Daribayev Z., Ospanova S., Vento S. Cerebral palsy: a multidisciplinary, integrated approach is essential // Lancet Glob Health. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. e401.
3. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO. – Geneva: World Health Organization, 2001. WHO.
4. Шошмин А.В., Пономаренко Г.Н., Бесстрашнова Я.К., Черкашина И.В. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации: методология, практика, результаты // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, № 6. – С. 12-20.
5. Дарибаев Ж.Р. Клинико-функциональная характеристика церебрального паралича с использованием принципов международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) // Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. – 2020. – Т. 2, № 31. – С. 16-30.
6. Булекбаева Ш.А. Разработка и оценка эффективности реабилитационных мероприятий при различных формах детского церебрального паралича: дисс. докт. мед. наук: 14.00.13. – Алматы, 2010. – 254 с.
7. Мезина Э.В., Романова А.П. Эпидемиологические аспекты проблемы детских церебральных параличей // Материалы республикан-

- ской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы организации и информатизации здравоохранения» – Минск, 2012. – С. 53-55.
8. Schiariti V., Selb M., Cieza A., O'Donnell M. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with cerebral palsy: a consensus meeting // *Dev Med Child Neurol.* – 2015. – Т. 57, № 2. – С. 149-58.
  9. Shih S.T.F., Tonmukayakul U., Imms C., Reddihough D., Graham H.K., Cox L., Carter R. Economic evaluation and cost of interventions for cerebral palsy: a systematic review // *Dev Med Child Neurol.* – 2018. – Т. 60, № 6. – С. 543-558.
  10. Schiariti V., Longo E., Shoshmin A., Kozhushko L., Besstrashnova Y., Król M., Neri Correia Campos T., Náryma Confessor Ferreira H., Verissimo C., Shaba D., Mwale M., Amado S. Implementation of the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) Core Sets for Children and Youth with Cerebral Palsy: Global Initiatives Promoting Optimal Functioning // *Int J Environ Res Public Health.* – 2018. – Т. 15, № 9.
  11. Schiariti V., Tatla S., Sauve K., O'Donnell M. Toolbox of multiple-item measures aligning with the ICF Core Sets for children and youth with cerebral palsy // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 252-263.

*М.С. Балгаева, Ш.А. Булекбаева*

*«University Medical Center» корпоративтік қорының Балаларды оңалтудың ұлттық орталығы,  
Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан*

## **ЦЕРЕБРАЛЬДЫ САЛДАНУ БАР БАЛАЛАРДЫ КЕШЕНДІ ОҢАЛТУДЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ КЕЗІНДЕ ҚЫЗМЕТ ЕТУДІҢ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ЖІКТЕМЕСІНІҢ КАТЕГОРИЯЛАРЫН ҚОЛДАНУ**

**Зерттеудің мақсаты:** Церебральды салданудың (ЦС) спастикалық түрлері бар балаларды роботталған кинезиотерапия, ботулиндік терапия және ортездеуді бірмезетте қолданып кешенді оңалтудың тиімділігін Қызмет етудің халықаралық жіктелмесінің (ҚХЖ) негізгі жиынтығын пайдалана отырып бағалау.

**Әдістер.** Бақылау тобы бар зерттеуге ЦС спастикалық түріне шалдыққан 227 бала қатысты. Негізгі топта (n=117) оңалту барысында қосымша «Локомат» кешені көмегімен роботталған кинезиотерапия және ботулиндік терапия жүргізілді. Бақылау тобында (n=110) жалпы қабылданған әдістерді пайдаланумен оңалту емі жүргізілді. Емдеудің тиімділігін бағалау үшін ЦС бар балаларға арналған ҚХЖ негізгі жиынтығы қолданылды.

**Нәтижелер.** Негізгі топта статистикалық маңызды өзгерістер қимылмен байланысты қызметтер, қозғалыс және өзіне-өзі қызмет көрсету категорияларында анықталды. Бақылау тобында да кейбір категорияларда көрсеткіштердің маңызды жақсаруы байқалды. Алынған мәліметтерге сәйкес негізгі топтағы анықталған ҚХЖ категориялары бойынша қызмет ету бұзылыстары бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай айқын емес болды.

**Қорытынды.** ҚХЖ категориялары бойынша алынған мәліметтерді талдау негізгі топта жүргізілген оңалту емінің тиімділігі туралы қорытынды жасауға мүмкіндік берді.

**Негізгі сөздер:** церебральды салдану, қызмет етудің халықаралық жіктелмесі, ботулиндік терапия, оңалту



*M.S. Balgayeva, Sh.A. Bulekbayeva*

*National Children's Rehabilitation Center of Corporate Fund «University Medical Center»,  
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan*

## **APPLICATION OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING CATEGORIES IN ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF INTEGRATED REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY**

**Objectives.** Evaluate the effectiveness of complex rehabilitation with the simultaneous use of robotic kinesiotherapy, botulinotherapy and orthosis at children with spastic forms of cerebral palsy (CP) using the basic set of the international classification of functioning, limitations of life and health (ICF).

**Methods.** An open controlled study was conducted in which 227 children with spastic forms of CP took part. In the main group (n=117), as part of the complex rehabilitation, robotic kinesiotherapy was additionally carried out using the "Lokomat" complex and botulinotherapy. In the control group (n=110), rehabilitation treatment was performed by conventional methods. Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out using a short baseline set of ICF for children with CP.

**Results.** In the main group, more effective statistically significant changes were noted in movement-related functions in the mobility and self-service categories. Control group patients also showed significant improvements in measurable scores in some categories. According to the data received, the remaining restrictions on activities in the ICF categories of the main group were significantly less pronounced than in the control group.

**Conclusion.** Analysis of the obtained data by ICF categories concluded the predominant efficacy of rehabilitation therapy performed in the main group.

**Keywords:** cerebral palsy, international classification functioning, botulinum toxin therapy, rehabilitation

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.71-007.152 : 616.8-089

Х.А. Мустафин<sup>1</sup>, Д.К. Тельтаев<sup>1</sup>, Н.А. Рыскельдиев<sup>1</sup>, А.Ж. Доскалиев<sup>1</sup>, Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, Н.А. Нуракай<sup>1</sup>, Д.С. Баймуханов<sup>1</sup>, Ж.Н. Амирбек<sup>1</sup>, Н.И. Турсынов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup> Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Казахстан

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ТРАНСНАЗАЛЬНОГО УДАЛЕНИЯ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Одной из сложных форм гормонально-активных аденом гипофиза (АГ) является соматотропинома, а гиперсекреция соматотропного гормона (СТГ) приводит к развитию такого заболевания, как акромегалия. Своевременная диагностика АГ в Республике Казахстан на сегодняшний день не представляет сложностей, потому что в клиниках страны есть все необходимые методы диагностики этого заболевания. Хирургическое вмешательство акромегалии является основным средством лечения соматотропином, а наиболее оптимальным и эффективным методом его лечения является трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли. Доказано, что после оперативного лечения происходит быстрое снижение уровня СТГ, декомпрессия нервных структур (хиазма), улучшается эффективность медикаментозной терапии аналогами соматостатина. В характере роста данной формы АГ существуют свои особенности: примерно 25% соматотропином по мере своего роста не выходят за пределы турецкого седла, что приводит к техническим трудностям при его удалении. Даже в специализированных клиниках, где работают опытные нейрохирурги доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50%. Лечение акромегалии – это сложная и трудоёмкая работа и требует от хирурга высокой квалификации, большого опыта, а также наличия современного оборудования. Хирургический метод лечения акромегалии является очень сложным, но эффективным методом, требующим особого подхода, большого опыта и знаний особенностей анатомии хиазмально-селлярной области.

Важным критерием оценки уровня диагностики и лечения больных с акромегалией наряду с продолжительностью жизни является также определение качества жизни пациентов, следовательно, необходимо шире использовать такие шкалы, как Karnofsky, AcroQoL и др. в лечебном процессе.

**Ключевые слова:** аденома гипофиза (АГ), акромегалия, трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление.

#### Введение

Аденома гипофиза (далее - АГ) является одной из наиболее актуальных проблем в современной нейрохирургии. Это обусловлено особенностью клинических проявлений, патогенеза, высоким процентом осложнений и инвалидизации, высокой летальностью, поздней диагностикой. Данная опухоль поражает людей молодого трудоспособного населения, поэтому АГ является большой социально-экономической проблемой.

АГ – это доброкачественное новообразование, возникающее из клеток передней доли гипофиза и составляющее 10-15% от общего числа внутричерепных новообразований. Гипофиз - придаток головного мозга, который является одним из главных органов эндокринной системы и отвечает за выработку гормонов, которые, в свою очередь, регулируют рост, репродуктивную сферу и обмен веществ. По разным данным от 25 до 55% АГ обладают инвазивным характером роста, т.е. спо-



способностью прорасти в окружающие структуры (пазуха основной кости, внутренние сонные артерии, кавернозный синус и др.) [1, 2]. Сложность определения частоты и распространенности опухолей связана с тем, что многие формы АГ протекают бессимптомно и обнаруживаются случайно. Исследования аутопсии предполагают, что опухоли гипофиза встречаются приблизительно 1-35% от общего количества опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [3-5].

**Классификация аденом гипофиза по гормональной активности:**

- гормонально-неактивные аденомы гипофиза,
- гормонально-активные аденомы гипофиза,
- пролактин (ПРЛ)-секретирующие,
- соматотропный гормон (СТГ)-секретирующие,
- аденокортикотропный гормон (АКТГ)-секретирующие,
- тиреотропный гормон (ТТГ)-секретирующие,
- смешанные формы.

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), АГ классифицируются на основании двух основных гистопатологических признаков: содержания гормонов в опухолевых клетках, оцененных иммуногистохимическим методом и ультраструктурных особенностях опухолевых клеток.

В новой классификации ВОЗ 2017 года АГ разделены по специфическим гистологическим и иммуногистохимическим признакам. Данная классификация очень практична, потому что предоставляет исчерпывающую информацию для постановки диагноза и имеет дополнительную прогностическую ценность для диагностики и лечения [6, 7].

В этой классификации в зависимости от клинического агрессивного течения некоторые формы АГ выделены как «АГ высокого риска», к ним относятся редкозлокачественная соматотропинома, лактотропная аденома у мужчин (пролактинома), аденома клетки Крукса, кортикотропинома и недавно введенная плюригормональная Pit-1-положительная аденома (ранее известная как аденома гипофиза III типа) [8].

По данным литературы, почти 80% функционирующих опухолей гипофиза и около 40-50% всех АГ составляют – Пролактин (ПРЛ)-секретирующие аденомы, или пролактиномы [9, 10]. Около 20% аденом гипофиза клинически и иммуногистохимически представлены соматотропиномами. Эти СТГ-секретирующие АГ характеризуются наличием признаков акромегалии или гигантизма,

высоким уровнем сывороточного гормона роста (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который вырабатывается гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов. В периферических тканях именно ИФР-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты СТГ [11]. В большинстве случаев пациенты с соматотропиномами долгое время не замечают происходящих изменений в своем облике, укрупнения конечностей, а неврологически протекают бессимптомно, соответственно, большинство из них обращаются к нейрохирургу с АГ больших размеров с супраселлярным и латероселлярным ростом [12]. Существует ряд препаратов для медикаментозной терапии акромегалии: применяются синтетические аналоги соматостатина длительного действия, главным образом это Ланреотид (Соматулин). Но важно помнить о том, что медикаментозная терапия не является основным методом лечения, хоть и обладает высокой эффективностью. Назначение аналогов соматостатина позволяет нам уменьшить частоту или полностью исключить случаи рецидивов опухоли [11, 13]. У половины пациентов с СТГ продуцирующими АГ, кроме признаков акромегалии, имеются также симптомы гиперпролактинемии [13].

Хирургический метод лечения является основным методом лечения акромегалии. Если нет противопоказаний к операции (тяжелое соматическое состояние больного, сопутствующие заболевания, возраст) лучшим методом начальной терапии акромегалии является эндоскопическое трансназальное удаление опухоли: операция может обеспечить более быстрое снижение уровня СТГ, декомпрессию нервных структур (хиазма). Кроме того, удаление опухоли может повысить эффективность медикаментозной терапии аналогами соматостатина [14].

Необходимо иметь ввиду, что 25% соматотропином не выходят за пределы турецкого седла, что обусловлено особенностями самой опухоли, но не связано с поздней диагностикой заболевания. Даже в специализированных клиниках, где работают опытные нейрохирурги, доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50% [15-17].

Консервативная терапия (аналоги соматостатина, агонисты дофамина, агонисты рецепторов гормона роста) используется также в том случае, если опухоль радикально не была удалена. Лу-

чивая терапия назначается при неэффективности консервативного лечения, а также в том случае, если опухоль не была удалена полностью [15-21].



Рисунок 1 – Алгоритм лечения пациентов с АГ [21]

**Медикаментозная терапия**

В качестве медикаментозной терапии в настоящее время используются два класса препаратов — аналоги соматостатина и агонисты дофамина. В течение 6 месяцев и более аналоги соматостатина длительного действия нормализуют СТГ и ИФР-1 у 60-70% больных. Эффективность действия препарата увеличивается по мере увеличения срока применения. Консервативная терапия чаще применяется как дополнение к хирургическому и/или

лучевому лечению и проводится в течение длительного времени, иногда пожизненно [22, 23].

Препараты первого поколения – аналоги соматостатина длительного действия (Лантреотид, Октреотид)

По мнению Yasemin Tutuncu и коллег Октреотид и Лантреотид имеют одинаковую эффективность с точки зрения биохимического воздействия (снижение уровня ИФР-1 и СТГ, см. рисунок 2) и сокращения опухоли при лечении пациентов с акромегалией после транссфеноидальной операции [24].

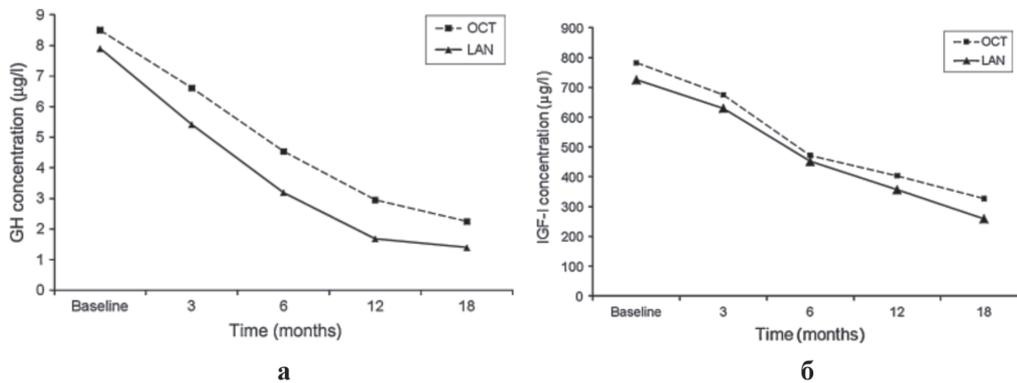


Рисунок 2 – Сравнение эффекта в применении Октреотида и Лантреотида по уровням нормализации СТГ(а) и ИФР-1 (б) соответственно

У пациентов с непереносимостью препарата, а также в случае недостаточной эффектив-

ности одного из аналогов, возможно эффективное и безопасное применение другого препарата

из класса аналогов соматостатина. Помимо отсутствия потери эффективности терапии при смене препарата, в некоторых случаях показано преимущество перевода пациентов с одного аналога соматостатина на другой (с октреотида на лантреотид или наоборот).

При недостаточной эффективности максимальных доз аналогов соматостатина добавление каберголина может способствовать достижению ремиссии акромегалии даже в случае отсутствия гиперпролактинемии. В случае резистентности к терапии длительно действующими аналогами соматостатина показано следующее лечение: Пегвизомант, Пасиреотид и/или лучевая терапия [23].

В ходе международного исследования (ACROSTUDY) 2090 пациентов с акромегалией, получавших лечение Пегвизомантом, в период 2004-2016 года в 15 странах, нормализация уровня

ИФР-1 увеличивалась с 53% до 73%. Длительное использование пегвизоманта является эффективным и безопасным, поэтому назначение данного препарата показано при неэффективности применения препаратов соматостатина у пациента с соматотропиномой [25-27].

### Препараты 2 ряда - агонисты дофамина (Бромкриптин, Каберголин)

Назначение агонистов дофамина показано при относительно невысокой активности заболевания. Бромкриптин эффективно снижает секрецию СТГ только у 10% пациентов. Каберголин нормализует секрецию СТГ только у 30% [28-30]. Каберголин является селективным агонистом D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов и более эффективным, чем Бромкриптин в отношении возможности достижения ремиссии заболевания [23].

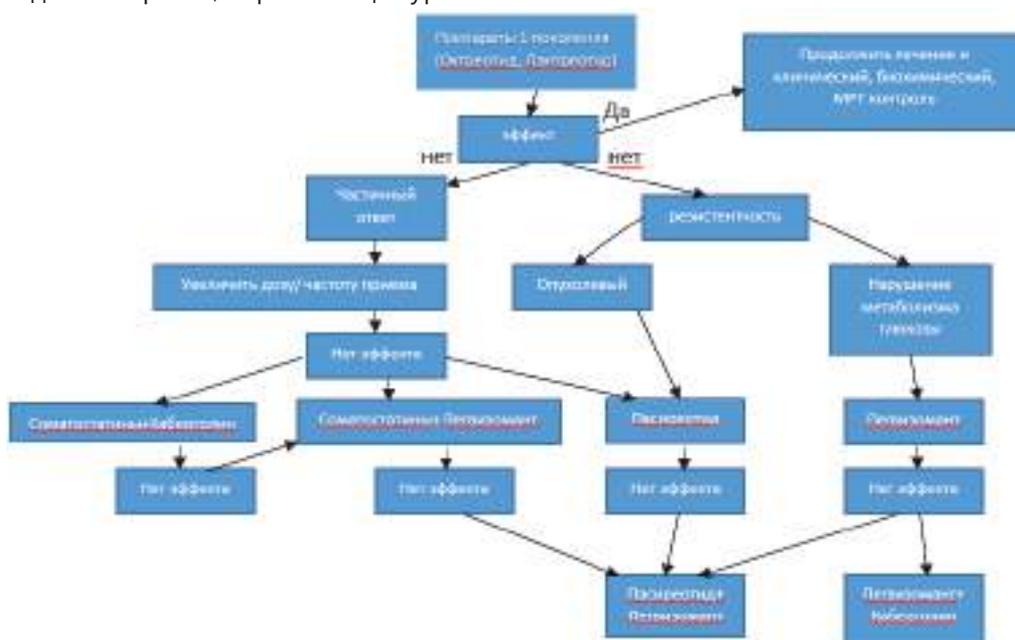


Рисунок 3 – Алгоритм подбора медикаментозной терапии при акромегалии. Препаратами выбора являются соматостатины 1-поколения (Лантреотид, Октреотид), при отсутствии эффекта меняется доза/кратность применения либо добавляются агонисты дофамина (Бромкриптин, Каберголин) как например в случае смешанной формы АГ, или применяются препараты 2-поколения (Пасиреотид). Если у пациента также имеется лабораторно подтвержденное нарушение метаболизма глюкозы применяется Пегвизомант. Процесс подбора медикаментозной терапии строго контролируется эндокринологом с учетом данных анализов на гормоны (ИФР-1, СТГ, пролактин при необходимости, глюкоза) и данных МР-визуализации [31]

### Описание клинического случая

Пациентка 55 лет, поступила в стационар с жалобами на головные боли, общую слабость и недомогание, увеличение размеров носа, губ, нижней челюсти, пальцев рук и кисти, стопы и пальцев ног, боли в крупных суставах и в мышцах (рис. 4). Из анамнеза стало известно, что вышеперечисленные

численные жалобы беспокоят пациентку в течение 5 лет. В сентябре 2019 года заметила плотное образование в области левой нижней челюсти, поэтому пациентка обратилась к стоматологу, но никаких назначений на обследование и лечение не получила. Спустя 1 месяц пациентка обратилась к челюстно-лицевому хирургу, который



при осмотре полости рта пациентки обнаружил фиброзное образование в области дна ротовой полости и назначил КТ головы и костей лицевого скелета. На КТ головы обнаружены признаки аденомы гипофиза, поэтому пациентка была направлена на приём к эндокринологу. Имеют место высокие цифры СТГ и ИФР-1 в крови пациентки,

а на МРТ головного мозга - признаки эндоселлярной аденомы гипофиза (рис. 5).

На основании жалоб, результатов анализа крови на гормоны гипофиза и данных МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием был выставлен клинический диагноз: Аденома гипофиза. Соматотропинома. Акромегалия.



Рисунок 4 – Внешний вид пациентки (пастозность и увеличения размеров кистей. Увеличение размера стопы до заболевания и на момент поступления в стационар)

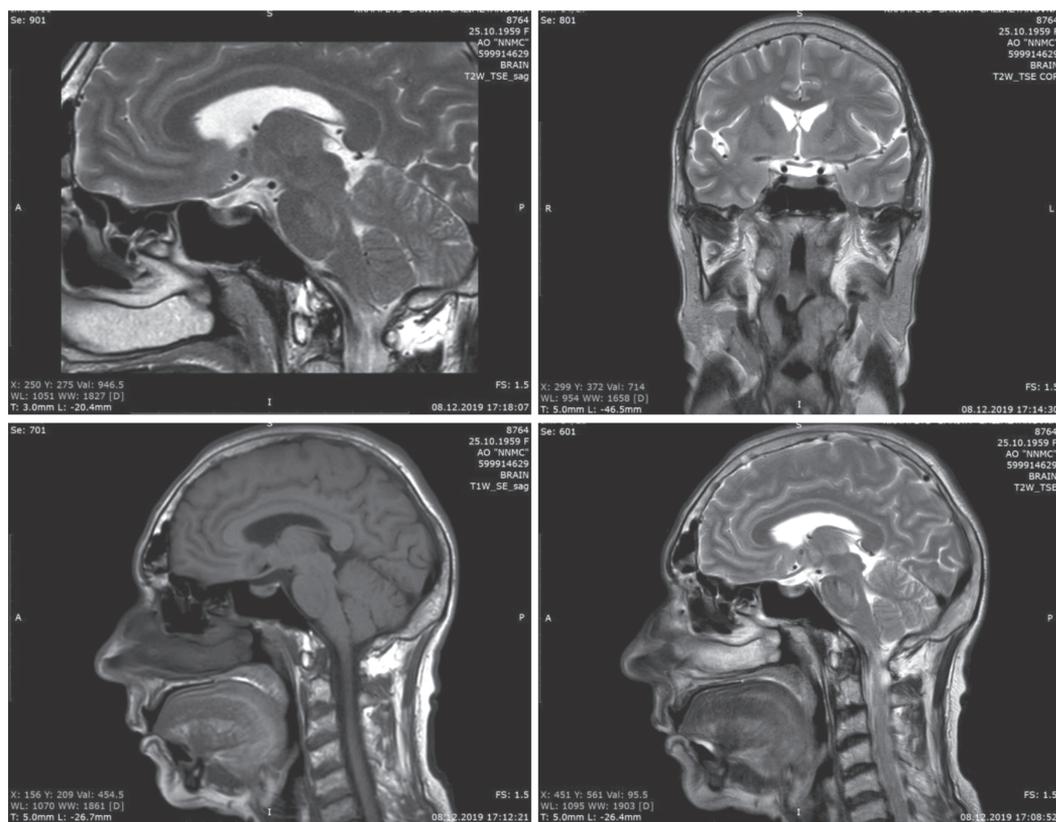
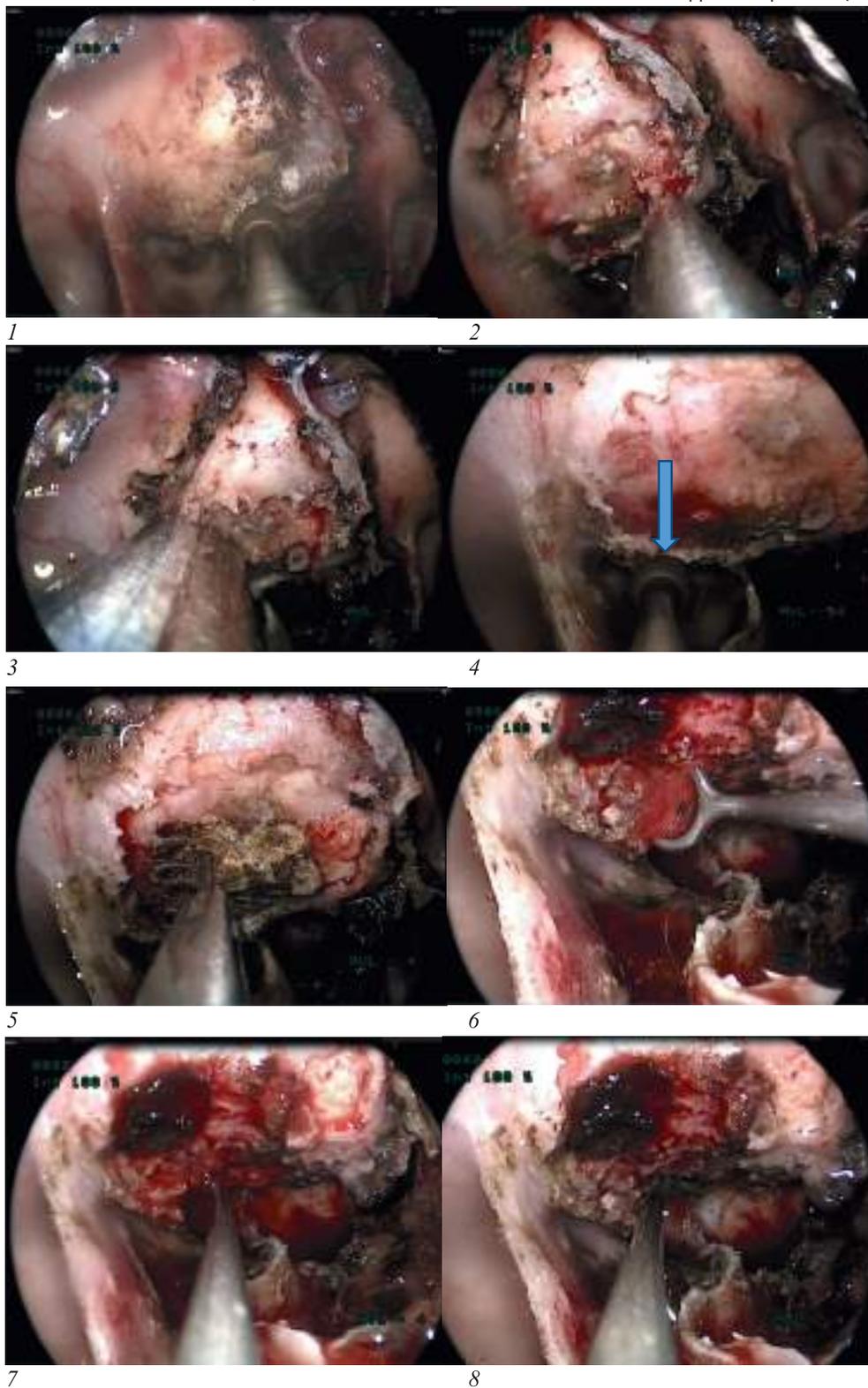


Рисунок 5 – МРТ головного мозга до операции (T2 и T1 режимы)

Проведено оперативное лечение с использованием эндоскопического трансназального трансфеноидального доступа: в ходе операции возникли технические трудности, обусловленные небольшим размером опухоли (см. рис. 5), которые сильно затруднили безопасное удаление аденомы и высокий

риск повреждения нормальной ткани гипофиза. Был выбран доступ к аденоме в нижней части гипофиза в непосредственной близости к скату: из-за сложной траектории подхода к аденоме гипофиза данный способ технически более сложный, но самый оптимальный и безопасный для пациента (см. рис. 6).



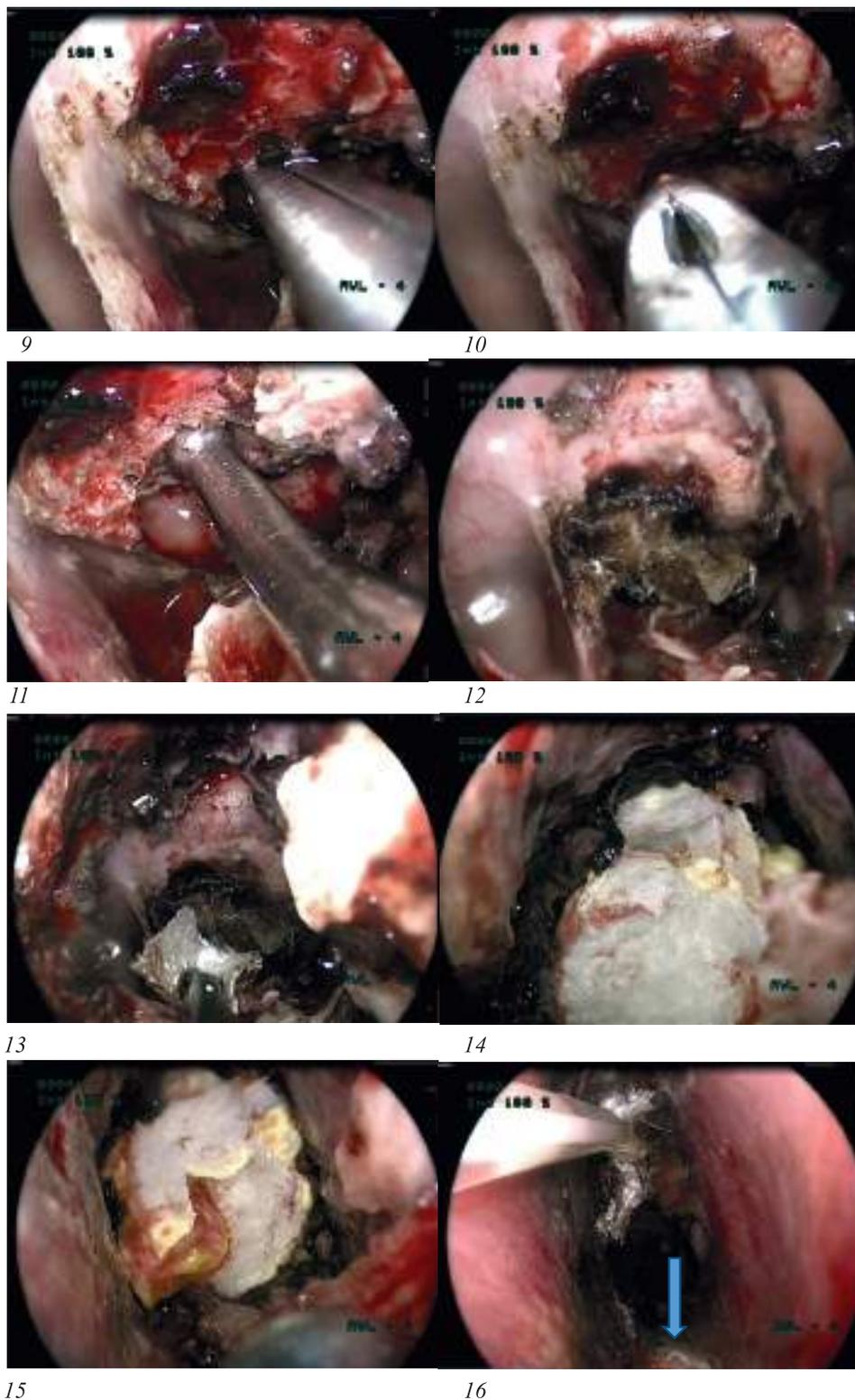


Рисунок 6 – Этапы операции

1-трепанация дна турецкого седла; 2,3-расширение краев трепанационного отверстия вправо и влево кусачками Керисона; 4-удаление задних отделов дна турецкого седла в месте, близости к скату (указано стрелкой); 5-рас-сечение ТМО; 6,7,8- удаление опухоли кюреткой. 9,10-взятие фрагментов микрощипцами на гистологическое исследование;11-аспирирование опухоли; 12,13,14-гемостаз и герметизация дефекта ТМО; 15,16-создание искусственной подпорки с помощью биологического клея (вертикальной стрелкой указана турунда, которая установлена для предупреждения затекания клея в носоглотку. После введения клея турунду необходимо сразу извлечь, провести ревизию носоглотки, очистив её от различных масс, фрагментов крови, костной ткани и т.д.)

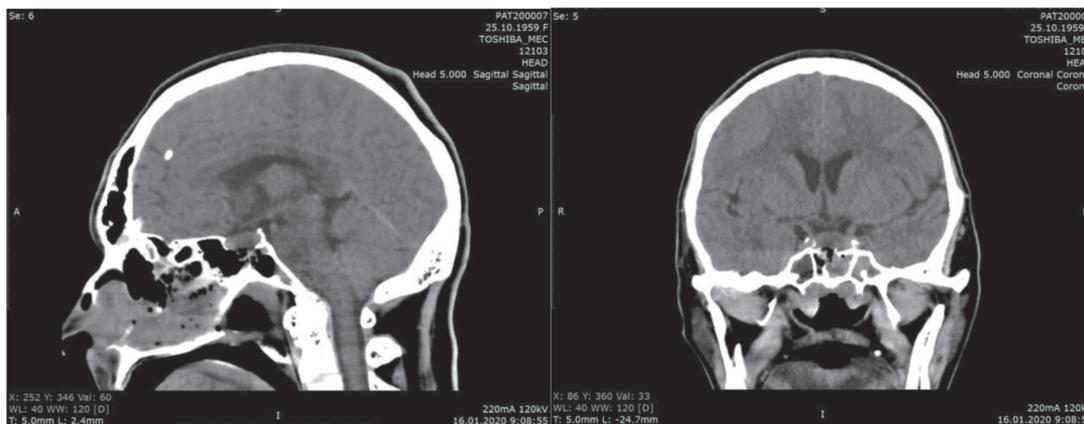


Рисунок 7 – КТ на 2-й день после операции

Ниже представлен (рис. 8) микропрепарат опухоли, морфологически характерный для акромегалии.

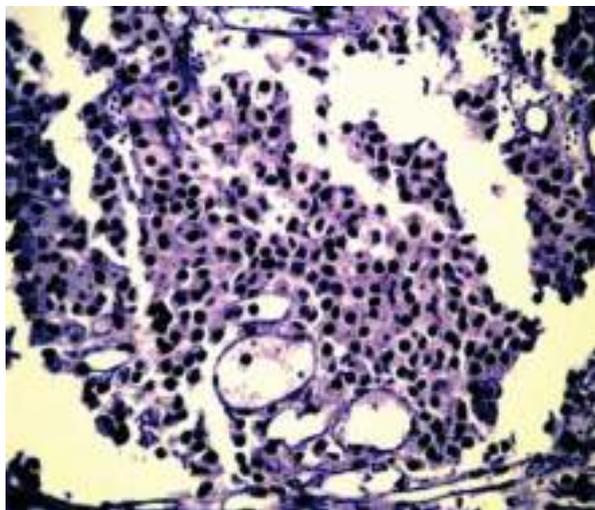


Рисунок 8 – Микропрепарат опухоли, морфологически характерный для акромегалии

В исследуемых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином мелкие фрагменты опухолевой ткани, представленные разрастаниями довольно крупных клеток, име-

ющих «плазмоцитоидный» вид, цитоплазма которых широкая, с эозинофильной зернистостью. Ядра в этих клетках - монморфные, гиперхромные.

**Патологистологическое заключение:** Мелкие фрагменты типичной (эозинофильной) аденомы гипофиза.

В послеоперационном периоде самочувствие пациентки в значительной степени улучшилось: купировались боли в суставах, общая слабость и недомогание. На 7-й день после операции пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии. Было рекомендовано пациентке продолжить лечение у эндокринолога с помощью лечения препаратом Сандостатин ЛАР 20мг в\м каждые 28 дней.

Спустя 3 месяца после операции пациентка обратилась на очередную консультацию. На осмотре уменьшения размера носа, губ, нижней челюсти, пальцев рук и кисти, стопы и пальцев не обнаружено. Пациентка продолжает жаловаться на головные боли, слабость и недомогание, на боли в крупных суставах и в мышцах нет.

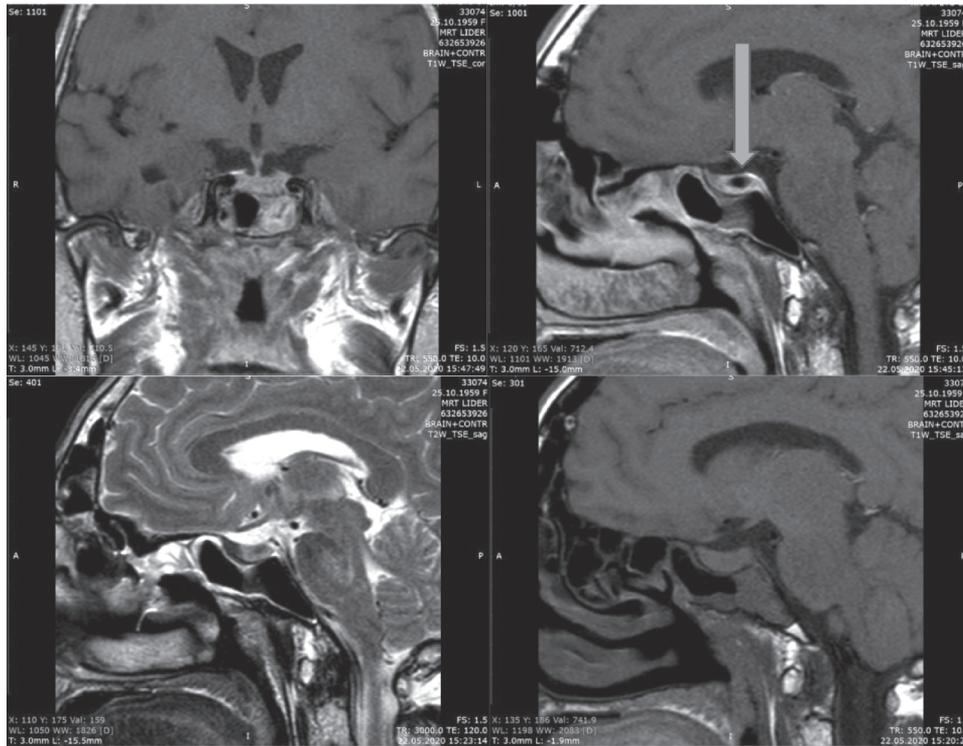


Рисунок 9 - МРТ головного мозга через 3 месяца после операции

Анализы гормонов крови через 3 месяца после операции, на фоне приема Сандостатина ЛАР:

- СТГ-7,95 нг/мл
- Пролактин 0,51 нг/мл
- ИФР-1 602,6 нг/мл

В послеоперационном периоде на фоне приема Сандостатина происходит нормализация уровней ИФР-1 и СТГ в течении первых 6-12 месяцев, поэтому необходимо следить за уровнем гормонов гипофиза, за функциональным статусом больных с АГ. Чтобы правильно оценивать качество жизни пациентов, с их согласия были заполнены шкалы Карновского и опросник (AcroQoL). При этом ан-

кету заполняла сама пациентка, без посторонней помощи и добровольно, но без указания своих данных, то есть в анонимной форме. Мы получили следующие результаты: согласно оценке функционального статуса больных с АГ (соматотропинома) по шкале Карновского у пациентки сохранена нормальная ежедневная активность; медицинская помощь не требуется; способна себя обслужить; не способна поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу. Функциональный статус пациентки по шкале Карновского - 70 баллов [27, 28, 29]. Опросник оценки качества жизни пациентов с акромегалией AcroQoL (См. таблицу 1.).

Таблица 1

Опросник качества жизни пациентов с акромегалией (AcroQoL) [32]

**ШКАЛА 1. ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ**

*	Ответы	Всегда / полностью согласен	большую часть времени / умеренно согласен	Иногда / не согласен или не согласен	редко / умеренно не согласен	Никогда / полностью не согласен
1	Мои ноги слабые*				+	
2	Я впадаю в депрессию *			+		



3	У меня проблемы с выполнением моей обычной деятельности *			+		
4	Болезнь влияет на мою работу на работе или в моих обычных задачах *		+			
5	У меня болят суставы *		+			
6	Я обычно устаю *			+		
7	Я чувствую себя больным *	+				
8	Я чувствую слабость*	+				

Шкала 2. Психологический компонент здоровья / внешний вид

	<b>Ответы</b>	<b>Всегда / полностью согласен</b>	<b>большую часть времени / умеренно согласен</b>	<b>Иногда / не согласен или не согласен</b>	<b>редко / умеренно не согласен</b>	<b>Никогда / полностью не согласен</b>
1	Я чувствую себя ужасно **				+	
2	Я выгляжу ужасно на фотографиях **			+		
3	Я смотрю по-другому в зеркале **		+			
4	Некоторые части моего тела (нос, ноги, руки ...) слишком большие **	+				
5	У меня проблемы с тем, чтобы делать что-то своими руками, например, шить или обрабатывать инструменты				+	
6	Я храплю ночью **			+		
7	Мне трудно формулировать слова из-за размера моего языка **			+		

Шкала 3. Психологический компонент здоровья / Личные отношения

	Ответы	Всегда / полностью согласен	большую часть времени / умеренно согласен	Иногда / не согласен или не согласен	редко / умеренно не согласен	Никогда / полностью не согласен
1	Я очень часто не встречаюсь с друзьями из-за своей внешности ***			+		
2	Я стараюсь избегать общения			+		
3	Я чувствую себя отверженным людьми из-за моей болезни ***			+		
4	Люди смотрят на меня из-за моей внешности ***		+			
5	У меня проблемы с сексуальными отношениями			+		
6	Физические изменения, вызванные моей болезнью, управляют моей жизнью ***			+		
7	У меня небольшой сексуальный аппетит ***	+				

На каждый из 22 пунктов AcroQoL пациент должен отвечать по шкале Лайкерта от 1 до 5, измеряя либо частоту возникновения (всегда, в большинстве случаев, иногда, редко или никогда) или степень согласия с элементами (полностью согласен, умеренно согласен, согласен, не согласен, умеренно не согласен, полностью не согласен). Общий балл получается путем сложения результатов 22 пунктов по следующей формуле:

$$\left( \frac{(X) - 22}{(110 - 22)} \right) \times 100$$

где X - сумма ответов (от 1 до 5 для каждого ответа) (от минимума 22 худший QoL до 110 - лучший QoL).

В нашем клиническом случае общий результат составил 39,77 баллов из 110 баллов. Самым низким показателем оказался психологический компонент здоровья/личные отношения – 18 баллов, далее физический компонент здоровья 19 баллов,

психологический компонент здоровья/внешний вид составил 20 баллов,

Нужно помнить, что расчёт баллов по данному опроснику (AcroQoL) производится каждый год. Результаты опроса сравниваются с прошлогодними результатами и с результатами общей выборки пациентов с акромегалией при их наличии. В результате этого производится оценка эффективности, проводимой терапии с целью улучшения качества жизни пациента [33-35].

### Обсуждение

Диагностика акромегалии основана на методах нейровизуализации, а также на выявлении внешних признаков заболевания, определении таких специфически биохимических маркеров, как СТГ, ИФР-1 и орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).

Своевременная диагностика АГ в Республике Казахстан на сегодняшний день не представляет никаких сложностей, потому что во всех клиниках страны есть необходимые методы диагно-



стики этого заболевания. Но встречаются случаи поздней диагностика заболевания, одной из причин которых является недостаточная информированность врачей первичного звена о ранних симптомах АГ и акромегалии. Что касается лечения АГ, то очень важно правильно подобрать гормональную терапию в лечении акромегалии, потому что медикаментозная терапия является очень важным звеном в лечении заболевания. При недостаточной эффективности максимальных доз аналогов соматостатина, добавление каберголина может способствовать достижению ремиссии акромегалии. А в случае резистентности к терапии длительно действующими аналогами соматостатина необходимо следующее лечение: Пегвисомант, Пасиреотид и/или лучевая терапия. Основным методом лечения акромегалии является хирургический, представляющий собой очень сложную в техническом отношении проблему, которая связана в большинстве случаев с небольшими размерами соматотропином. Решить эту проблему может только высококвалифицированный и опытный хирург, обладающий всеми современными методами лечения, такими как: эндоскопическое оборудование и инструментарий, навигационная система, а также 3D эндоскопия, обеспечивающая безопасность и радикальность удаления опухоли.

Продолжительность жизни пациентов с акромегалией является важным и объективным критерием, характеризующим уровень диагностической, лечебной и организационной помощи больным. Ещё одним показателем уровня диагностической, лечебной и организационной помощи является качество жизни пациентов, потому что известно, что у больных с АГ в ближайшие

и отдаленные сроки после операции качество жизни всегда в той или иной степени ниже, чем у здоровых людей. Мы рекомендуем как можно шире использовать простые и универсальные шкалы Karnofsky, AcroQoL, QoL-AGHDA, CushinQoL и SF-36 для оценки эффективности проводимого лечения врачами всех звеньев.

**Вывод:** Акромегалия – это не только медицинская, но и социально-экономическая проблема, так как это заболевание полисимптомное, снижающее качество и продолжительность жизни пациентов. Выявить АГ у пациентов в Республике Казахстан на сегодняшний день не сложно, так как все клиники страны оснащены необходимым оборудованием. Но всё же встречаются единичные случаи, когда врачи первичного звена ставят диагноз акромегалия в поздней стадии болезни (через 3-5 лет от начала заболевания).

Лечение акромегалии – это сложная и трудоёмкая работа и требует от хирурга высокой квалификации, большого опыта, а также наличия современного оборудования. Хирургический метод лечения акромегалии является очень сложным, но эффективным методом, требующим особого подхода, большого опыта и знаний особенностей анатомии хиазмально-селлярной области.

Важным критерием оценки уровня диагностики и лечения больных с акромегалией наряду с продолжительностью жизни является также определение качества жизни пациентов, следовательно, необходимо шире использовать такие шкалы, как Karnofsky, AcroQoL и др. в лечебном процессе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asa S.L., Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors // *Annu. Rev. Pathol.* - 2009. - 4. - P. 97–126.
2. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2014. - 117(3). - P. 379–394.
3. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // *Cancer.* - 2004. - 101(3). - P. 613–619.
4. Asa S.L. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2008. - 132(8). - P. 1231–1240.
5. Burrow G.N., Wortzman G., Rewcastle N.B. et al. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series // *N. Engl. J. Med.* - 1981. - 304(3). - P. 156–158.
6. Saeger W., Honegger J. Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas // *Endocr Pathol.* - 2016.



7. Inoshita N., Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments // *Brain Tumor Pathology*. - 2018.
8. Beatriz M., Lopes S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary // *Acta Neuropathol*. - 2017. - 134(4). – P. 521-535.
9. Thorner M.O. Hyperprolactinemia // *Comprehensive Clinical Endocrinology*. - 2002. - P. 73–84.
10. Serri O., Chik C.L., Ur E. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia // *CMAJ*. - 2003. – P. 575–581.
11. Thorner M.O., Vance M.L., Laws Jr. E.R. et al. The anterior pituitary // *Textbook of Endocrinology*. - 1998. - P. 249–340.
12. Kreutzer J., Vance M.L., Lopes M.B. et al. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2001. - 86. – P. 4072–4077.
13. Vance M.L., Harris A.G. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the international multicenter acromegaly study group // *Arch. Intern. Med*. - 1991. - 151. – P. 1573–1578.
14. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab*. -2006. -91. –P. 85–92
15. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В, Кутин М.А., Астафьева Л.И. Хирургическое лечение аденом гипофиза // *Клинические рекомендации*. - 2014 г. – стр.12.
16. Б.А. Кадашев. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение // - *Монография*. -2007. - 368 с.
17. Калинин, П.Л. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околооселлярной локализации. // автореф. дис. доктора мед. наук. – М., 2009.
18. Katznelson L., Atkinson J., Cook D., et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. // *Endocrine practice*. - 2011. -Vol 17 (suppl 4).
19. Cappabianca P., Cavallo L.M., Colao A., et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures // *Minim Invasive Neurosurg*. -2002. -45. – P. 193–200.
20. Jho H.D., Carrau R.L. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients // *J Neurosurg*. - 1997. - 87. – P. 44-51.
21. Esposito D., Olsson D.S., Ragnarsson O., Buchfelder M., Skoglund T., Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management // *Pituitary*. - 2019. doi:10.1007/s11102-019-00960-0
22. Maiza J.C., Vezzosi D., Matta M. Long-term (Up to 18 Years) Effects on GH/IGF-1 Hypersecretion and Tumour Size of Primary Somatostatin Analogue (SSTa) Therapy in Patients With GH-secreting Pituitary Adenoma Responsive to SSTa // *Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2007. - 67(2). – P. 282-9.
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Клинические рекомендации*. - 2014. – стр. 22.
24. Tutuncu Y. et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly // *Pituitary*. - 2012. - 15. – P. – 398-404.
25. Turner H.E., Thornton-Jones V.A., Wass J.A. Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2004. - 61. – P. - 224–231.
26. Van der Lely A.J., Hutson R.K., Trainer P.J., et al. Longterm treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist // *Lancet*. - 2001. - 358. – P. 1754–1759.
27. Buchfelder M., van der Lely A-J, Biller B.M.K. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. // *European Journal of Endocrinology*. - 2018. - 179(6). – P. 419–427.
28. Greenberg M.S. *Handbook of Neurosurgery*. 8th edition // New York: Thieme. - 2016. – P. 742.
29. Melmed S., Colao A., Barkan A., et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2009. - 94. – P. 1509–1517.
30. Katznelson L., Atkinson J.L.D., Cook D.M., Ezzat S.Z., Hamrahium A.H., Miller K.K. Medical Guidelines for clinical practice 13 for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 UPDATE // *Endocrine Practice*. - 2011. - 17 (4).
31. Corica G., Ceraudo M. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions //

- Therapeutics and Clinical Risk Management. - 2020. - 16. – P. 379-391.
32. Badia X., Webb S.M. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) // Health and Quality of Life Outcomes. - 2004. - 13.
33. Жолдасбекова А.С., Калматаева Ж.А. Современные подходы к изучению качества жизни в медицине и кардиологии // Вестник КазНМУ. - 2016. 3. – стр. 1-6.
34. Мустафин Х.А., Рыскельдиев Н.А., Тельтаев Д.К., Нұрақай Н.А., Баймуханов Д.С. Новые достижения и перспективы диагностики и лечения аденом гипофиза и история развития хирургии sellarной области. // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2020. - 1(58). – стр. 60-63.
35. Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A., Bronstein M.D., Chanson P., Lamberts S.W., Strasburger C.J., Wass J.A., Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // Pituitary. - 2013. - 16. – P. 294–302.

*Х.А. Мустафин<sup>1</sup>, Д.К. Тельтаев<sup>1</sup>, Н.А. Рыскельдиев<sup>1</sup>, А.Ж. Доскалиев<sup>1</sup>, Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, Н.А. Нұрақай<sup>1</sup>, Д.С. Баймуханов<sup>1</sup>, Ж.Н. Амирбек<sup>1</sup>, Н.И. Турсынов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> Қарағанды медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан

## **ГИПОФИЗ АДЕНОМАСЫН ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ТРАНСНАЗАЛДЫ ЖОЛМЕН АЛЫП ТАСТАУ АРҚЫЛЫ АКРОМЕГАЛИЯНЫ ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ**

Гипофиздің аденомасы (АГ) диагнозы көбінесе аурудың басталуының кейінгі кезеңдерінде анықталып, ауруды емдеуді қиындатады.

Хирургиялық араласу - акромегалияны емдейтін негізгі әдіс, ал бастапқы терапияның ең үздік әдісі – СТГ деңгейін тез төмендететін, жүйке құрылымдарының декомпрессиясы (хиазм) және соматостатин аналогтарымен дәрілік терапияның тиімділігін арттыратын трансназальды трансфеноидальды эндоскопиялық жолымен ісікті алып тастау болып табылады. Соматотропиноманың тек 25% түрік ерінің аймағынан тыс шықпайды, бұл операция кезінде белгілі бір техникалық қиындықтар тудыратынын есте сақтау керек. Тәжірибелі нейрохирургтары бар мамандандырылған клиникаларда да бір операциядан кейін акромегалияны биохимиялық бақылауға қол жеткізген пациенттердің үлесі 50%-дан аспайды. Соматостатин аналогтары акромегалияны дәрі-дәрмекпен емдеуде жоғары тиімділік көрсетеді.

Ұсынылған клиникалық сипаттамасында, операциядан 3 айдан кейін 20 мг дозада Сандостатин-LAR (ұзақ әсер ететін соматостатин) препаратымен емделу кезінде пациенттің қанында СТГ қалыпты деңгейінде, ал ИФР-1 жоғары деңгейде болғаны байқалды. Бірақ соматостатин аналогтарының емдік әсері 3-12 ай ішінде пайда болатындығын ескерсек, дәрі-дәрмекпен ем әрі қарай жалғастырылады, бірақ дозаны реттеуге ұсыныс беріледі.

Сондай-ақ, операциядан кейінгі кезеңде науқастың өмір сүру сапасын талдау үшін біз алдымен акромегалиямен ауыратын науқастардың өмір сапасын бағалау үшін Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) сауалнамасын қолдандық.

**Негізгі сөздер:** гипофиз аденомасы (АГ), акромегалия, трансназальды трансфеноидты эндоскопиялық жолымен ісікті алып тастау.

HA. Mustafin<sup>1</sup>, D.K. Teltayev<sup>1</sup>, N.A. Ryskeldiyev<sup>1</sup>, A.Zh. Doskaliyev<sup>1</sup>, B.B. Zhetpisbayev<sup>1</sup>, N.A. Nurakay<sup>1</sup>, D.S. Baimukhanov<sup>1</sup>, Zh.N. Amirbek<sup>1</sup>, N.I. Tursynov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> JSC "National Center for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> Karagandy Medical University, Karagandy, Republic of Kazakhstan

## ENDOSCOPIC TRANSNASAL RESECTION OF PITUITARY ADENOMA FOR ACROMEGALY TREATMENT. CASE REPORT

The diagnosis of pituitary adenoma (PA) often made in the later stages of the onset of the disease, which complicates the treatment of the disease.

Surgical intervention is the main treatment for acromegaly, and the best method of initial therapy is transnasal transsphenoidal endoscopic removal of the tumor, as it provides a more rapid decrease in the level of growth hormone (STH), decompression of the nerve structures (chiasm), and improves the effectiveness of drug therapy with somatostatin analogues.

It must be borne in mind that only 25% of somatotropinomas does not extend beyond the sella turcica, which presents certain technical difficulties during the operation. Even in specialized clinics with experienced neurosurgeons, the proportion of patients who achieved biochemical control of acromegaly after a single operation does not exceed 50%. Somatostatin analogs are highly effective in drug treatment of acromegaly.

In the presented clinical case, 3 months after the operation against the background of treatment with Sandostatin-LAR (long-term somatostatin) at a dose of 20 mg, a high level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was observed in the patient's blood at a normal level of STH. But taking into account that the therapeutic effect of the drug treatment with somatostatin analogues occurs within 3-12 months, the drug treatment is continued, but titration of the drug dose is recommended. Also, to analyze the quality of life of the patient in the postoperative period, we first experienced use of the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) to assess the quality of life of patients with acromegaly.

**Keywords:** pituitary adenoma (PA), acromegaly, transnasal transsphenoidal endoscopic resection.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.831-006 : 575

Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, А.Ж. Доскалиев<sup>1</sup>, М.П. Солодовников<sup>1</sup>, А.Б. Касымова<sup>1</sup>, Н.И. Турсынов<sup>2</sup>, С.К. Акишулаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup> Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Казахстан

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

На сегодняшний день в Республике Казахстан молекулярно-генетические исследования опухолей центральной нервной системы (ЦНС) являются актуальной и весьма интересной проблемой, возникшей в 2016 году после введения Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) обновленной классификации. В наступившую эпоху молекулярно-генетических исследований произошли существенные изменения в патогистологической диагностике глиальных и эмбриональных опухолей.

В связи с чем молекулярно-генетические исследования опухолей ЦНС безусловно стали являться одним из важнейших методов исследования, в процессе постановки клинического диагноза нейроонкологическим больным.

**Ключевые слова:** нейроонкология, генетика, опухоли головного мозга, иммуногистохимия, ПЦР, FISH-исследования.

#### Введение

Как бы не были велики достижения современной онкологии, в том числе и нейроонкологии, во многом обусловленные современными методами исследования с помощью КТ, МРТ, ПЭТ КТ, рутинный метод патогистологической верификации опухолей по-прежнему остается и, по-видимому, долгое время будет оставаться едва ли не решающим методом для определения как тактики (объем оперативного вмешательства) так и стратегии (прогноз, адъювантная терапия, повторные оперативные вмешательства) в лечении нейроонкологических больных [1].

К опухолям ЦНС относят доброкачественные и злокачественные новообразования, развивающиеся из клеточных элементов, составляющих нервную систему (глия, нейроны, оболочки мозга, сосуды, соединительная ткань), находящихся в полости черепа и внутри позвоночного канала. Этиологические факторы до настоящего времени остаются невыясненными. Основными причинами развития опухолей ЦНС следует считать доказанным влияние двух факторов: дизэмбриогенетического и мутагенного [1, 2, 3].

Первичные опухоли ЦНС составляют около 2% от всех опухолей человека, или, по данным

СВTRUS, – 21,4 случаев на 100 тыс. населения. Среди первичных опухолей ЦНС преобладают менингиомы (36%, причем только 1% составляют злокачественные менингиомы) и глиомы (35,5%, причем 15,6% от общего числа первичных опухолей мозга составляет глиобластома). Заболеваемость опухолями головного мозга в 7-8 раз выше, нежели заболеваемость спинного мозга. Несмотря на свою относительную редкость (орфанность), опухоли ЦНС среди новообразований других локализаций занимают 2-е место у детей и 12-е место у взрослых. По данным Казахского канцеррегистра (показатели онкологической службы Республики Казахстан, Алматы за 2009), заболеваемость опухолями ЦНС в 2009 г. составила 600 наблюдений или 3,8 % [1, 2, 5].

Патогистологическая диагностика опухолей ЦНС крайне сложна и требует определенных навыков и знаний у патологоанатома при макро-, микроскопическом изучении биоптата, оценки данных иммуногистохимического исследования, данных мутационного статуса и копийности генов-кандидатов, а также эпигенетических событий. Врачам патологоанатомам и нейроонкологам следует запомнить, что в большинстве случаев протокол патоморфологического заключения ос-



новывается не только на гистологическом исследовании образцов опухоли, но и на основании иммуногистохимического и молекулярно-генетических исследований. Без проведения данных исследований диагноз может быть неверным, со всеми вытекающими серьезными последствиями для здоровья пациента.

Перед началом проведения исследований опухолей ЦНС врач-патологоанатом должен ознакомиться с клиническими данными: знать возраст и пол пациента, данные тщательного собранного анамнеза, локализации опухоли, ее нейровизуализационные характеристики (КТ, МРТ, а иногда и ангиографические данные), мнение нейрохирурга во время операции (макроскопическая характеристика опухоли).

Формулировка патогистологического заключения (диагноза) проводится на основе клинико-патоморфологического сопоставительного анализа, с определением степени злокачественности Grade I-IV (согласно классификации опухолей ЦНС WHO 2016), при необходимости с указанием «NOS - без дополнительного уточнения» или «NEC - не классифицируемая» [4].

В обновленной классификации опухолей ЦНС (ВОЗ 2016 г.) помимо гистологического строения того или иного новообразования, в обязательном порядке указаны наиболее значимые молекулярно-генетические характеристики или хромосомные aberrации [4].

Таблица 1

### КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС (ВОЗ 2016 Г.)

<b>Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли</b>	
Диффузная астроцитома, с мутацией в гене IDH	9400/3
Гемистоцитарная астроцитома, с мутацией в гене IDH	9411/3
Диффузная астроцитома, без мутаций в гене IDH	9400/3
Диффузная астроцитома, БДУ	9400/3
Анапластическая астроцитома, с мутацией в гене IDH	9401/3
Анапластическая астроцитома, без мутаций в гене IDH	9401/3
Анапластическая астроцитома, БДУ	9401/3
Глиобластома, без мутаций в гене IDH	9440/3
Гигантоклеточная глиобластома	9440/3
Глиосаркома	9442/3
Эпителиоидная глиобластома	9440/3
Глиобластома, с мутацией в гене IDH	9445/3*
Глиобластома, БДУ	9440/3
Диффузная глиома средней линии, с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A)	9385/3*
Олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и ко-делецией 1p/19q	9450/3
Олигодендроглиома, БДУ	9450/3
Анапластическая олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и коделецией 1p/19q	9451/3
Анапластическая олигодендроглиома, БДУ	9451/3
Олигоастроцитома, БДУ	9382/3
Анапластическая олигоастроцитома, БДУ	9382/3
<b>Другие астроцитарные опухоли</b>	
Пилоцитарная астроцитома	9421/1
Пиломиксоидная астроцитома	9425/3
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	9384/1
Плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3
<b>Эпендимарные опухоли</b>	

Субэпендимома	9383/1
Миксопапиллярная эпендимома	9394/1
Эпендимома	9391/3
Папиллярная эпендимома	9393/3
Светлоклеточная эпендимома	9391/3
Таницитарная эпендимома	9391/3
Эпендимома, с химерой RELA (RELA fusion-positive)	9396/3*
Анапластическая эпендимома	9392/3
<b>Другие глиомы</b>	
Хордоидная глиома III желудочка	9444/1
Ангиоцентрическая глиома	9431/1
Астробластома	9430/3
<b>Опухоли сосудистого сплетения</b>	
Папиллома сосудистого сплетения	9390/0
Атипичическая папиллома сосудистого сплетения	9390/1
Карцинома сосудистого сплетения	9390/3
<b>Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли</b>	
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0
Ганглиоцитома	9492/0
Ганглиоглиома	9505/1
Анапластическая ганглиоглиома	9505/3
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта – Дюкло)	9493/0
Десмопластическая астроцитома и ганглиоглиома у детей	9412/1
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	9509/1
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	
Центральная нейроцитома	9506/1
Внежелудочковая нейроцитома	9506/1
Липонейроцитома мозжечка	9506/1
Параганглиома	8693/1
<b>Опухоли пинеальной области</b>	
Пинеоцитома	9361/1
Паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки	9362/3
Пинеобластома	9362/3
Папиллярная опухоль пинеальной области	9395/3
<b>Эмбриональные опухоли</b>	
Медуллобластомы, определяемые генетически	
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада WNT	9475/3*
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH и мутацией в гене TP53	9476/3*
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH без мутаций в гене TP53	9471/3
Медуллобластома, без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	9477/3*
Медуллобластома, группа 3	
Медуллобластома, группа 4	
Медуллобластомы, определяемые гистологически	
Медуллобластома, классическая	9470/3

Медуллобластома, десмопластическая/нодулярная	9471/3
Медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3
Медуллобластома, крупноклеточная/анапластическая	9474/3
Медуллобластома, БДУ	9470/3
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с повреждением гена C19MC	9478/3*
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, БДУ	9478/3
Медуллоэпителиома	9501/3
Нейробластома ЦНС	9500/3
Ганглионейробластома ЦНС	9490/3
Эмбриональная опухоль ЦНС, БДУ	9473/3
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	9508/3
Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными чертами	9508/3
<b>Опухоли черепных и спинальных нервов</b>	
Шваннома	9560/0
Клеточная шваннома	9560/0
Плексиформная шваннома	9560/0
Меланоцитарная шваннома	9560/1
Нейрофиброма	9540/0
Атипичная нейрофиброма	9540/0
Плексиформная нейрофиброма	9550/0
Периневриома	9571/0
Гибридные опухоли оболочек нерва	
Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (ЗОПН)	9540/3
Эпителиоидная ЗОПН	9540/3
ЗОПН с периневральной дифференцировкой	9540/3
<b>Менингиомы</b>	
Менингиома	9530/0
Менинготелиальная менингиома	9531/0
Фиброзная менингиома	9532/0
Переходная менингиома	9537/0
Псаммоматозная менингиома	9533/0
Ангиоматозная менингиома	9534/0
Микрокистозная менингиома	9530/0
Секреторная менингиома	9530/0
Менингиома с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией	9530/0
Метапластическая менингиома	9530/0
Хордоидная менингиома	9538/1
Светлоклеточная менингиома	9538/1
Атипичная менингиома	9539/1
Папиллярная менингиома	9538/3
Рабдоидная менингиома	9538/3
Анапластическая (злокачественная) менингиома	9530/3
<b>Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли</b>	
Солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитомы**	
Степень злокачественности (Grade) 1	8815/0



Степень злокачественности (Grade) 2	8815/1
Степень злокачественности (Grade) 3	8815/3
Гемангиобластома	9161/1
Гемангиома	9120/0
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/3
Ангиосаркома	9120/3
Саркома Капоши	9140/3
Саркома Юинга/ПНЭО	9364/3
Липома	8850/0
Ангиолипома	8861/0
Гибернома	8880/0
Липосаркома	8850/3
Фиброматоз десмоидного типа	8821/1
Миофибробластома	8825/0
Воспалительная миофибробластическая опухоль	8825/1
Доброкачественная фиброзная гистиоцитома	8830/0
Фибросаркома	8810/3
Недифференцированная плеоморфная саркома/ злокачественная фиброзная гистиоцитома	8802/3
Лейомиома	8890/0
Лейомиосаркома	8890/3
Рабдомиома	8900/0
Рабдомиосаркома	8900/3
Хондрома	9220/0
Хондросаркома	9220/3
Остеома	9180/0
Остеохондрома	9210/0
Остеосаркома	9180/3
<b>Меланоцитарные опухоли</b>	
Оболочечный меланоцитоз	8728/0
Оболочечная меланоцитома	8728/1
Оболочечная меланома	8720/3
Оболочечный меланоматоз	8728/3
<b>Лимфомы</b>	
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС	9680/3
Лимфомы ЦНС, ассоциированные с иммунодефицитом	
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома при СПИДе	
EBV-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, БДУ	
Лимфоматоидный грануломатоз	9766/1
Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома	9712/3
В-клеточные лимфомы ЦНС низкой степени злокачественности	
Т-клеточные и НК/Т-клеточные лимфомы ЦНС	
Анапластическая крупноклеточная, ALK-позитивная лимфома	9714/3
Анапластическая крупноклеточная, ALK-негативная лимфома	9702/3
MALT-лимфома твердой мозговой оболочки	9699/3

<b>Гистиоцитарные опухоли</b>	
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	9751/3
Болезнь Эрдгейма-Честера	9750/1
Болезнь Розаи-Дорфмана Ювенильная ксантогранулома Гистиоцитарная саркома	9755/3
<b>Герминогенные опухоли</b>	
Герминома	9064/3
Эмбриональный рак	9070/3
Опухоль желточного мешка	9071/3
Хорионкарцинома	9100/3
Тератома	9080/1
Зрелая тератома	9080/0
Незрелая тератома	9080/3
Тератома со злокачественной трансформацией	9084/3
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3
<b>Опухоли области турецкого седла</b>	
Краниофарингиома	9350/1
Адамантиномоподобная краниофарингиома	9351/1
Папиллярная краниофарингиома	9352/1
Гранулоклеточная опухоль области турецкого седла	9582/0
Питуцитомы	9432/1
Веретенклеточная онкоцитомы	8290/0
<p>Метастатические опухоли</p> <p>Морфологические коды взяты из Международной Классификации Онкологических заболеваний (ICD-O).  Поведение опухоли закодировано как:  /0 для доброкачественных опухолей;  /1 для пограничных или с неясным поведением;  /2 для раков in situ и интраэпителиальной неоплазии  III степени злокачественности; /3 для злокачественных опухолей.  * Эти новые коды были одобрены Комитетом IARC/WHO ICD-O.  ** Степень злокачественности указана в соответствии с классификацией опухолей мягких тканей и костей, ВОЗ, 2013.</p>	

Как видно из таблицы, в настоящей классификации впервые использована новая концепция формулировки диагноза опухолей ЦНС в молекулярную эру. Необходимые молекулярно-генетические исследования имеют как прогностическую так и диагностическую роль, проводятся методами иммуногистохимии (ИГХ) полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) [6, 7, 8].

Принципиальные изменения произошли в диагностике глиом, с введением в классификацию генетически определяемых форм. Существенно изменилась схема постановки их диагноза. Таким образом, в астроцитарных и олигодендроглиальных опухолях рекомендуется определение прогностических маркеров - IDH1/IDH2 (изоцитратдегидро-

геназа 1/2) и MGMT (метил-гуанин-метил-трансфераза). Наличие мутации IDH свидетельствует о более благоприятном исходе заболевания и демонстрируют более высокие показатели общей выживаемости. При наличии метилированного MGMT в опухоли, показана более высокая чувствительность к химиотерапии алкилирующими препаратами (темозоломид, производные нитрозомочевины).

С целью дифференциальной диагностики астроцитом с олигодендроглиомами, анапластической олигодендроглиомы с глиобластомой с олигодендроглиальным компонентом, необходимо FISH-исследование на делецию 1p/19q. Дифференциальная диагностика данных опухолей без FISH-анализа является невозможной, а пра-



вильная диагностика влияет на дальнейшую тактику лечения. Проспективные рандомизированные клинические исследования (фаза 3) подтвердили прогностическую и предиктивную значимость использования 1p/19q коделеции. Пациенты, у которых была обнаружена данная мутация показывают более хорошую ответную реакцию на лечение темозоломидом и лучевой терапией [4, 5, 9].

Во всех случаях опухолей детского возраста должны также в обязательном порядке проводиться молекулярно-генетические исследования. Особое внимание следует уделить опухолям головного мозга, расположенным по средней линии (мост, таламус, спинной мозг, мозжечок). При данной локализации опухоли необходимо исследовать мутацию H3 K27M, не смотря на гистологический тип опухоли (G=I–IV). Любая глиальная опухоль, имеющая данный вид мутации, расценивается как диффузная глиома средней линии (G=IV). Микроскопически диффузная глиома средней линии может быть неотличима от обычной астроцитомы, в том числе с низким уровнем экспрессии Ki-67, либо напоминает структуру анапластической астроцитомы, со всеми вытекающими последствиями для пациента [2, 4, 10, 11].

Принципиально новой нозологической единицей является эмбриональная опухоль с многослойными розетками с повреждением гена C19MC. Диагноз устанавливается на основании иммуногистохимического исследования белка LIN 28A. Различают с повреждением гена C19MC (95%) и без повреждения. Выявляется с помощью FISH исследования, имеет негативный прогноз [12, 14, 15].

Эпендимомы с химерой RELA (RELA fusion-positive) патогистологически неотличима от обычных супратенториальных эпендимом, прогноз при ней несколько хуже, чем у аналогов без соответствующих молекулярных изменений. Исследования проводятся иммуногистохимическим методом выявления экспрессии L1CAM. Имеет две степени злокачественности – grade II и III [13].

Новым подтипом глиобластом является эпителиоидная глиобластома, которая морфологически представлена разрастанием клеток с эпителиоидными, рабдоидными и/или гемистоцитарными чертами. Опухоль наблюдается у детей и лиц молодого возраста. В 50% всех случаев имеют BRAFV600E мутацию [12, 15].

При патогистологической диагностике медуллобластом, рекомендовано проводить молекулярно-генетические исследования, с определени-

ем молекулярных видов - WNT-активированная, SHH-активированная, медуллобластома без WNT и SHH активации (группа 3 и 4). WNT-активированная медуллобластома - встречается в 10% случаев, у детей от 7 до 14 лет, реже у молодых людей, прогноз благоприятный с выживаемостью близкой к 100%. SHH-активированная TP53 мутантная медуллобластома - встречается в 30% случаев, чаще у детей от 4 до 17 лет, исход менее благоприятный, 5-летняя выживаемость до 41%, коррелирует с гистологическим типом. SHH-активированная TP53 дикого типа медуллобластома - встречается чаще у детей в возрасте младше 4 лет, реже у подростков и молодых людей, 5-летняя выживаемость достигает 76%, коррелирует с гистологическим типом. При медуллобластоме с обширной нодулярностью имеет место более благоприятный исход, при соответствующей терапии. Медуллобластома без WNT и SHH активации (группа 3 и 4) - встречается в 60% случаев, в детском возрасте, реже у младенцев и взрослых. Относятся медуллобластомы 3 (в 20% случаев) и 4 группы (40%). 3 группа у взрослых встречается редко, 4 группа встречается в возрасте от 5 до 15 лет. 3 группа устанавливается на основании сверхэкспрессии MYC и амплификации MYC. При наличии амплификации MYC прогноз – неблагоприятный. Медуллобластома без WNT и SHH активации (группа 3 и 4) имеет морфологию классической, анапластической медуллобластом [16, 17, 18].

Определенные трудности могут возникнуть при патогистологической диагностике атипичской тератоидной/рабдоидной опухоли у детей. Морфологически опухоль полиморфная, имеет структуру, во многом сходную с нефробластомой (опухолью Вильмса). Иммуногистохимически опухоль экспрессирует эпителиальные, нейрональные и мезенхимальные маркеры. Окончательное заключение устанавливается только на основании иммуногистохимического исследования с INI1, при котором отмечается утрата ядерной экспрессии при позитивном внутреннем контроле в эндотелии сосудов. Детским нейрохирургам, онкологам и патологам важно знать, что всем детям до 5 лет с высокозлокачественными опухолями ЦНС необходимо проводить иммуногистохимическое исследование с INI1 [19].

В обновленной ВОЗ классификации опухолей ЦНС появилась также новая нозологическая единица - солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитомы – это мезенхимальная опухоль, фибробластического типа, часто с многочисленными

сосудистыми щелями и ветвящимися сосудами. Ранее классифицировалась отдельно как менингеальная солитарная фиброзная опухоль и гемангиоэпителиома. Диагностируется при диффузной экспрессии CD34 в опухолевых клетках. При GIII клетки опухоли теряют способность к экспрессии к CD34, в данном случае необходимо исследовать протеин STAT6 [20].

Заключение: Проведенный литературный анализ и многолетний опыт повседневной работы авторов позволили сделать вывод, что молекулярно-генетические исследования опухолей ЦНС, диагностика при помощи микроскопического изучения биоптата, оценки мутационного статуса и копийности генов-кандидатов являются очень важными методами исследования, в процессе постановки клинического диагноза нейроонкологическим больным.

Врачам патологам и нейроонкологам следует запомнить, что в большинстве случаев протокол патоморфологического заключения основывает-

ся не только на гистологическом исследовании образцов опухоли, но и на основании иммуногистохимического и молекулярно-генетических исследований. Без проведения данных исследований диагноз может быть неверным, со всеми вытекающими серьезными последствиями для здоровья пациента. Клинический диагноз у нейроонкологических больных устанавливается согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г., должен быть интегрированным, включать в себя гистологический тип опухоли, ее молекулярно-генетическую и клиническую характеристику.

Важным моментом в организации проведения молекулярно-генетических исследований является финансирование патоморфологических лабораторий, с дополнительным закупом дорогостоящего оборудования и расходного материала, расширением штата лабораторий с включением таких специалистов как врачи-генетики, биологи и биоинформатики.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. СПб, 1998.
2. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, №1.
3. Мацко Д.Е. Нейрохирургическая патология. СПб, 2015.
4. David N. Louis et al. WHO Classification of tumours of the Central Nervous System. Lyon, 2016. – 408 p.
5. Burger P.C., et al. Diagnostic pathology. Neuropathology, 2012.
6. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry, 4 edition, 2014.
7. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2012. – 624 с.
8. Коржевский Д.Э. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии (руководство). СПб, 2012.
9. Методические рекомендации к мастер-классам в рамках научно-практической конференции «Нейроморфология». Москва, 2019.
10. Christopher D.M. Fletcher and al. WHO classification of tumors of soft tissue and bone // Lyon. – 2013. – P. 27-32.
11. Рыжова М.В., Абсалямова О.В., Голанов А.В., Пицхелаури Д.И., Снигирева Г.П., Воронина Е.И., Шишкина Л.В., Панина Т.Н., Шибеева И.В., Шугай С.В., Старовойтов Д.В., Баринев А.А., Сычева Р.В., Зубова И.В. Молекулярные и прогностические особенности глиобластом с отсутствием мутаций генов IDH/BRAF/H3F3A у молодых пациентов // Вестник РНЦРР. – 2018. – том 18. – № 4. – С. 60-87.
12. Рыжова М.В., Шайхаев Е.Г., Казарова М.В., Тельшеева Е.Н., Шишкина Л.В., Шибеева И.В., Шугай С.В., Воронина Е.И., Снигирева Г.П. Спектр генетических нарушений в анапластических астроцитомах и анапластических олигодендроглиомах // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. – 2017. – том 81. № 6. – С. 25-30.
13. Кумирова Э.В. Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – № 1, том 4. – С. 32-36.
14. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Lyon, 2017.
15. Кит О.И., Водолажский Д.И., Росторгуев Э.Е., Франциянц Е.М., Панина С.Б. Молекуляр-

но-генетические маркеры глиом // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2017. – 35(4).

16. Лепесова М.М., Абдыгалык Б.А., Мырзалиева Б.Д. Клиническая диагностика медуллобластом // Вестник Каз. НМУ. – 2016. – №2. – С. 100-104.
17. Коростышевская А.М., Папуша Л.И., Савелов А.А. Врожденная медуллобластома: пре- и постнатальное МРТ наблюдение // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – 18(6). – С. 122-128.
18. Alexandrescu S., Korshunov A., Lai S.H. et al. Epithelioid Glioblastomas and Anaplastic Epithelioid Pleomorphic Xanthoastrocytomas – Same Entity or First Cousins? // Brain Pathol. – 2016. – 26(2). – P. 215-23. doi: 10.1111/bpa.12295. Epub 2017 Sep 22.
19. Митрофанова А.М., Коновалов Д.М., Кисляков А.Н., Рощин В.Ю., Абрамов Д.С., Рогожин Д.В. Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли детского возраста // Архив патологии. – 2013. – 5. – С. 60-73.
20. Ma L., Wang L., Fang X., Zhao C-H., Sun L. Diagnosis and treatment of solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma of central nervous system. Retrospective report of 17 patients and literature review // J Neurooncol. – 2017. – 131(1). – P. 153-161.

Б.Б. Жетпісбаев<sup>1</sup>, А.Ж. Досқалиев<sup>1</sup>, М.П. Солодовников<sup>1</sup>, А.Б. Қасымова<sup>1</sup>, Н.И. Турсынов<sup>2</sup>, С.К. Ақишулаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> Қарағанды медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан

## ОРТАЛЫҚ ЖҮЙКЕ ЖҮЙЕСІНІҢ ІСІКТЕРІН МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Бүгінгі күні Қазақстан Республикасында орталық жүйке жүйесі (ОЖЖ) ісіктерін молекулярлық-генетикалық зерттеу 2016 жылы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) жаңартылған жіктеуді енгізгеннен кейін туындаған өзекті және өте қызықты проблема болып табылады. Молекулалық-генетикалық зерттеулердің жаңа дәуірінде глиальды және эмбриональды ісіктердің патогистологиялық диагностикасында айтарлықтай өзгерістер болды.

Осыған байланысты орталық жүйке жүйесінің ісіктерін молекулалық-генетикалық зерттеу нейроонкологиялық науқастарды клиникалық диагностикалау процесінде маңызды зерттеу әдістерінің бірі болды.

**Негізгі сөздер:** нейроонкология, генетика, ми ісіктері, иммуногистохимия, ПТР, FISH-зерттеулер.

B.B. Zhetpisbaev<sup>1</sup>, A.Zh. Doskaliyev<sup>1</sup>, M.P. Solodovnikov<sup>1</sup>, A.B. Kasymova<sup>1</sup>, N.I. Tursynov<sup>2</sup>, S.K. Akshulakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> JSC "National Center for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> Karagandy Medical University, Karagandy, Republic of Kazakhstan

## MOLECULAR GENETIC STUDIES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS

Today, in the Republic of Kazakhstan, molecular genetic studies of central nervous system (CNS) tumors are an urgent and very interesting problem that arose in 2016 after the introduction of the updated classification by the World Health Organization (WHO). In the new era of molecular genetic research, there have been significant changes in the pathohistological diagnosis of glial and embryonic tumors.

In this regard, molecular genetic studies of CNS tumors have certainly become one of the most important research methods in the process of making a clinical diagnosis of neuro-oncological patients.

**Keywords:** neuro-oncology, genetics, brain tumors, immunohistochemistry, PCR, FISH research.

УДК 616-092.9 : 616.8-089

А.Ж. Доскалиев<sup>1</sup>, И.К. Мусабеков<sup>1</sup>, М.К. Сатов<sup>1</sup>, Х.А. Мустафин<sup>1</sup>, В.Б. Огай<sup>2</sup>, К.Р. Абуғалиев<sup>3</sup>,  
Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, А.М. Джумабаева<sup>1</sup>, М.Е. Нугуметова<sup>1</sup>, Р.Ж. Ауэзова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup> РГП «Национальный центр биотехнологии», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>3</sup> АО «Национальный центр онкологии и трансплантологии», г. Нур-Султан, Казахстан

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В НЕЙРОХИРУРГИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Для того, чтобы начать клинические испытания лекарственных средств и изделий медицинского назначения необходимо проведение доклинических исследований. А для проведения экспериментального доклинического исследования на животных (собаках, кроликах или крысах) необходимо правильно рассчитать дозу препаратов для наркоза, а также в совершенстве владеть техникой краниотомии на животных, выполнить безболезненную процедуру эвтаназии и т.д. Мы провели обзор научно-технической литературы за последние 30 лет, в результате которого были проанализированы основные рекомендации по анестезиологическому пособию, краниотомии, а также по эвтаназии при работе с экспериментальными животными.

В связи с относительной простотой ухода и доступностью, в качестве исследуемых животных мы выбрали кроликов. Принимая во внимание такие особенности этих животных, как небольшой вес и высокую скорость метаболизма, из-за которых действие многих инъекционных агентов может оказаться менее продолжительным, учёными сделаны следующие рекомендации: 1) при расчете дозы препаратов для наркоза необходимо учитывать фактический вес животного на момент операции; 2) нельзя подвергать кроликов длительному голоду и обезвоживанию.

Например, P. Alberius очень тщательно описал особенности проведения краниотомии у кроликов, уделяя большое внимание антибиотикопрофилактике, восполнению объёма циркулирующей крови (ОЦК) во время операции, а также профилактике гипотермии во время и после операции.

Эвтаназия кроликов проводится углекислым газом (CO<sub>2</sub>), к преимуществам которого относятся экономичность, относительная безопасность для пользователей и окружающей среды. При этом соблюдаются определённые условия: а) необходимо использование сжатого 100% CO<sub>2</sub> в баллонах, поставляемых с заданной скоростью вытеснения (от 10% до 70% объёма камеры в минуту); б) между использованиями камеры должны быть очищены от CO<sub>2</sub>; в) до остановки подачи CO<sub>2</sub> исследователь должен визуально убедиться, что животное умерло; г) скорость потока CO<sub>2</sub> может быть увеличена после того, как животные теряют сознание, чтобы ускорить смерть.

**Ключевые слова:** нейрохирургия, доклиническое исследование, эксперименты на животных.

### ВВЕДЕНИЕ

Золотым стандартом оценки эффективности и безопасности медицинских вмешательств являются научно-обоснованные данные рандомизированных клинических испытаний [1-3].

До начала проведения клинических испытаний лекарственных средств и изделий медицинского назначения необходимо проведение доклинического исследования. О важности доклинического исследования говорит история с седативным и снотворным препаратом талидомид. Этот пре-

парат получил широкую известность из-за своей тератогенности, после того, как в период с 1956 по 1962 годы в ряде стран мира родилось по разным подсчётам от 8000 до 12 000 детей с врождёнными уродствами, обусловленными приёмом талидомида беременными женщинами. Талидомидовая трагедия заставила многие страны пересмотреть существующую практику лицензирования лекарственных средств, ужесточив требования к исследуемым препаратам [4].



История первых анатомических исследований уходит далеко, во времена Древней Греции [5]. Учёные установили сходства и различия в анатомии и физиологии человека и животных [6]. В области нейрохирургии фундаментальные исследования с использованием моделей на животных начались с 20-х годов прошлого века [7-9]. У учёных появилась возможность разрабатывать новые процедуры и открывать новые концепции в нейрофизиологии, а нейронаука стала привлекать к себе всё больше целеустремленных и увлеченных открытиями людей [10].

Учёными Национального центра нейрохирургии совместно с исследователями Национального центра биотехнологии и Национального центра онкологии и трансплантологии была детально изучена проблема реконструкции дефектов твердой мозговой оболочки (ТМО) с применением внеклеточного матрикса в качестве трансплантата.

**ЦЕЛЬ.** Изучение различных методов проведения доклинических исследований с применением краниотомии у таких животных, как кролики.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Литературный обзор научных работ за последние 30 лет, описывающих анестезиологическое пособие, проведение краниотомии и эвтаназию экспериментальных животных.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Разработан протокол краниотомии и техника пластики ТМО на экспериментальных животных (кроликах).

**Анестезиологическое пособие.** Введение экспериментальных животных в наркоз сопряжено с множеством трудностей, особенно в условиях лаборатории. Домашний кролик имеет небольшой вес, а также поведенческие, физиологические и анатомические особенности, которые значительно отличают его от собак и кошек. При отборе подопытного животного для эксперимента важное значение имеют физический осмотр и точная оценка массы тела. Доказано, что знание особенностей воздействия анестетиков на сердечно-сосудистую и респираторную системы в сочетании с тщательной практикой мониторинга повысит безопасность седации и анестезии [11]. Использование анестетиков с легким седативным эффектом является достаточным, чтобы выполнить такие процедуры, как рентгенография, установка внутривенного катетера и фиксация лицевой маски для введения ингаляционных анестетиков [11]. На выбор дозы анестетика влияет наличие

сопутствующих заболеваний, поэтому, если есть сомнения относительно состояния здоровья животного, то следует начать анестезию и седацию с введения более низких доз или более мягких форм премедикантов с последующим титрованием инъекционных или ингаляционных препаратов до получения желаемого эффекта [11].

К седативным препаратам, которые применяются у кроликов относятся буторфанол – препарат из группы антагонистов-агонистов опиатных рецепторов или мидазолам – препарат короткого действия класса бензодиазепинов. Эти препараты можно использовать как по отдельности, так и вместе в таких дозах, как 0.4 мг/кг буторфанола и 2 мг/кг мидазолама. При этом мидазолам обеспечивает миорелаксацию, а буторфанол анальгезию [11]. Данная дозировка предлагается для взрослых здоровых кроликов. Следовательно, ослабленным и молодым кроликам следует уменьшить дозировку [11, 12]. Также возможно внутримышечное обезболивание кетаминном в сочетании с другими седативными средствами [13]. Необходимо помнить, что фактический вес кролика может оказаться меньше того, который мы увидим на циферблате весов. А это может быть связано с большой протяженностью кишечного тракта кролика, заполненного на момент взвешивания животного [14, 15]. В связи с тем, что кролики, особенно молодые особи, отличаются высоким метаболизмом, их нельзя длительное время оставлять без питания в связи с возможностью развития метаболического ацидоза [16]. Кроме того, у кроликов невозможно вызвать рвоту, но при необходимости можно остановить подачу пищи не более чем на 12 часов, а воду прекратить давать за 1-2 часа до начала процедуры [11].

С осторожностью следует назначать кроликам кетамин в комбинации с ксилазином. Это связано с тем, что ксилазин, оказывая успокаивающее, миорелаксирующее и обезболивающее действие на животных, в то же время является агонистом центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов. В связи с этим комбинация ксилазина с кетаминном может привести к угнетению дыхания и двигательному возбуждению [11]. Вследствие высокой скорости метаболизма кроликов, для них необходимо вводить большие дозы анестетика, чем, например, для собак [14]. Кроме того, кролики потребляют больший объем воды, чем собаки того же размера. Следовательно, истощение у кроликов может наступить раньше [17]. Учитывая объем предстоящей операции рекомендуется катетеризировать



ушную или любую другую подкожную вены катетером малого диаметра, чтобы обеспечить необходимый объём инфузии во время операции (р-р Рингера, глюкоза, 0,9% NaCl). В последующем катетер можно оставить до полного пробуждения.

В качестве анестетика можно использовать пропофол или тиопентал, но нужно рассчитать точную дозу, потому что препараты данной группы угнетают дыхание. Рекомендованная доза пропофола у кроликов массой 3,25 кг. без предварительной премедикации, доза препарата составляет примерно 8 мг/кг [18] и вдвое меньшая доза препарата для кроликов с премедикацией [11].

Для контроля за дыханием, а также для предотвращения гипоксии допускается использование эндотрахеальной интубации [11]. Кроликов можно интубировать либо с использованием детского ларингоскопа, либо с помощью метода слепой интубации эндотрахеальной трубкой диаметром 2,5-4 мм [11]. Из-за определённых анатомических особенностей дыхательных путей животного, использование метода визуализации имеет свои технические сложности, к которым относятся: длинная узкая полость рта, неспособность широко открыть рот животного, расположение гортани вентрально от дна рта, а также наличие нежных структур полости рта и гортани, которые с высокой вероятностью возможно повредить при манипуляциях. Некоторые учёные используют слепую интубацию, так как она может выполняться даже на очень маленьких кроликах и не сложна в проведении [17, 19, 20]. Неловкое обращение с гортанью кролика может привести к отеку и ларингоспазму. Чтобы избежать закупорки трубки при контакте со стенкой трахеи, необходимо максимально и аккуратно выпрямить шею кролика. Для контроля за интубацией кролика необходимо поднести зеркало или полированный конец ручки ларингоскопа к коннектору эндотрахеальной трубки: при правильной интубации животного можно обнаружить конденсат из полости трубки при выдохе животного [11].

Частота сердечных сокращений у бодрствующего кролика в норме варьирует от 125 до 325 ударов в минуту. Уменьшение частоты сердечных сокращений может сигнализировать о чрезмерной глубине анестезии. У бодрствующего кролика частота дыхания составляет от 30 до 60 дыхательных движений в минуту. Поэтому необходимо внимательно следить за качеством дыхания, так как увеличение усилий, прилагаемых животным, или уменьшение движений дыхательного мешка

может сигнализировать о закупорке эндотрахеальной трубки, что может произойти даже при небольшом количестве слизи.

Во время проведения операции необходимо подложить под животное одеяло с подогревом или обложить кролика бутылками с теплой водой для избегания переохлаждения. Всем экспериментальным животным перед операцией необходимо определять в крови гематокрит, общий белок, электролиты и исследовать выделительную функцию почек. Во время операции очень важно восполнять жидкости организма животного раствором Рингера либо физиологическим раствором, при этом скорость введения жидкости должна составлять 10 мл/кг/час с увеличением дозы в случае кровопотери. Для этого можно установить инфузомат, либо проводить инфузию небольшими порциями каждые 5 минут через порт для внутривенного катетера [11].

Подъем животного, перемещение по клетке и прием пищи говорит о благополучном пробуждении и восстановлении животного. Если во время пробуждения кролик вялый, это значит, что необходимо постараться восполнить объём жидкости, электролиты или глюкозу крови. Нужно помнить, что кролики не издаются звуков и не ведут себя, как кошки или собаки, когда испытывают боль. Поэтому, если ожидается, что после операции могут быть болевые ощущения, то следует назначить обезболивающие препараты. В качестве анальгетика может быть использован бупренорфин (0,01–0,03 мг/кг каждые 6–8 часов в/в или в/м) или нестероидные противовоспалительные средства.

**Краниотомия.** После нескольких лет экспериментов шведскими учеными в 1989 году был описан протокол простого, безопасного и эффективного способа краниотомии у белых кроликов породы New Zealand с весом от 176 до 1030 гр. [21], который с небольшими изменениями повторялся другими исследователями.

Вот протокол операции.

Внутримышечная нейрорептаналгезия проводится с помощью смеси флуанизон 10 мг/мл и фентанил 0,2 мг/мл; 0,6 мл на кг массы тела, при этом премедикация не проводится. После начала алгезии, примерно через 10 минут операционное поле удаляется от волос и обрабатывается хлоргексидином 5мг/мл. Животное укутывается и укладывается на живот и обнажается краниофациальная область. Парамедианный разрез кожи производится от носовой до теменной областей, с дальнейшим скелетированием костей черепа.



С помощью краниотома с алмазным наконечником аккуратно производится краниотомия размерами 4x6 мм, во избежание повреждения ТМО и венозных синусов. Во время трепанации операционное поле периодически орошается стерильным NaCl 0,9% во избежание перегревания в результате воздействия лампы микроскопа. Гемостаз по краям кости проводится с помощью костного воска, закрытие раны - с помощью 4/0 Dexon. Время операции 10-15 мин.

Хирургические инструменты подвергаются стерилизации в автоклаве перед первой операцией утром, и выдерживаются 15 мин в 70% растворе спирта между операциями.

Для компенсации дегидратации животному подкожно вводятся 10 мл стерильного NaCl 0,9% тотчас после операции. Антибиотикотерапия проводится с помощью внутримышечного введения стрептоциллина (дигидрострептомицин 0,25 гр/мл и бензилпенициллин 0,2 гр/мл) один раз в день в течение 7 дней.

Кроликов оставляют на электрическом одеяле и дополнительно накрывают полотенцем, чтобы поддерживать нормальную температуру тела. Животные находятся под постоянным наблюдением в течение, по крайней мере, первых 4 часов. Проводится взвешивание кроликов один раз в день в течение первой послеоперационной недели [21]. Дозировка наркоза, указанная в протоколе операции, является достаточной для проведения 15 минутной операции. Более низкие дозировки наркоза приводят к необходимости повторной инъекции, что авторы связывают с ускоренным метаболизмом у кроликов. С другой стороны, чрезмерно высокие дозировки могут привести к угнетению дыхания, как, например, при наркозе с использованием барбитуратов [21].

Для снижения риска микробиологического заражения раны в послеоперационном периоде соблюдаются строгие правила ухода за животными, накладываются асептические хирургические повязки на рану, соблюдается тщательная гигиена у животных, а также назначаются антибиотики широкого спектра действия. Успех любой операции зависит от знания и предупреждения возможных осложнений, чётко продуманной стратегии [21].

Одной из важных проблем хирургии головного мозга является образование послеоперационных спаек. Так, в 2014 году турецкие учёные впервые провели исследование, во время которого изучили применение гемостатической губки Spongostan для профилактики спаечного

процесса [22]. Spongostan представляет собой стерильную, водонерастворимую, податливую, абсорбирующую губку из свиного желатина, которая широко используется как гемостатический материал во многих областях хирургии. Эксперимент был проведен на 18 кроликах породы New Zealand (средний вес 2,45 кг). Экспериментальных животных разделили на 2 группы. В первой группе вскрытие ТМО проводилось с применением губки Spongostan, а во второй группе без неё, при этом вскрывали ТМО в виде подковы. Субдурально укладывалась гемостатическая губка Spongostan (при этом размер накладываемой заплатки был шире чем размер дуротомии). ТМО была ушита узловыми швами в обеих группах. Через 90 дней животные были выведены из эксперимента путем введения летальной дозы анестетика. На основании полученных результатов эксперимента исследователи пришли к выводу, что сформированный слой губкой Spongostan, может предотвратить развитие спаечного процесса и снизить риск выполнения повторных операций.

Другая научная публикация – это исследование G. Faller и соавторов [23], проведенная в 2015 году. В статье описывается разработка полностью интегрированного пружинного устройства из биорассасывающегося полимера [23]. Анализ эффективности расширения черепа после линейной трепанации черепа в этом исследовании проводился также на кроликах породы New Zealand, а в эксперимент было взято 12 самок в возрасте 45 дней. В данном эксперименте 6 кроликам из 12 выполняли сагиттальную остэктомию и устанавливали пружины с упором в края костного дефекта, а в контрольной группе из 6 кроликов была выполнена остэктомия без установки пружины.

Предварительная анестезия у животных проводилась следующими препаратами: кетамин (20 мг/кг в/м), ксилазин (1 мг/кг в/м) и трамадол (5 мг/кг в/м). Общая анестезия проводилась ингаляцией изофлурана через трахеальную канюлю. После индукции голову каждого животного освобождали от волосяного покрова путём бритья и обрабатывали антисептическим раствором, а место разреза инфильтрировали 0,5% раствором бупивакаина. Разрез кожи длиной 3 см. производили по средней линии. Для линейной трепанации черепа шириной 6 мм. использовался низкоскоростной наконечник с бором диаметром 5 миллиметров. Трепанация выполнялась от точки, находящейся на 10 мм кпереди от коронарного шва до лямбдовидного шва. Для антибиотикопрофилактики ис-



пользовался энрофлоксацин 5 мг/кг, в/м, один раз в сутки, 3 дня. Рентгенологическое исследование животному проводилось после введения кетамина (20 мг/кг), мидазолама (2 мг/кг) и изофлурана. Пять животных умерли: один кролик - из контрольной группы и четыре - из основной группы. Три кролика умерли сразу после операции: из них два кролика умерли из-за кровотечения, а один кролик умер вследствие развившегося выраженного неврологического дефицита. Один кролик умер через 24 часа после операции, а другой умер во время седации, у обоих животных наблюдались признаки неврологического расстройства в виде атаксии и нистагма. После линейной трепанации черепа кроликов и успешной имплантации пружины произошло расширение черепа. Хорошая переносимость импланта соседними тканями была подтверждена при проведении гистологического исследования [23].

Ещё одно исследование материалов для краниопластики было проведено Hassanein A. с соавторами [24]. Сравнивались костный трансплантат rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2) и опилки костной ткани. Исследование было проведено на 22 кроликах породы New Zealand, в возрасте от 12 до 16 месяцев. Подопытным животным производилась краниотомия теменной кости размерами 17x17 мм, при этом ТМО сохранялась. В первой группе дефект кости черепа оставляли открытым. В второй группе подопытных кроликов с дефектом кости черепа проводилась пластика дефекта кости аутоотрансплантатом – костной стружкой, полученной из лобных костей. В третьей группе костный дефект теменной области восстанавливали коллагеновой губкой, пропитанной раствором rhBMP-2. В четвертой группе теменная кость расщеплялась и укладывалась на костный дефект с фиксацией титановыми пластинами. Результаты эксперимента: краниопластика дефекта черепа аутокостью является наиболее предпочтительным, потому что стружки черепной костной ткани подвергаются меньшей резорбции. Использование rhBMP-2 закрывает теменные дефекты на 99,6%, однако, индуцированная rhBMP-2 кость оказалась намного тоньше, чем заживший частичный трансплантат или опилки собственной кости [24].

**Эвтаназия.** Слово эвтаназия означает мягкую смерть и должно рассматриваться как акт гуманного убийства с минимумом боли, страха и страдания. При обеспечении эвтаназии, то есть прекращения жизни, необходимо принимать во вни-

мание аномальные поведенческие и физиологические реакции экспериментального животного, которые могут указывать на наличие тревоги и страха.

На основе изучения различных методов эвтаназии были выявлены допустимые и недопустимые методы для различных животных. В результате этого Европейской комиссией был напечатан отчет об эвтаназии экспериментальных животных [25].

Вот методы, допустимые для грызунов в бессознательном состоянии:

1. Быстрое замораживание можно использовать только после того, как грызун полностью потеряет сознание.

2. Обескровливание можно использовать после того, как грызун потеряет сознание.

3. Воздушная эмболия может применяться только к грызунам в бессознательном состоянии, поскольку она может быть болезненной.

4. Хлорид калия кардиотоксичен, он вызывает удушье, вокализацию, мышечные спазмы и судорожные припадки, что делает его неприемлемым для многих операторов. Поэтому его можно использовать только после того, как животное будет полностью анестезировано.

5. Этанол использовался внутрибрюшинно в дозе 70%. Однако, он вызывает раздражение при концентрации более 10%, что делает это неприемлемым для эвтаназии, если грызун не находится в бессознательном состоянии.

Методы, не приемлемые для эвтаназии грызунов:

1. Переохлаждение. Ни при каких обстоятельствах нельзя убивать грызунов, помещая их в морозильную камеру. Замораживание может использоваться только в отношении животных, которым обеспечена анестезия.

2. Азот убивает грызунов в результате гипоксии, что неприемлемо, поскольку для достижения бессознательного состояния требуется больше времени, чем для других методов. Крысы перед потерей сознания проявляют признаки паники и стресса.

Закись азота убивает грызунов из-за аноксии, дез. йствует медленно. Грызуны демонстрируют признаки повышенной активности перед смертью, что указывает на степень беспокойства. Это делает метод неприемлемым в качестве метода эвтаназии.

4. Циклопропан является гуманным и быстрым средством для уничтожения грызунов, но он чрез-



вычайно опасен для оператора и поэтому не считается приемлемым.

5. Эфир и хлороформ ни при каких обстоятельствах не должны использоваться для эвтаназии грызунов. Оба вещества чрезвычайно опасны для оператора, а эфир при вдыхании вызывает раздражение дыхательных путей.

6. Следующие методы не должны использоваться для уничтожения грызунов: декомпрессия, вакуум, асфиксия, перегревание, утопление, трихлорэтилен, метоксифлуран, цианистый водород, стрихнин, никотин, хлоралгидрат, сульфат магния, курариформные препараты и другие нервно-мышечные блокаторы.

7. Кетамин не считается приемлемым препаратом для эвтаназии, поскольку потребуются большие дозировки. Приемлемо использование его вместе с ксилазином.

8. Седативные средства. Из-за больших дозировок, необходимых для смерти животного, седативные препараты неприемлемы в качестве средств эвтаназии.

9. Агенты, вводимые перорально.

10. Наркотические анальгетики. Производные опиатов, такие как морфин и эторфин, являются депрессантами центральной нервной системы, а также анальгетиками. Передозировка вызывает смерть из-за угнетения дыхательных центров в мозговом веществе. Однако, реакции разных видов животных сильно различаются: некоторые виды становятся агрессивными из-за больших доз этих препаратов. Поскольку информации о гуманности этих препаратов не так много, они неприемлемы в качестве средств эвтаназии.

Большой интерес у учёных вызывает эвтаназия лабораторных животных углекислым газом. AVMA – Американская ветеринарная медицинская ассоциация (American Veterinary Medical Association) считает этот метод эвтаназии углекислым газом "приемлемым с учетом условий". Эти условия требуют использование сжатого 100% углекислого газа в баллонах, поставляемых с заданной скоростью вытеснения (от 10% до 70% объема камеры в минуту) согласно разным источникам [26-28]. Недопустимы предварительно заполненные камеры: камеры должны быть опорожнены и очищены между использованием, а исследователь перед остановкой подачи CO<sub>2</sub> должен визуально убедиться, что животное умерло. После того, как животные теряют сознание скорость потока CO<sub>2</sub> может быть увеличена,

чтобы ускорить смерть. К преимуществам CO<sub>2</sub> относятся экономичность, относительная безопасность для пользователей и окружающей среды. Кроме того, данный метод подходит для одновременной эвтаназии нескольких грызунов [28].

#### **Заключение.**

До начала проведения клинических испытаний лекарственных средств и изделий медицинского назначения необходимо проведение доклинического исследования. Проведение экспериментального доклинического исследования на животных (кроликах) имеет свои особенности: необходим правильный расчет дозировки препаратов для наркоза, отработка техники краниотомии и процедуры эвтаназии.

При расчете дозировки препаратов для анестезии следует учитывать фактический вес кролика и высокую скорость метаболизма, следовательно, во-первых, действие многих инъекционных агентов может оказаться менее продолжительным, чем у собак, а во-вторых, не следует подвергать кроликов длительному голоду и обезвоживанию. Краниотомия у кроликов имеет свои особенности, предполагающие определённые технические трудности. Поэтому при проведении операции исследователям следует опираться на протокол, предложенный P. Alberius, где большое внимание уделяется антибиотикопрофилактике, восполнению ОЦК путём инфузии различных растворов во время операции, а также профилактике гипотермии у животных во время операции.

Метод эвтаназии кроликов углекислым газом "приемлемым с учетом условий". Вот условия: а) Необходимо использование сжатого 100% углекислого газа в баллонах, поставляемых с заданной скоростью вытеснения (от 10% до 70% объема камеры в минуту); б) Недопустимы предварительно заполненные камеры: камеры должны быть опорожнены и очищены между использованием, а исследователь перед остановкой подачи CO<sub>2</sub> должен визуально убедиться, что животное умерло; в) После того, как животные теряют сознание скорость потока CO<sub>2</sub> может быть увеличена, чтобы ускорить смерть. К преимуществам CO<sub>2</sub> относятся экономичность, относительная безопасность для пользователей и окружающей среды.

Результаты представленного литературного обзора подтверждают, что проведение нейрохирургического эксперимента на кроликах при соблюдении всех правил и рекомендаций может быть проведено успешно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. London L., Hurtado-de-Mendoza A., Song M., Nagirimadugu A., Luta G., Sheppard V.B. Motivators and barriers to Latinas' participation in clinical trials: the role of contextual factors // *Contemporary clinical trials*. – 2015. – 40. – P. 74-80.
2. Varse F., Janani L., Moradi Y., Solaymani-Dodaran M., Reza Baradaran H., Rimaz S. Challenges in the design, conduct, analysis, and reporting in randomized clinical trial studies: A systematic review // *Med J Islam Repub Iran*. – 2019. – 33. – 37. doi: 10.34171/mjiri.
3. McKenzie J.E., Herbison G.P., Roth P., Paul C. Obstacles to researching the researchers: A case study of the ethical challenges of undertaking methodological research investigating the reporting of randomized controlled trials // *Trials*. – 2010. – 11(1). – P. 28.
4. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities // *Lancet*. – 1962. – 1. – P. 45.
5. Staden H.V., Herophilus H. *The Art of Medicine in Early Alexandria* // Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1989.
6. Franco N.H. Animal Experiments in Biomedical Research: A Historical Perspective // *Animals (Basel)*. – 2013 Mar. – 3(1). – P. 238–273. doi: 10.3390/ani3010238.
7. Cassasa C.S.B. Multiple traumatic cerebral hemorrhages // *Proc NY Path Soc*. – 1924. – 24. – P. 101-106.
8. Osnato M., Giliberti V. Postconcussion neurosis - Traumatic encephalitis. A conception of postconcussion phenomena // *Arch Neurol Psych*. – 1927. – 18. – P. 181-214.
9. Windle W.F., Groat R.A. Disappearance of nerve cells after concussion // *Anat Rec*. – 1945. – 93. – P. 201-209.
10. Jannetta P.J. Developments in neurosurgery: "the 4 factors" // *Neurosurgery*. – 2009. Oct;65 (4 Suppl). – A9. – P. 10. doi: 10.1227/01.NEU.0000339116.52265.1C.
11. Borkowski R., Karas A.Z. Sedation and anesthesia of pet rabbits. // *Clin Tech Small Anim Pract*. – 1999 Feb. – 14(1). – P. 44-9. doi: 10.1016/S1096-2867(99)80026-7.
12. Portnoy L.G., Hustead D.R. Pharmacology of butorphanol tartrate in rabbits // *Am J Vet Res*. – 1992. – 53. – P. 541-543,
13. Mason D.E. Anesthesia, analgesia, and sedation for small mammals In: Hillyer EV, Quesenberry KE, (eds). *Ferrets, Rabbits, and Rodents*.//Clinical Medicine and Surgery Philadelphia, PA: Saunders, 1997. – P. 378-391.
14. Mader D.R: Basic approach to veterinary care. In: Hillyer EV, Quesenberry KE, (eds). *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia, PA: Saunders, 1997. – P. 160-168.
15. Harvey R.C., Walberg J Special considerations for anesthesia and analgesia in research animals. In: Short CE, (ed). // *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1987. – P. 380-392.
16. Lipman N.S., Marini R.P., Fleckneli PA. Anesthesia and analgesia in rabbits. In: Kohn DF, Wixson SK, et al, (eds) // *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. San Diego, CA: Academic Press, 1997. – P. 205-232.
17. Harkness J.E., Wagner J.E. *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*. (Ed 4). // Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1989.
18. Aeschbacher G., Webb A.I. Propofol in rabbits 1. Determination of an induction dose. // *LabAnim Sci*. – 1993. – 43. – P. 324-327.
19. Wixson S.K., Manning P.J., Ringier D.H., Newcomer C.E. Anesthesia and analgesia. (eds). // *The Biology of the Laboratory Rabbit*. Ed 2. San Diego, CA: Academic Press, 1994. – P. 87-109.
20. Patil V.U., Fairbrother C., Dunham B.M. Endotracheal intubation in the rabbit: a quick, reliable method // *Lab Anim*. – 1997. – P. 28-29.
21. Alberius P., Klinge B., Isaksson S. Management of craniotomy in young rabbits // *Laboratory Animals*. – 1989. – 23. – P. 70-72.
22. Ozdol C., Alagoz F., Yildirim A.E., Korkmaz M., Daglioglu E., Atilla P., Muftuoglu S., Belen A.D. Use of Spongostan™ for Prevention of Cranial Subdural Adhesions Following Craniotomy in an Experimental Rabbit Model. // *Turk Neurosurg*. – 2015. – 25 (5). – P. 707-11. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.10891-14.1.
23. Faller G., dos Santos L.A., Marques D., Collares M.V. Development and testing of an absorbable spring for cranial expansion in rabbits // *J Craniomaxillofac Surg*. – 2015 Sep. – 43(7). – P. 1269-76. doi: 10.1016/j.jcms.2015.06.006. Epub 2015 Jun 17.
24. Hassanein A.H., Couto R.A., Kurek K.C., Rogers G.F., Mulliken J.B., Greene A.K. Experimental Comparison of Cranial Particulate Bone Graft, rhBMP-2, and Split Cranial Bone Graft for Inlay Cranioplasty // *Cleft Palate Craniofac J*. – 2013

- May. - 50(3). – P. 358-62. doi: 10.1597/11-273. Epub 2012 Aug 31.
25. Close B., Banister K., Baumans V., Bernoth EM., Bromage N., Bunyan J., Erhardt W., Flecknell P., Gregory N., Hackbarth H., Morton D., Warwick C. Recommendations for euthanasia of experimental animals. Working party report. European Commission // Laboratory Animals. -1996. - 30. – P. 293-316.
26. Leary S., Anthony R., Cartner S., Corey D., Grandin T., Greenacre C., Gwaltney-Brant S., McCrackin M.A., Meyer R., Miller D., Shearer J., Yanong R. [Internet]. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2013 edition. [Cited 11 February 2020]. // <https://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia.pdf>
27. Proposed 2019 Updates to the AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals [Cited 11 February 2020]. Available at: <https://www.avma.org/KB/Policies/Docum>
28. Shomer N.H., Allen-Worthington K.H., Hickman D.L., Jonnalagadda M., Newsome J.T., Slate A.R., Valentine H., Williams A.M., Wilkinson M. Review of Rodent Euthanasia Methods. // J Am Assoc Lab Anim Sci. - 2020 May 1. - 59(3). - P. 242-253. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-19-000084.

А.Ж. Доскалиев<sup>1</sup>, И.К. Мусабеков<sup>1</sup>, М.К. Сатов<sup>1</sup>, Х.А. Мустафин<sup>1</sup>, В.Б. Огай<sup>2</sup>, К.Р. Абуғалиев<sup>3</sup>,  
Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, А.М. Джумабаева<sup>1</sup>, М.Е. Нугуметова<sup>1</sup>, Р.Ж. Ауэзова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Ұлттық биотехнология орталығы» РМК, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>3</sup> «Ұлттық онкология және трансплантология ғылыми орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## НЕЙРОХИРУРГИЯДАҒЫ ЭКСПЕРИМЕНТТІК ЖАНУАРЛАРҒА КЛИНИКАҒА ДЕЙІНГІ ЗЕРТТЕУЛЕР. ӘДЕБИ ШОЛУ

Дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдарды клиникалық сынауды бастау үшін клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу қажет. Жануарларға (иттерге, қояндарға немесе егеуқұйрықтарға) эксперименттік клиникаға дейінгі зерттеу жүргізу үшін наркозға арналған препараттардың дозасын дұрыс есептеу, жануарларға краниотомия техникасын жетік меңгеру, эвтаназияның ауыртпалықсыз рәсімін орындау және т.б. қажет. Біз соңғы 30 жылдағы ғылыми-техникалық әдебиеттерге шолу жасадық, нәтижесінде тәжірибелік жануарлармен жұмыс жасау кезіндегі анестезиологиялық құрал, краниотомия, сондай-ақ эвтаназия бойынша негізгі ұсыныстар талданған болатын.

Күтім жасаудың салыстырмалы қарапайымдылығына және зерттелетін жануарлар ретінде қол жетімділігіне байланысты біз қояндарды таңдадық. Бұл жануарлардың салмағы аз және метаболизмнің жоғары жылдамдығы сияқты ерекшеліктерін, көптеген инъекциялық агенттердің әрекеті ұзаққа созылмауы мүмкін екенін ескере отырып, келесі ұсыныстар келтірілді: 1) наркозға арналған препараттардың дозасын есептеу үшін операция кезіндегі жануардың нақты салмағын ескеру қажет; 2) қояндарды ұзақ уақыт аштыққа және сусыздануға ұшыратпау керектігі.

P. Alberius қояндардағы краниотомияның ерекшеліктерін өте мұқият сипаттап, антибиотик профилактикасына, операция кезінде айналымдағы қан көлемін (АҚК) толықтыруға, сондай-ақ операция кезінде және одан кейін гипотермияның алдын алуға көп көңіл бөлді.

Қояндардың эвтаназиясы көбінесе көмірқышқыл газымен (CO<sub>2</sub>) жүзеге асырылады, оның артықшылығы үнемділік, пайдаланушылар мен қоршаған орта үшін салыстырмалы қауіпсіздік болып табылады. Бұл жағдайда атап айтқанда белгілі бір шарттар сақталады: а) берілген ығыстыру жылдамдығымен жеткізілетін (минутына камера көлемінің 10%-дан 70%-ға дейін), баллондардағы сығылған 100% CO<sub>2</sub> пайдалану қажет, б) камераны пайдалану арасында CO<sub>2</sub>-ден тазалау керек; в) CO<sub>2</sub> жеткізілімін тоқтатпас бұрын, зерттеуші жануардың өлгеніне көз жеткізуі керек; г) өлімді тездету үшін CO<sub>2</sub> ағынының жылдамдығын жануарлар есінен танып қалғаннан кейін арттыруға болады.

**Негізгі сөздер:** нейрохирургия, клиникаға дейінгі зерттеулер, жануарларға жасалатын эксперименттер.

A.Zh. Doskaliyev<sup>1</sup>, I.K. Musabekov<sup>1</sup>, M.K. Satov<sup>1</sup>, K.A. Mustafin<sup>1</sup>, V.B. Ogai<sup>2</sup>, K.R. Abdugaliyev<sup>3</sup>, B.B. Zhetpisbayev<sup>1</sup>, A.M. Dzhumabayeva<sup>1</sup>, M.E. Nugumetova<sup>1</sup>, R.Zh. Auezova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> JSC «National Centre for Neurosurgery», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> RSE «National Center for Biotechnology», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> JSC «National Scientific Center for Oncology and Transplantation», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## PRECLINICAL STUDIES ON EXPERIMENTAL ANIMALS IN NEUROSURGERY. LITERATURE REVIEW

In order to begin clinical trials of drugs and medical devices, preclinical studies are required. To conduct an experimental preclinical study on animals (dogs, rabbits or rats), it is necessary to correctly calculate the dose of drugs for anesthesia, to be fluent in the technique of craniotomy on animals, to perform a painless euthanasia procedure, etc. We conducted a review of scientific and technical literature over the past 30 years, as a result of which we analyzed the main recommendations for anesthesia, craniotomy, and euthanasia when working with experimental animals.

Due to the relative ease of caring for them and their availability, we chose rabbits as test animals. Taking into account such characteristics of these animals as low weight and high metabolic rate, due to which the effect of many injectable agents may be shorter, the following recommendations were highlighted: 1) when calculating the dose of drugs for anesthesia, it is necessary to take into account the actual weight of the animal at the time of surgery; 2) do not expose rabbits to prolonged hunger and dehydration.

P. Alberius very carefully described the features of craniotomy in rabbits, paying great attention to antibiotic prophylaxis, replenishment of circulating blood volume (BCC) during surgery, as well as the prevention of hypothermia during and after surgery.

Rabbit euthanasia is often carried out with carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), with the benefits of being economical and relatively safe for users and the environment. In this case, certain conditions are met: a) it is necessary to use compressed 100% CO<sub>2</sub> in cylinders supplied with a given displacement rate (from 10% to 70% of the chamber volume per minute); b) between use the chambers must be purified of CO<sub>2</sub>; c) before stopping the supply of CO<sub>2</sub>, the investigator must visually verify that the animal has died; d) CO<sub>2</sub> flow rate can be increased after animals lose consciousness in order to hasten death.

**Keywords:** neurosurgery, preclinical studies, experiments on animals.

УДК 616-006.48 : 615.37 : 611.018.83

Х.А. Мустафин (PhD), А.Т. Майдан

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

## ИММУНОТЕРАПИИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИБЛАСТОМАМИ В РК

*Клетки иммунной системы играют ключевую роль в иммунотерапии глиобластом. При создании вакцин основная задача исследователей заключалась в том, чтобы выяснить: какая именно клетка или популяция клеток могут быть использованы для создания вакцин? В 1973 году Ральф Стейнманн, американский иммунолог и цитолог, открыл дендритные клетки и доказал их значимую роль в иммунной системе, за что в 2011 получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Проведя анализ результатов многочисленных исследований из различных стран, проведенных в течение последних двух десятилетий и посвящённых применению вакцин из дендритных клеток, мы постараемся разобраться: что такое дендритные клетки, как создаются вакцины, определить дальнейшие перспективы их использования.*

**Ключевые слова:** глиобластома, иммунотерапия, дендритные клетки, вакцинация.

### Введение

Исторически сложилось такое мнение, что центральная нервная система (ЦНС) лишена иммунологического контроля [1]. Функцию защитного механизма в ЦНС играет гематоэнцефалический барьер, структура, которая состоит из перicyтов, астроцитарных ножек и специализированных эндотелиальных клеток [2]. Однако, результаты исследования Lampson L.A. показали, что в отличие от других систем, ЦНС имеет активный и регулируемый иммунный контроль с циркулирующей различных популяций иммунных клеток [3]. Это помогает объяснить количество существенных отличий между различными иммунными реакциями [4]. Более того, в головном мозге имеются собственные лимфатические сосуды, называемые оболочечными лимфатическими сосудами [5]. Они служат важным путем, через который менингеальные антигенпрезентирующие клетки (АРС) и растворимые факторы вещества мозга достигают глубоких шейных лимфатических узлов. Это, по мнению некоторых ученых, может повлиять на процесс отторжения опухоли [6]. Предполагается, что синаптическая пластичность во время роста, регулирование процесса регенерации после повреждения и инициация Т-клеточно-опосредованных реакций при некоторых заболеваниях регулируются главным комплексом гистосовместимости I (МНС I) [7]. Также стоит отметить, что дендрит-

ные клетки (ДК), речь о которых пойдет позже, в норме обнаруживаются исключительно в таких васкуляризированных структурах, как оболочки головного мозга и хориоидальные сплетения. В паренхиме головного мозга они обнаруживаются только при наличии воспалительного, ракового или нейродегенеративного процесса [8].

### Происхождение глиальных опухолей

Глиальные клетки являются поддерживающими клетками ЦНС. Глиомы возникают только в том случае если эти поддерживающие глиальные клетки (или нейрональные стволовые клетки) становятся злокачественными [9]. Тяжесть злокачественных новообразований классифицируется по степеням. Такие патологические особенности опухоли, как аномальный внешний вид ядра (ядерная атипия), некроз, микрососудистая пролиферация и кровоизлияния, определяют степень агрессивности лечения, прогноз заболевания [10].

Глиомы низкой степени злокачественности (I-II) характеризуются: 1) мутациями в гене дегидрогеназы изоцитрата (IDH1) [11], 2) слоями опухолевых клеток, окружающих кровеносные сосуды, формирующие псевдопапиллярные структуры и 3) присутствием периваскулярных псевдорозеток [12]. В более чем 70% случаев мутации IDH1 вызываются единственной заменой нуклеотида в 132-й аминокислоте от аргинина (R) к гистидину (H). Глиомы низкой степени злокачествен-

ности с мутациями IDH1 без коудаления 1 пункта и 19q предполагают относительно благоприятный прогноз. Однако, глиомы низкой степени злокачественности без мутаций IDH1 характеризуются худшими прогнозами [13].

С другой стороны, глиомы более высокой степени злокачественности (III-IV) проявляют злокачественные признаки: глиомы III степени злокачественности включают в себя анапластические глиомы [14], тогда как глиомы IV степени злокачественности представлены глиобластомой (GBM) [15]. GBM характеризуется различными молекулярными сигнатурами и генетическими мутациями. Такие процессы, как делеции хромосом 1p и 19q, коделеции 1p и 19q и мутации в обратной транскриптазе теломеразы (TERT) [16] относятся к числу присутствующих в GBM. В то время как одиночные делеции 1p и 19q представляют собой астроцитарную линию, совместные делеции 1p и 19q указывают на олигодендроцитическую линию, которые наилучшим образом реагируют на терапию, темозоломидом [17]. IDH1 мутации связаны с более длительной общей выживаемостью и «выживаемостью без прогрессирования» у пациентов с GBM [18].

В 2012 году проект «Атлас ракового генома» («Cancer Genome Atlas») впервые проанализировал геномные изменения в GBM. На основании оценки мутационных изменений в 601 гене в GBM они выделили 4 основных подтипа:

а) Пронеуральный подтип, который встречается у более молодых пациентов с GBM, показывает олигодендроцитическую линию и характеризуется усиленными мутациями в опухолевом белке 53 (TP53) и генах IDH1.

б) Нейронный подтип, который встречается у пожилых пациентов с GBM, имеет астроцитическую линию без особенно высокой или низкой скорости мутации в определенных генах.

с) Классический подтип характеризуется отсутствием TP53 мутаций и усиленной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

д) Мезенхимальный подтип характеризуется мутациями в генах нейрофибромина 1, фосфатазы и тензина (PTEN) и TP53 и показывает астроглиальную линию [19].

В условиях GBM многие периферические макрофаги рекрутируются, чтобы составить большую часть неопухолевых клеток, они известны как ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) [20]. Эти макрофаги обладают значительным разнообразием и пластичностью: например,

M-1 характеризуются провоспалительным действием, а M-2 иммуносупрессивным. M-2 скомпрометированная популяция макрофагов имеет пониженную способность активировать иммунную систему и повышенную способность индуцировать ремоделирование тканей путем деградации внеклеточного матрикса и васкуляризации, которые поддерживают GBM [21].

Роль дендритных клеток в патогенезе глиальных опухолей еще изучается, но текущие исследования предполагают сложное взаимодействие между ДК, микроглией и макрофагами, Т-клетками и опухолевыми клетками в микроокружении опухоли (TME). Одной из предполагаемых ролей ДК в этом контексте является распознавание и представление опухолевых антигенов в головном мозге или в глубоких шейных лимфатических узлах, дренирующих опухоль. Это позволяет вызвать скоординированные Т-клеточные ответы [8]. Посредством сигналов 1 и 2 костимулирующих взаимодействий эти ДК мобилизуют и стимулируют развитие таких эффекторных Т-клеток, как цитотоксические Т-клетки и Т-хелперные клетки [22].

Ассоциированные с глиомой антигены (GAA) представляют собой генетические мутации, которые присутствуют как в опухолевых, так и в нормальных клетках, но в большинстве случаев экспрессируются в опухолевых клетках. Такие антигены, ассоциированные с глиомой, как gp100, EphA2, IL-13R $\alpha$ 2 и сурвивин могут быть применены в качестве таргетов иммунной терапии, хотя они могут ограничивать способность иммунной системы генерировать устойчивый ответ. Следующие антигены - глиомспецифические антигены (GSA) представляют собой мутации, которые уникальны для опухоли и обладают более иммуногенным потенциалом, чем GAA [23].

Обнаружено, что эпидермальный фактор роста (EGFR) амплифицируется в глиомах у 40% пациентов, в большинстве случаев со структурной перестройкой, под которой нужно понимать мутацию EGFRvIII, характеризующуюся делецией во внеклеточном домене EGFR [24]. Это приводит к продукции новой глициновой аминокислоты на сплайс-соединении и является наиболее распространенной мутацией EGFR в глиомах [23].

### Лечение GBM

Первичное лечение GBM включает хирургическую резекцию опухоли, химио- и лучевую терапию. При стандартной терапии алкилирующий агент-темозоломид вводят вовремя и после

лучевой терапии. У пациентов с недавно диагностированной GBM (nGBM) метилирование промотора O6-methylguanine-DNA метилтрансферазы (MGMT) предсказывает ответ на алкилирующие агенты; его статус может играть решающую роль в использовании монотерапии у лиц пожилого возраста [25]. Национальная комплексная сеть по борьбе с раком (NCCN) описывает такие основные проблемы, связанные с лечением GBM, как:

- недостаточное проникновение лекарств через ГЭБ;
- расположение опухоли;
- устойчивость к химиотерапии и лучевой терапии;
- хорошо развитое кровоснабжение опухоли;
- молекулярная, генетическая и морфологическая гетерогенность [26].

Несмотря на многочисленные исследования и клинические усилия, за последние восемь десятилетий к показателям выживаемости среди пациентов с GBM прибавился всего один месяц в десятилетие [27]. В частности, медиана выживаемости пациентов с GBM, которые получили лу-

чевую терапию и хирургическое вмешательство в 2000-2003 годах, составила 12 месяцев, что увеличилось до 14,2 месяцев в 2005-2008 годах, вероятно, за счет добавления темозоламида [28]. Сегодня медиана выживаемости пациентов с GBM составляет 15-16 месяцев для тех пациентов, кто получает хирургическое лечение, лучевую терапию, химиотерапию и tumor-treating fields (TT-Field) [29], а 2-летняя выживаемость составляет лишь 27,2% [30].

Американские ученые Puja Sharma и Waldemar Debinski из Wake Forest University School of Medicine опубликовали обзорную работу по рецепторно-таргетированной терапии, используемой при лечении глиальных опухолей. По мнению этих авторов, на сегодняшний день существуют такие методы лечения глиальных опухолей, как пептидные вакцины, использование антител, иммунотерапия, терапия с использованием вирусов, использование ингибиторов иммунных чек-поинтов и тирозин-киназных ингибиторов [31]. Краткое изображение направленности их действий можно увидеть на рисунке 1.

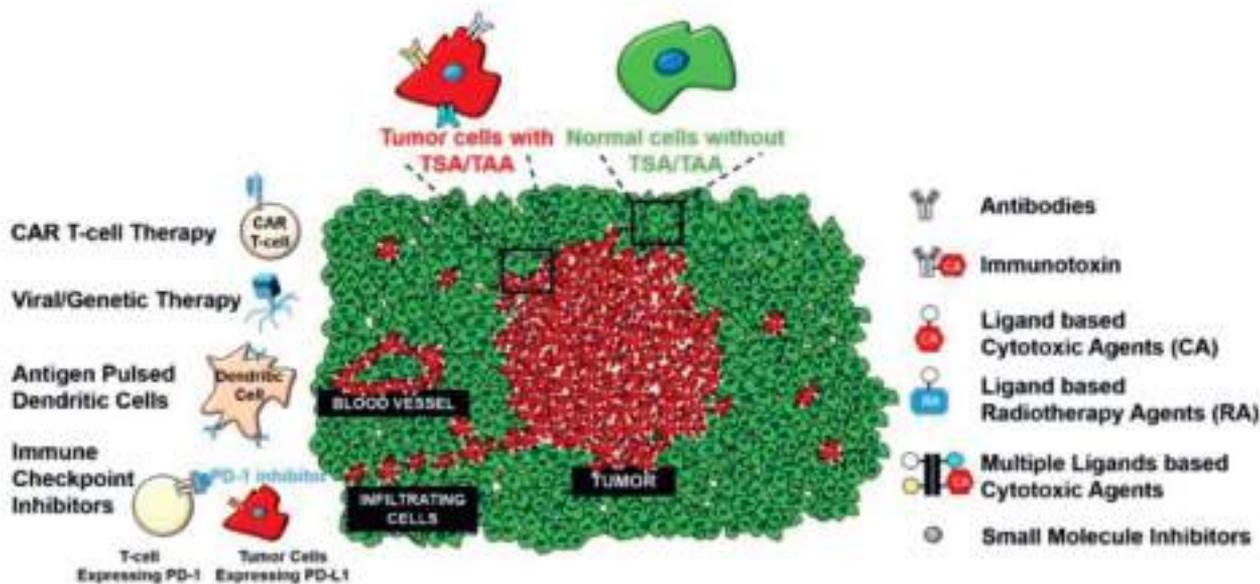


Рисунок 1 – Схема различных рецептор-таргетированных методов лечения, используемых для лечения глиобластомы

Опухолевые клетки экспрессируют опухолевый специфический антиген/опухолевый ассоциированный антиген (TSA/TAA), которые отсутствуют в здоровых соседних нормальных клетках. Эти методы лечения специально нацелены на TSA/TAA, чтобы ограничить цитотоксические/радиотерапевтические эффекты опухолевыми клетками и избавить их от нормальных аналогов [31].

Из-за инфильтрации опухоли, высокого риска повреждения двигательных и чувствительных центров, молекулярная резекция опухоли посредством применения иммунотерапии различными агентами на клетки GBM представляет большой клинический интерес.

### Иммунотерапия

Термин «Иммунотерапия» определен «Национальным институтом рака» («National Cancer



Institute») как: «тип биологической терапии, который использует вещества для стимуляции или подавления иммунной системы, чтобы помочь организму бороться с раком или другими заболеваниями» [32]. Иммуноterapia делится на активную иммуноterapia и пассивную иммуноterapia. Активная иммуноterapia вызывает опухолеспецифический иммунный ответ посредством инъекции чужеродных антигенов, главным образом посредством инъекции вакцины (включая пептидные и клеточные вакцины), в то время как пассивная иммуноterapia, включая терапию антителами, достигает противоопухолевых ответов посредством инъекции новых иммуномодулирующих биопрепаратов вместо непосредственной активации иммунной системы [33]. Такие свойства мозга, как иммунокомпетентность и способность активированных Т-клеток проникать в ЦНС, а также снижение барьерных функций вещества мозга вокруг опухоли указывают на то, что иммунная система имеет доступ к злокачественным клеткам. Это значит, что мы можем разработать определённые схемы лечения на основе законов иммунной системы, и, тем самым, улучшить текущие стандарты лечения GBM [34].

В последнее время иммуноterapia стала перспективным методом лечения в качестве дополнения к хирургии, лучевой терапии, химиотерапии и целевой терапии при таких раковых заболеваниях, как меланома и немелкоклеточный рак легких, однако, для лечения GBM вакцины находятся еще на различных стадиях испытаний. Ziren Kang с коллегами в 2011 году опубликовал работу по применению иммунотерапии, а именно различных вакцин, при лечении GBM [35]. В своей работе он указал на те вакцины, которые были использованы в период с 1993 по 2017 годы. Он описал их побочные эффекты, а также сравнил среднюю выживаемость пациентов и выживаемость без прогрессирования [36]. Были описаны следующие вакцины:

- PEP-3-KLH,
- HSPPC-96,
- вакцины на основе дендритных клеток.

Несколько слов об этих вакцинах: PEP-3-KLH-вакцину, нацеленную на type III epidermal growth factor receptor mutation учёные начали использовать в 2009 году, но по итогам 4-й фазы исследований в 2016 году вакцина потеряла свою актуальность [37]. Вакцину HSPPC-96- heat shock protein-peptide complex учёные начали использовать в 2011 году, а сейчас исследование находится на второй фазе. В связи с этим обстоятельством

достоверных данных по использованию, применению и возможным побочным эффектам данной вакцины недостаточно [38]. В отличие от PEP-3-KLH и HSPPC-96, вакцины на основе дендритных клеток описаны многочисленными авторами различных стран. Более того, описаны методы их производства, которые можно найти в свободном доступе.

#### **Дендритные клетки.**

Американский иммунолог и цитолог, Ральф Стейнманн, открыл дендритные клетки (ДК) и доказал их значимую роль в иммунной системе еще в 1973 году, за что в 2011 году получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине [39].

Антигенпрезентирующие клетки (APC), к которым относятся ДК, представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток, которые опосредуют клеточный иммунный ответ путем обработки и представления антигенов для распознавания определенными лимфоцитами, такими как Т-клетки. Классические APC включают:

- дендритные клетки,
- макрофаги,
- клетки Лангерганса
- В-клетки.

Среди антигенпрезентирующих клеток, ДК являются клетками с наиболее сильной антигенной презентацией в организме человека: они стимулируют переход врожденного иммунитета в приобретенный иммунитет. В норме ДК образуются из гемопоэтических стволовых клеток, созревают, мигрируют в лимфатические узлы и начинают играть важную роль в иммунном ответе, дифференцировке и презентации экзогенного/эндогенного антигена лимфоцитов [40].

Представление антигена зрелой ДК после стимуляции ассоциированными с патогеном молекулярными паттернами приводит к возникновению антиген-специфического иммунитета [41]. Они играют решающую роль в защите организма от чужеродных антигенов и формируют связь между врожденной и приобретенной иммунной системой. Столкнувшись с чужеродными антигенами, в частности с патогенными молекулярными паттернами, ДК действуют как дозорные против врожденного иммунного ответа, высвобождая активирующие цитокины. Являясь «дирижёрами всего оркестра» адаптивной иммунной системы, ДК принимают, обрабатывают и представляют антигены на своей клеточной поверхности Т-клеткам и В-клеткам, тем самым активируют наивные, эффекторные и иммунные клетки памяти или поддерживают толерантность к самоантигенам [42].



Благодаря работе Ральфа Стейнманна «Decisions about dendritic cells: past, present and future», опубликованной в 2012 году, в настоящее время ученые пришли к единому консенсусу в отношении того, что ДК вакцины могут привести к долгосрочным эффектам, индуцируя специфические для опухоли Т-клетки и иммунологическую память [43]. Конкретный механизм действия ДК вакцины описывается следующим образом: загруженные опухолевым антигеном ДК мигрируют к лимфатическому узлу, где они презентуют опухолевые пептиды, полученные из антигена лейкоцитарным антигенам человека (HLA) и, тем самым, инициируют противоопухолевый Т-клеточный ответ [30].

#### **Актуальность для Казахстана**

По данным Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, в Республике Казахстан заболеваемость злокачественными опухолями центральной нервной системы за последние десятилетия возросла на 70,0% с 362 (2,3%000) первично выявленных больных в 2000 году, до 641 (3,9%000) больных в 2011 году [44, 45].

В 2017 году этот показатель заболеваемости злокачественными опухолями центральной нервной системы в РК вырос до 796, в 2018 году до 812 случаев в год. При этом число случаев с впервые в жизни установленным диагнозом «злокачественное новообразование» в 2017 году составляло 379, в 2018 году составляло 395 у мужчин. Относительно женщин этот показатель составлял 417 случаев как в 2017, так и в 2018 годах. Смертность от злокачественных новообразований ЦНС была в 2017 году 388- 2,2 на 100.000 населения. В 2018 году 385 случаев- 2,5 на 100.000 населения. Одногодичная летальность от злокачественных новообразований ЦНС составила 25,2% в 2017 году, и 25,0% в 2018 году, причем соотношение между одногодичной летальностью и опухолями ЦНС в IV стадии составило 4,5 в 2017 году и 4,7 в 2018 году. Стоит также отметить, что по количеству пациенты с опухолями ЦНС в IV стадии находятся на третьем месте после злокачественных новообразований пищевода и шейки матки [46].

#### **Лечение злокачественных новообразований головного мозга в РК**

В 2017 году 27,4% пациентов с диагнозом «злокачественное новообразование ЦНС» получили хирургическое лечение, 15,3% получили лучевую терапию, 3,0% получили химиолучевой метод лечения, 4,7% получили консервативное лечение,

29,9% получили комбинированное лечение, 15,3% получили комплексное лечение.

В 2018 году из всех пациентов 15,1% пациентов с диагнозом «злокачественное новообразование ЦНС» получили хирургическое лечение, 55,2% получили лучевую терапию, 9,6% получили химиолучевой метод лечения, 8,8% получили консервативную терапию, 6,3% получили комбинированное лечение, 3,3% получили комплексное лечение [46]. Официальной информации, подтверждающей факт применения иммунотерапии дендритными клетками у пациентов с глиальными опухолями головного мозга в РК, не было найдено.

#### **Использование дендритных клеток зарубежными коллегами**

##### *Япония*

Самое первое упоминание использования ДК вакцины в 2001 году сделано авторами Kikuchi и его коллегами, которые протестировали ДК вакцины на базе «The Institute of DNA Medicine», Токио, Япония. При разработке вакцины в качестве антигена они использовали облученные клетки аутологичной глиомы на 8 пациентах с рецидивирующими злокачественными глиомами. Время выживания пациентов в исследовании не сообщалось, но авторы отметили, что 2 пациента продемонстрировали частичный ответ на лечение [47]. В 2004 году Kikuchi опубликовал продолжение своей оригинальной статьи, но в это исследование был включен IL-12 адъювант к ДК вакцине. На 8-недельной отметке у 7 из 8 пациентов была зафиксирована стабильная нейровизуализация или частичная реакция на лечение [48].

##### *США*

В 2001 году американские ученые Yu и его коллеги в Maxine Dunitz Neurosurgical Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA, также начали публиковать результаты своих исследований. Они разработали ДК вакцины, используя аутологичные пептиды поверхности опухолевых клеток в качестве антигена. Примечательно, что они зафиксировали увеличение средней общей выживаемости у 9 пациентов с недавно диагностированными злокачественными глиомами (7 из которых были GBM) с 8,4 месяцев до 15 месяцев [49].

В 2004 году Yuso своими коллегами провели еще одно исследование, где 14 пациентов с недавно диагностированными или рецидивирующими злокачественными глиомами были пролечены ДК вакцинами, созданными из аутологичного опухолевого лизата. В этом исследовании



авторами было отмечено статистически значимое увеличение медианной выживаемости у вакцинированных пациентов (133 недели) по сравнению с контрольной группой по возрасту, полу и заболеваниям (30 недель) [50].

В 2005 году ученые Linda M. Liau и коллеги из University of California Los Angeles опубликовали результаты исследования фазы I, в котором исследователи проводили лечение 12 пациентов с GBM (5 рецидивирующих и 7 недавно диагностированных), используя ДК вакцины. В качестве антигена были использованы пептиды, связанные с опухолью элюированной кислотой, а пациенты, получавшие вакцину, имели значимое увеличения выживаемости без прогрессирования (19,9 месяца против 8,2 месяца) и общую выживаемость (35,8 месяца против 18,3 месяца) по сравнению с контрольной группой [51].

В 2008 году Christopher J Wheeler из University of California Los Angeles опубликовал вторую фазу применения ДК вакцины. Они обнаружили, что пациенты с GBM (53%) демонстрировали > или = 1,5-кратные ответы цитокинов, усиленные вакциной. Эндогенные противоопухолевые ответы аналогичной величины наблюдались у 22% пациентов с GBM до вакцинации. Пациенты, которые «ответили» на лечение ДК вакциной демонстрировали значительно более длинные times to tumor progression (TTP) and survival (TTS) по сравнению с пациентами, которые не ответили. Иммунное усиление у респондентов вакцин логарифмически коррелировало с TTS и TTP. Это было первое сообщение о прогрессирующей корреляции между клиническим исходом рака и чувствительностью к Т-клеткам после терапевтической вакцинации у людей и первое отслеживание такой корреляции с терапевтически эксплуатируемым изменением опухоли [52].

Наконец, в 2018 году, упомянутые выше ученые Linda M. Liau и коллеги опубликовали третью фазу рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического испытания аутологичной импульсной дендритной клеточной вакцины (DCVax-L). В качестве антигена они использовали опухолевый лизат. Вакцину они испытывали на участниках из 4 разных стран: США, Англия, Канада и Германия. Стоит отметить, что из 331 участника, 99 человек получили плацебо, в роли которого выступили периферические мононуклеарные клетки крови. Исследование было начато в 2007 году, но из-за экономических

факторов исследование было приостановлено с 2009 по 2011 годы, а самый последний пациент был добавлен в исследование в ноябре 2015 года. Изначально были отобраны пациенты, у которых балл по шкале Карновского был выше 70; возраст от 18 до 70 лет; имела место адекватная функция костного мозга, печени и почек, продолжительность жизни  $\geq 8$  недель; имелось достаточное количество резецированного опухолевого материала для получения аутологичной вакцины. При этом у этих пациентов должны были отсутствовать другие предшествующие злокачественные новообразования в течение последних 5 лет. Кроме того, на момент исследования у них должны отсутствовать активные вирусные инфекции. Все пациенты были подвергнуты хирургическому удалению опухоли. После операции пациенты обеих групп продолжали получать ежемесячный адъювантный темозоломид (150-200 мг/м<sup>2</sup>/день  $\times$  5 дней каждые 28 дней), с переменным получением ДК вакцины или плацебо. Результаты исследования включали следующее: для пациентов с метилированным промотером MGMT (n = 131), средняя общая выживаемость (median Overall Survival, mOS) составила 34,7 месяца после операции, с 3-летней выживаемостью 46,4%. На момент этого анализа 223 пациента прожили на 30 месяцев  $\geq$  после даты операции; 67 из них (30,0%) прожили  $\geq 30$  месяцев и имели производную Kaplan-Meier (KM) mOS 46,5 месяцев; 182 пациента прожили  $\geq 36$  месяцев после операции; 44 из них (24,2%) прожили  $\geq 36$  месяцев и имели mOS, полученный из KM, 88,2 месяца; 100 пациентов с mOS 40,5 месяцев будут проанализированы дополнительно [53].

#### *Европа*

Бельгийские ученые из Catholic University of Leuven, Бельгия, Steven De Vleeschouwer и коллеги решили использовать адъювантную вакцинацию аутологичными зрелыми дендритными клетками, нагруженными опухолевыми лизатами, полученными из мультиформной аутологичной резецированной GBM во время рецидива на 65 пациентах. Ученые сделали вывод, что тенденция к улучшению выживаемости без прогрессирования наблюдалась при более быстром графике вакцинации дендритными клетками с повышением лизата опухоли. Единственным серьезным побочным эффектом в данном исследовании была нейротоксичность 4 степени, связанная с возникшим перитуморальным отеком у одного пациента [54].



### *Kumai*

Jan C.I. и коллеги из «Китайского Национального Университетского Госпиталя» в 2016-2018 гг. провели ретроспективное исследование по применению вакцины дендритными клетками и опубликовали его в журнале «Frontiers in Immunology». Они выделили две группы пациентов: первая, состоящая из 27 пациентов, получала конкомитантную терапию вакциной дендритными клетками и химиорадиотерапию темозоламидом; вторая группа состояла из 20 человек и получала только вакцину дендритными клетками. В этом исследовании был также проведён иммуногистохимический анализ биопсийного материала и мононуклеарных клеток периферической крови на CD45, CD4, CD8, programmed death ligand 1 (PD-L1), и programmed death 1 (PD-1). В результате анализа данных исследователями было обнаружено, что среди всех пациентов, получающих адъювантную терапию вакциной ДК, лучшие результаты отмечены в группе пациентов более молодого возраста (менее 57 лет), с более низким соотношением PD-1/CD8 в мононуклеарных клетках периферической крови, с большей резекцией опухоли, а также при назначении химиорадиотерапии темозоламидом [55].

### **Использование ДК вакцины у детей со злокачественными глиомами**

В «David Geffen School of Medicine, UCLA» Joseph L. Lasky и его коллеги испытывали ДК вакцину на 7 пациентах со злокачественными глиомами, 5 из которых были GBM. К сожалению, все 3 дозы ДК вакцины получили только трое пациентов, так как родители одного пациента отказались от испытаний, у трех оставшихся было слишком быстрое прогрессирование заболевания. Только у одного из трех детей был описан побочный эффект в виде повышения печеночных трансаминаз до 5447 U/l (изоферменты: кишечник 4%, кость 68%, и печень 28%), вследствие чего этот участник исследования больше не продолжал получать ДК вакцины. Двое пациентов, которые получали вакцину, имели хорошее качество жизни и у них не было описано каких-либо побочных эффектов [56].

### **Производство ДК вакцины in-vitro**

Для создания ранних поколений ДК вакцин использовались незрелые или зрелые модифицированные ДК. В настоящее время для создания ДК вакцин используются подмножества свежее-изолированных природных ДК с адъювантными ус-

ловиями культивирования созревания для оптимизации эффективности [57].

Производство опухолевого лизата было подробно описано в исследовании L.Lasky. Они описывают этот процесс следующим образом: для получения опухолевого лизата ткань опухоли головного мозга измельчают стерильным скальпелем, промывают дистиллированным фосфатным буферным солевым раствором (dPBS) и инкубируют с коллагеназой (Advanced Biofactors, Lynbrook, NY, USA) в течение 8-12 часов при комнатной температуре. Для получения лизатов суспензии опухолевых клеток подвергали пяти циклам замораживания-оттаивания, центрифугировали при 800 × g в течение 10 минут и затем лизат удаляли из пробирки. Часть лизата сохраняли для контроля роста опухоли и проведения микробиологического исследования. Общую концентрацию белка каждого опухолевого лизата определяли с использованием анализа белка Bio-Rad DC (Bio-Rad Corp., Hercules, CA, USA), и аликвоты лизата с 100 мкг измеренного общего белка использовали для пульсации ДК вакцин для каждой инъекции [56].

Дендритные клетки лабораторным путём выделяют из крови пациентов, затем добавляют к ним продуцирующие опухоль-ассоциированные антигены (ТАА) и после этого вакцину вводят обратно пациентам. Это делается для того, чтобы попытаться активировать CD4 и CD8 Т-клетки и, таким образом, селективно воздействовать на опухолевые клетки, экспрессирующие антиген-презентирующие клетки [58]. Наиболее распространенный подход к генерированию ДК in-vitro, это использование выделенных моноцитов CD14 из мононуклеарных клеток периферической крови пациента (рис. 2). Лейкоферез используется для выделения мононуклеарных клеток периферической крови пациента [56]. С помощью культивирования с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) и IL-4 в течение 5-7 дней проводится дифференцировка моноцитов в незрелые ДК. В дальнейшем, как это описывает Helmut Jonuleit, в течение от 16 до 20 часов ДК созревают в цитокиновом коктейле, состоящем из GM-CSF, IL-4, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, и, в некоторых случаях, простагландина E2 (PGE2) [59].

В своём исследовании Linda M. Liao и коллеги, утверждают, что ДК вакцины (DCVax-L) и плацебо (PBMC) были подготовлены Cognate Bio Services, Inc. для всех пациентов в США и Канаде, а Cognate Bio Services, Inc. вместе с Институтом клеточной

терапии Фраунгофера для пациентов в Европе. Производство DCVax-L включало переработку резецированной опухолевой ткани в лизат, а затем сбор, очистку, дифференцировку, активацию и загрузку аутологичных ДК. Для получения полных десяти доз, для 36-месячного графика лечения и наблюдения было необходимо приблизительно 2 г опухолевой ткани. Вакцину аликвотировали в индивидуальных дозах и криоконсервировали при температуре  $<150^{\circ}\text{C}$ . Каждое лечение

DCVax-L включало дозу 2,5 миллиона ДК с аутологичным опухолевым лизатом, которое вводилось внутривенно в область плеча. График введения вакцины выглядит таким образом: дни 0, 10 и 20, затем месяцы 2, 4 и 8, и затем с 6-месячными интервалами, начиная с 12 месяца. Стоит также отметить, что если первая инъекция была сделана в правое плечо, вторая должна была быть сделана в левое плечо [53].

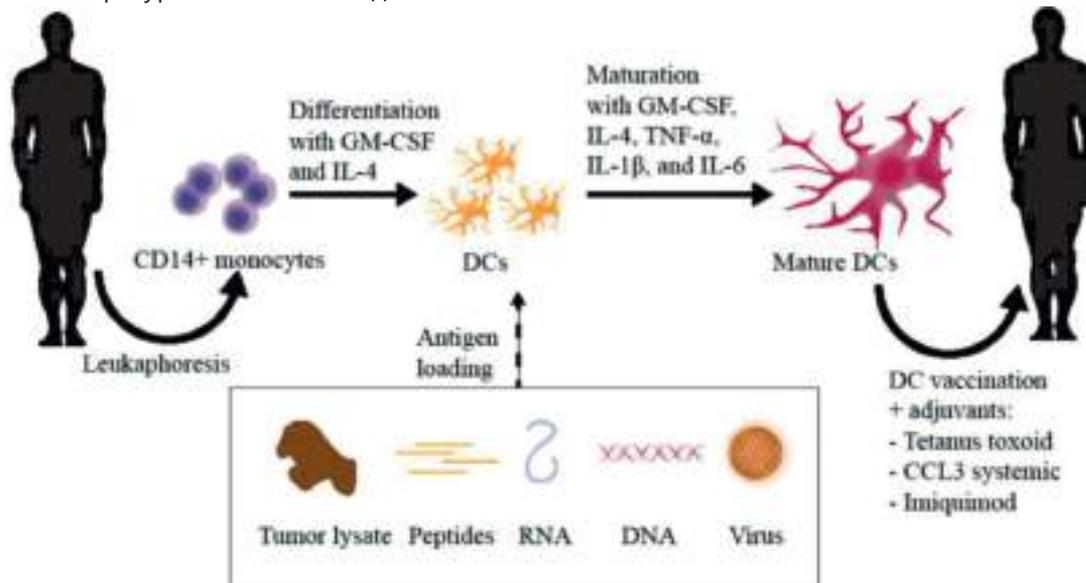


Рисунок 2 –Производство вакцины in-vitro

ДК вакцины для иммунотерапии GBM получают in vitro с использованием CD14 моноцитов, выделенных из мононуклеарных клеток периферической крови пациента. Моноциты обычно дифференцируют в незрелые ДК путем инкубации с GM-CSF и IL-4 в течение 5-7 дней. Альтернативно, моноциты могут быть дифференцированы всего за 2 дня с использованием новых «быстрых ДК» протоколов. Затем ДК созревают в цитокиновом коктейле в течение 16-20 часов и «загружаются» опухолевым антигеном. При этом ДК могут быть загружены различными форматами опухолевого антигена, включая пептиды, опухолевый лизат, ДНК и РНК. Наконец, ДК вводятся обратно пациенту, где они перемещаются к дренирующим вакцину лимфатическим узлам, и вызывают там специфический иммунный ответ опухоли. Иногда проводится инъекция такими адъювантами, как столбнячный токсин, чтобы увеличить миграцию ДК в лимфатические узлы и повысить эффективность вакцины [60].

### Выбор антигена

В самых ранних исследованиях Ashley D.M., в 1997 году и Heimberger A.B. в 2000 году для производства ДК вакцины использовали лизат из опухоли [61, 62]. Недостатком использования всего лизата опухоли в GBM является процесс разбавления иммуногенных антигенов другими антигенами в лизате. Это приводит к менее эффективному поглощению и менее эффективному представлению иммуногенных антигенов ДК для инициирования противоопухолевого ответа. Кроме того, существует опасение, что опухолевые клетки могут высвободить иммуносупрессивные молекулы, которые являются контрпродуктивными для генерирования эффективной ДК вакцины. В результате этого некоторые группы учёных провели поиск антигенов, более специфичных для GBM и которые могут быть совместно культивированы с ДК для обеспечения презентации антигена наиболее иммуногенных пептидов для направления опухоли-специфических иммунных реакций [3]. Единственным опухолеспецифическим антигеном,



на который были нацелены ДК вакцины при лечении GBM, является рецепторный вариант III эпидермального фактора роста (EGFRvIII) [63].

#### **Токсичность DCVax-L**

Единственным серьезным побочным эффектом в исследовании Steven De Vleeschouwer была нейротоксичность 4 степени, связанная с перитуморальным отёком у одного пациента [54]. Только у одного из трех детей в исследовании L. Lasky был описан побочный эффект в виде повышения печеночных трансаминаз до 5447 U/l (изоферменты: кишечник 4%, кость 68%, и печень 28%) [56].

В исследовании Linda M. Liau, в которой были проведены все 3 фазы исследования применения DCVax-L вакцины, описаны побочные эффекты только у 7 пациентов (2,1%): отёк головного мозга у 3 пациентов (0,9%), судороги у 2 пациентов (0,6%), тошнота у 1 пациента (0,3%) и инфекция лимфатических желез у 1 пациента (0,3%) [54].

#### **Использование различных подходов в лечении GBM**

Неудовлетворительный ответ GBM на иммунотерапию указывает на то, что агрессивные глиомы высокой степени невозможно победить просто одними ДК вакцинами. GBM использует несколько механизмов иммунного побега путем стимуляции иммуносупрессивной среды, которая препятствует эффективному выполнению иммунными клетками своих функций [64].

Терапия, нацеленная на IL-13RA2, описана наиболее подробно. Это связано с тем, что этот интерлейкин и его лиганды являются наиболее изученными: существует около 30 вариантов лечения, ориентированных на IL-13RA2, которые были использованы для нацеливания и уничтожения клеток глиомы *in vitro*, на доклинических и клинических условиях. Одной из многообещающих вакцин, нацеленной на IL-13RA2, является ICT-107, которая представляет собой аутологичную вакцину на основе дендритных клеток, пульсирующую с шестью различными антигенами: IL-13RA2, антиген 1, связанный с меланомой (MAGE-1), белок 2, связанный с тирозином (TRP-2), гликопротеин 100 (gp100), рецептор эпидермального фактора роста (HER-2) и отсутствующий при меланоме 2 (AIM-2). Однако фаза III клинического испытания ICT-107 (NCT02546102) была приостановлена Immuno Cellular из-за отсутствия финансирования для завершения испытания. Стоит заметить, что в этом исследовании приняло большое число участников: 414. Выживаемость без прогресси-

рования была значительно улучшена в исследовании фазы II на 2,2 месяца ( $P= 0.011$ ) [65].

#### **Заключение**

Несмотря на многочисленные исследования и клинические усилия, за последние восемь десятилетий к показателям выживаемости среди пациентов с GBM прибавился всего один месяц в десятилетие [27]. В частности, медиана выживаемости пациентов с GBM, которые получали лучевую терапию и хирургическое вмешательство в 2000-2003 годах, составила 12 месяцев, и увеличилась до 14,2 месяцев в 2005-2008 годах, вероятно, за счет добавления темозоламида [28]. Медиана выживаемости для тех пациентов с GBM, которые получают хирургическое лечение, лучевую терапию, химиотерапию и tumor-treating fields (TT-Field), составляет 15-16 месяцев [29], а 2-летняя выживаемость составляет лишь 27,2% [30].

Из анализа литературных данных мы видим, что четких статистических данных относительно GBM в РК нет.

Конкретный механизм действия ДК вакцины описывается следующим образом: загруженные опухолевым антигеном ДК мигрируют к лимфатическому узлу, где они презентуют опухолевые пептиды, полученные из антигена лейкоцитарным антигенам человека (HLA) и, тем самым, инициируют противоопухолевый Т-клеточный ответ [30]. Иммунотерапия в развитых странах применяется в виде монотерапии ДК, но ряд ученых используют комбинацию ДК с разными адьювантами. Так, например, в исследовании третьей фазы вакцины DCVax-L, токсичность которой составила 2,1%, применялся только опухолевый лизат [54], а в производстве ICT-107 использовались шесть различных антигенов (IL-13RA2, антиген 1, связанный с меланомой (MAGE-1), белок 2, связанный с тирозином (TRP-2), гликопротеин 100 (gp100), рецептор эпидермального фактора роста (HER-2) и рецептор, отсутствующий при меланоме 2 (AIM-2)). В последнем исследовании было обнаружено повышение выживаемости без прогрессирования у пациентов с GLBна 2,2 месяца ( $P= 0.011$ ) [65].

Для того, чтобы ДК вакцины могли генерировать самый высокий противоопухолевый ответ Т-клеток, необходимо продолжить исследования, которые должны быть направлены на:

1. стандартизацию специфических условий культивирования
2. определение оптимального подмножества ДК

3. определение эффективной комбинации для созревания ДК [4].

Несмотря на высокую стоимость и трудоёмкость перечисленных выше исследований, мож-

но предполагать, что использование комбинаций различных иммунных агентов при лечении GBM показывает обнадеживающие результаты и является очень перспективным методом лечения GBM.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bentivoglio M., Kristensson K. Tryps and trips: Cell trafficking across the 100-year-old blood-brain barrier. // *Trends Neurosci.* - 2014. - 37. - P. 325–333.
2. Abbott N.J. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. // *J. Inher. Metab. Dis.* - 2013. - 36. - P. 437–449.
3. Ransohoff R.M., Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. // *Nat. Rev. Immunol.* - 2012. - 12:623. doi: 10.1038/nri3265.
4. Srivastava, Siddhartha et al. A Characterization of Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy in Glioblastoma: From Preclinical Studies to Clinical Trials.// *Cancers* -2019. - vol. 11,4 537. doi:10.3390/cancers11040537.
5. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. // *Nature.* - 2015. - P. 523:337. doi: 10.1038/nature14432.
6. Aspelund A., Antila S., Proulx S.T., Karlsen T.V., Karaman S., Detmar M., Wiig H., Alitalo K. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. // *J. Exp. Med.* - 2015. - 212. - P. 991–999. doi: 10.1084/jem.20142290.
7. Cebrián C., Loike J.D., Sulzer D. Neuronal MHC-I expression and its implications in synaptic function, axonal regeneration and Parkinson's and other brain diseases. // *Front. Neuroanat.* - 2014. - 8. - 114. doi: 10.3389/fnana.2014.00114.
8. D'Agostino P.M., Gottfried-Blackmore A., Anandasabapathy N., Bulloch K. Brain dendritic cells: Biology and pathology. // *Acta Neuropathol.* - 2012. - 124. - P. 599–614. doi: 10.1007/s00401-012-1018-0.
9. Lim D.A., Cha S., Mayo M.C., Chen M.-H., Keles E., VandenBerg S., Berger M.S. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype // *Neuro Oncol.* - 2007. - 9. - P. 424–429. doi: 10.1215/15228517-2007-023
10. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. // *Acta Neuropathol.* - 2016. - 131. - P. 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
11. Cohen A.L., Holmen S.L., Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* - 2013. - 13. - 345. doi: 10.1007/s11910-013-0345-4.
12. Forst D.A., Nahed B.V., Loeffler J.S., Batchelor T.T. Low-grade gliomas // *Oncologist.* - 2014. - 19. - P. 403–413. doi: 10.1634/theoncologist.2013.-0345.
13. Kamran N., Calinescu A., Candolfi M., Chandran M., Mineharu Y., Asad A.S., Koschmann C., Nunez F.J., Lowenstein P.R., Castro M.G. Recent advances and future of immunotherapy for glioblastoma // *Expert Opin. Biol. Ther.* - 2016. - 16. - P. 1245–1264. doi: 10.1080/14712598.2016.1212012.
14. Nuño M., Birch K., Mukherjee D., Sarmiento J.M., Black K.L., Patil C.G. Survival and Prognostic Factors of Anaplastic Gliomas // *Neurosurgery.* - 2013. - 73. - P. 458–465. doi: 10.1227/01.neu.0000431477.02408.5e
15. von Deimling A., Nagel J., Bender B., Lenartz D., Schramm J., Louis D.N., Wiestler O.D. Deletion mapping of chromosome 19 in human gliomas // *Int. J. Cancer.* - 1994. - 57. - P. 676–680. doi: 10.1002/ijc.2910570511.
16. Yuan Y., Qi C., Maling G., Xiang W., Yanhui L., Ruofei L., Yunhe M., Jiewen L., Qing M. TERT mutation in glioma: Frequency, prognosis and risk // *J. Clin. Neurosci.* - 2016. - 26. P. 57–62. doi: 10.1016/j.jocn.2015.05.066.
17. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. // *Acta Neuropathol.* - 2016. - 131. - P. 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.



18. Noushmehr H., Weisenberger D.J., Diefes K., Phillips H.S., Pujara K., Berman B.P., Pan F., Pelloski C.E., Sulman E.P., Bhat K.P., et al. Cancer Genome Atlas Research Network Identification of a CpG Island Methylator Phenotype that Defines a Distinct Subgroup of Glioma // *Cancer Cell*. - 2010. - 17. - P. 510-522. doi: 10.1016/j.ccr.2010.03.017.
19. Kitange G.J., Carlson B.L., Schroeder M.A., Grogan P.T., Lamont J.D., Decker P.A., Wu W., James C.D., Sarkaria J.N. Induction of MGMT expression is associated with temozolomide resistance in glioblastoma xenografts // *Neuro Oncol*. - 2009. - 11. - P. 281-291. doi: 10.1215/15228517-2008-090.
20. [https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor-associated\\_macrophage](https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor-associated_macrophage)
21. de Vrij J., Maas S.L.N., Kwappenberg K.M.C., Schnoor R., Kleijn A., Dekker L., Luider T.M., de Witte L.D., Litjens M., van Strien M.E. Glioblastoma-derived extracellular vesicles modify the phenotype of monocytic cells. // *Int. J. Cancer*. - 2015. - 137. - P. 1630-1642. doi: 10.1002/ijc.29521.
22. Colton C.A. Immune Heterogeneity in Neuroinflammation: Dendritic Cells in the Brain. // *J. Neuroimmune Pharmacol*. - 2013. - 8. - P. 145-162. doi: 10.1007/s11481-012-9414-8.
23. Li J., Wang F., Wang G., Sun Y., Cai J., Liu X., Zhang J., Lu X., Li Y., Chen M., et al. Combination epidermal growth factor receptor variant III peptide-pulsed dendritic cell vaccine with miR-326 results in enhanced killing on EGFRvIII-positive cells // *Oncotarget*. - 2017. - 8. - P. 26256-26268. doi: 10.18632/oncotarget.15445.
24. Wong A.J., Ruppert J.M., Bigner S.H., Grzeschik C.H., Humphrey P.A., Bigner D.S., Vogelstein B. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1992. - 89. - P. 2965-2969. doi: 10.1073/pnas.89.7.2965.
25. Wick W., Platten M., Meisner C., Felsberg J., Tatabai G., Simon M., et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. // *Lancet Oncol*. - 2012. - 13. - P. 707-15.
26. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J.B., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma // *N. Engl. J. Med*. - 2005. - 352. - P. 987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
27. Debinski W. Drug cocktails for effective treatment of glioblastoma multiforme. // *Expert Rev. Neurother*. - 2008. - 8. - P. 515-517. doi: 10.1586/14737175.8.4.515.
28. Johnson D.R., O'Neill B.P. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era // *J. Neurooncol*. - 2012. - 107. - P. 359-364. doi: 10.1007/s11060-011-0749-4.
29. Bi W.L., Beroukhir R. Beating the odds: Extreme long-term survival with glioblastoma // *Neuro Oncol*. - 2014. - 16. - P. 1159-1160. doi: 10.1093/neuonc/nou166.
30. Rapp, Marion et al. A randomized controlled phase II trial of vaccination with lysate-loaded, mature dendritic cells integrated into standard radiochemotherapy of newly diagnosed glioblastoma (GlioVax): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. - 2018. - vol. 19,1 293. doi:10.1186/s13063-018-2659-7
31. Sharma, Puja, and Waldemar Debinski. Receptor-Targeted Glial Brain Tumor Therapies. // *International journal of molecular sciences*. - 2018. - vol. 19,11 3326. doi:10.3390/ijms19113326
32. Dictionary of Cancer Terms Concept of immunotherapy. National Cancer Institute. [Accessed 2020November1]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrd=45729>.
33. Sehgal A., Berger M.S. Basic concepts of immunology and neuroimmunology. // *Neurosurg Focus*. - 2000. - 9. - e1. doi:10.3171/foc.2000.9.6.2. PMID:16817684.
34. Prins R.M., et al. Anti-tumor activity and trafficking of self, tumor-specific T cells against tumors located in the brain // *Cancer Immunol Immunother*. - 2008. - 57(9). - P. 1279-89.
35. Kong, Ziren et al. Vaccination in the immunotherapy of glioblastoma // *Human vaccines & immunotherapeutics*. - 2018. - vol. 14,2. - P. 255-268.
36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806656/table/t0001/?report=objectonly>
37. Weller M., Butowski N., Tran D., Recht L., Lim M., Hirte H., Ashby L., Mechtler L., Goldlust S., et al. ACT IV: An international, double-blind, Phase 3 trial of Rindopepimut in newly diagnosed, EGFRvIII-expressing Glioblastoma // *Neuro Oncol*. - 2016. - 18. -vi17-vi8. doi:10.1093/neuonc/now212.068.



38. Gorlia T., Stupp R., Brandes A.A., Rampling R.R., Fumoleau P., Ditttrich C., Campone M.M., Twelves C.C., Raymond E., Hegi M.E., et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. // *Eur J Cancer*. - 2012. - 48. - P. 1176–84. doi:10.1016/j.ejca.2012.02.004. PMID:2246434.
39. [https://en.wikipedia.org/wiki/Ralph\\_M.\\_Steinman](https://en.wikipedia.org/wiki/Ralph_M._Steinman)
40. Mildner A., Jung S., Development and function of dendritic cell subsets. // *Immunity*. -2014. - 40. - P. 642–56. doi:10.1016/j.immuni.2014.04.016. PMID:24837101.
41. D’Agostino P.M., Gottfried-Blackmore A., Anandasabapathy N., Bulloch K., Brain dendritic cells: biology and pathology. // *Acta Neuropathol*. - 2012. - 124. - P. 599–614. doi: 10.1007/s00401-012-1018-0. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22825593; PMCID: PMC3700359.
42. Batich K.A., Swartz A.M., Sampson J.H., Enhancing dendritic cell-based vaccination for highly aggressive glioblastoma. // *Expert Opin Biol Ther*. - 2015. - 15(1). - P. 79–94.
43. Steinman R.M., Decisions about dendritic cells: past, present, and future. // *Annu Rev Immunol*. - 2012. - 30. - P. 1–22.
44. Абдрахманов Ж.Н., Позднякова А.П., Филиппенко В.И. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 1999 год (стат материалы) // Алматы, 2000. – 108 с.
45. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (стат материалы) // Алматы, 2012. – 78 с.
46. Қайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (стат материалы) // Алматы, 2019. – С. 132–153.
47. Kikuchi T., Akasaki Y., Irie M., Homma S., Abe T., Ohno T. Results of a phase I clinical trial of vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells. // *Cancer Immunol Immunother*. - 2001. - Sep;50(7). - P. 337–44. doi: 10.1007/s002620100205. PMID: 11676393.
48. Kikuchi T., Akasaki Y., Abe T., et al. Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12. // *J Immunother*. - 2004. - 27(6). - P. 452–459.
49. Yu J.S., Wheeler C.J., Zeltzer P.M., Ying H., Finger D.N., Lee P.K., Yong W.H., Incardona F., Thompson R.C., Riedinger M.S., Zhang W., Prins R.M., Black K.L. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration // *Cancer Res*. - 2001. - Feb 1;61(3). - P. 842–7. PMID: 11221866.
50. Yu J.S., Liu G.T., Ying H., Yong W.H., Black K.L., Wheeler C.J. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. // *Cancer Res*. - 2004. - 64(14). - P. 4973–4979.
51. Liao L.M., Prins R.M., Kiertscher S.M., et al. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment // *Clin Cancer Res*. - 2005. - 11(15). - P. 5515–5525.
52. Wheeler C.J., Black K.L., Liu G, Mazer M, Zhang XX, Pepkowitz S, Goldfinger D, Ng H., Irvin D., Yu J.S. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients // *Cancer Res*. - 2008. - Jul 15; 68(14). – P. 5955–64. PMID: 18632651.
53. Liao, L.M., Ashkan, K., Tran, D.D. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. // *J Transl Med*. - 2018. - 16. – P. 142.
54. De Vleeschouwer S., Fieuws S., Rutkowski S., Van Calenbergh F., Van Loon J., Goffin J., Sciot R., Wilms G., Demaerel P., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Wolff J.E., Wagner S., Kaempgen E., Van Gool S.W. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. // *Clin Cancer Res*. -2008. - May 15;14(10). - P.3098–104. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4875. PMID: 18483377.
55. Chia-Ing , Wan-Chen Tsai, Horng-Jyh Harn, Woei-Cherng Shyu, Ming-Chao Liu, Hsin-Man Lu, Shao-Chih Chiu4, and Der-Yang Cho11, Predictors of Response to Autologous Dendritic Cell Therapy in Glioblastoma Multiforme // *Front. Immunol*. - 2018. - <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00727>
56. Liao L.M., Ashkan K., Tran D.D. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. // *J Transl Med*. - 2018. - 16. – P. 142.
57. Garg A.D., Coulie P.G., Van den Eynde B.J., Agostinis P. Integrating Next-Generation Dendritic

- Cell Vaccines into the Current Cancer Immunotherapy Landscape. // Trends Immunol. - 2017. - 38. - P. 577-593. doi: 10.1016/j.it.2017.05.006.
58. Jan C., Tsai W., Harn H., Shyu W., Liu M., Lu H., Chiu S., Cho D. Predictors of Response to Autologous Dendritic Cell Therapy in Glioblastoma Multiforme // Front. Immunol. - 2018. - https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00727
59. Schaller T.H., Sampson J.H. Advances and challenges: dendritic cell vaccination strategies for glioblastoma // Expert review of vaccines. - 2017. - vol. 16,1. - P. 27-36. doi:10.1080/14760584.2016.1218762
60. Wang, M., Cai, Y., Peng, Y. et al. Exosomal LGALS9 in the cerebrospinal fluid of glioblastoma patients suppressed dendritic cell antigen presentation and cytotoxic T-cell immunity. // Cell Death Dis. - 2020. - 11. - P. 896. https://doi.org/10.1038/s41419-020-03042-3
61. Ashley D.M., Faiola B., Nair S., Hale L.P., Bigner D.D., Gilboa E. Bone marrow-generated dendritic cells pulsed with tumor extracts or tumor RNA induce antitumor immunity against central nervous system tumors. // J. Exp. Med. - 1997. - 186. - P. 1177-1182. doi: 10.1084/jem.186.7.1177.
62. Heimberger A.B., Crotty L.E., Archer G.E., McLendon R.E., Friedman A., Dranoff G., Bigner D.D., Sampson J.H. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with tumor homogenate induce immunity against syngeneic intracerebral glioma. // J. Neuroimmunol. - 2000. - 103. - P. 16-25. doi: 10.1016/S0165-5728(99)00172-1.
63. Wong A.J., Ruppert J.M., Bigner S.H., Grzeschik C.H., Humphrey P.A., Bigner D.S., Vogelstein B. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1992. - 89. - P. 2965-2969. doi: 10.1073/pnas.89.7.2965.
64. Maxwell R., Luksik A.S., Garzon-Muvdi T., Lim M. The Potential of Cellular- and Viral-Based Immunotherapies for Malignant Glioma—Dendritic Cell Vaccines, Adoptive Cell Transfer, and Oncolytic Viruses. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. - 2017. - 17. - 50. doi: 10.1007/s11910-017-0754-x.
65. Wen P.Y., Reardon D.A., Armstrong T.S., Phuphanich S., Aiken R.D., Landolfi J.C., Curry W.T., Zhu J.J., Glantz M., Peereboom D.M., Markert J.M., LaRocca R., O'Rourke D.M., Fink K., Kim L., Gruber M., Lesser G.J., Pan E., Kesari S., Muzikansky A., Pinilla C., Santos R.G., Yu J.S. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase II Trial of Dendritic Cell Vaccine ICT-107 in Newly Diagnosed Patients with Glioblastoma. // Clin Cancer Res. - 2019. - 25. - P. 5799-5807. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0261. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31320597.

*Х.А. Мустафин (PhD), А.Т. Майдан*

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

## **ДЕНДРИТТІК ЖАСУШАЛАРМЕН ИММУНОТЕРАПИЯ: ҚАЗАҚСТАНДА ГЛИОБЛАСТОМАЛАРЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ ҚОЛДАНУДЫҢ ӨЗЕКТІЛІГІ**

Иммундық жүйенің жасушалары глиобластомамен иммунотерапияда маңызды рөл атқарады. Вакциналарды жасау кезінде зерттеушілердің басты міндеті: вакциналарды жасау үшін қандай жасуша немесе жасуша популяциясын қолдануға болатындығын анықтау болды. Американдық иммунолог және цитолог Ральф Стейнман дендрит жасушаларын ашып, олардың иммундық жүйеде маңызды рөлін 1973 жылы дәлелдеді, ол үшін 2011 жылы физиология және медицина саласындағы Нобель сыйлығын алды. Соңғы екі он жылдықта жүргізілген және дендриттік жасушалардан вакциналарды қолдануға арналған әртүрлі елдердің көптеген зерттеулерінің нәтижелерін талдай отырып, біз дендриттік жасушалар дегеніміз не, вакциналар қалай жасалады, оларды қолданудың болашақ жетістіктерін анықтауға тырысамыз.

**Негізгі сөздер:** глиобластома, иммунотерапия, дендриттік жасушалар, вакцинация.



*H.A. Mustafin (PhD), A.T. Maidan*

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

## **IMMUNOTHERAPY WITH DENDRITIC CELLS: RELEVANCE OF USE IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS IN KAZAKHSTAN**

Immune cells play a key role in the glioblastoma's treatment. The researchers' aim was only to find out which cell or population of cells could be used to create vaccines. Ralph Steinmann, an American immunologist and cytologist, discovered dendritic cells and proved their significant role in the immune system in 1973, for which he received the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 2011. In the past two decades, numerous studies have been conducted on the use of dendritic cell vaccines. In this article, we will try to understand what dendritic cell vaccines are, how they are created, and we will try to determine some future directions.

**Keywords:** glioblastoma, GBM, immunotherapy, dendritic cells, vaccination.

УДК 616-006.48 : 616.8-089

Н.А. Рыскельдиев (к.м.н.)<sup>1</sup>, Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, Х.А. Мустафин (PhD)<sup>1</sup>, Д.К. Тельтаев (к.м.н.)<sup>1</sup>, А.Ж. Доскалиев (PhD)<sup>1</sup>, Н.А. Нұрақай<sup>1</sup>, Д.Т. Бердибаева<sup>1</sup>, Г.К. Нургазина (д.м.н.)<sup>2</sup>, А.Н. Амирбек<sup>3</sup>

<sup>1</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup> Международный институт общественного здравоохранения, г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>3</sup> НАО «Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева», г. Нур-Султан, Казахстан

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В данной статье мы провели литературный обзор статей на тему диагностики и лечения глиобластом (ГЛБ) головного мозга, максимальной хирургической резекции, важности патогенетических механизмов, видов комбинированного лечения, оптимального периода проведения лучевой терапии и средней выживаемости.

**Ключевые слова:** глиобластома, химиолучевая терапия, 5-АЛК, методы лечения, медицинская помощь.

### Сокращения:

FDA - Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)

TTF - терапия (tumor treating fields)

5-АЛК - аминоревуленовая кислота

### Введение

Глиобластома является наиболее распространенной первичной опухолью ЦНС у взрослых, на которую приходится около 50% всех глиом и 15% первичных опухолей головного мозга [1]. Опухоль поражает пациентов преимущественно средней и старшей возрастной группы: средний возраст пациентов составляет 64 года. Прогноз у пациентов с глиобластомой неблагоприятный, а средняя общая продолжительность жизни составляет около 15-17 месяцев [2]. Несмотря на успехи в терапии и широкое применение темозоломида для химиотерапии впервые выявленных глиобластом, общая выживаемость пациентов с глиобластомой всё ещё остается на низком уровне [3, 4].

### Эпидемиология в мире, РФ, Казахстане

Несмотря на то, что глиобластома является наиболее часто встречающейся первичной опухолью мозга, на 100 000 жителей Европы и Северной Америки регистрируется всего 2-3 случая заболевания [5]. В России регистрируется примерно 2000-2500 случаев глиобластомы в год [6].

Обращает внимание постоянный из года в год рост числа случаев заболеваний. В Республике Казахстан, если количество заболеваний в 1996 году составляло 301 случай, то в 2000 году оно возросло до 469 (увеличение в 1,56 раза, а в 2005 году – 537 случаев (увеличение в 1,78 раза) [7]. По данным электронного регистра стационарных больных (ЭРСБ) от 2019 года, частота встречаемости пациентов с диагнозом С71 (С71.0-С71.9) на 10 тысяч населения составила 1,96 человек (увеличение до 3528 случаев).

### ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Диагноз устанавливается на основании классификации опухолей ЦНС (ВОЗ 2016 г.). Должен быть интегрированным, содержать в обязательном порядке гистологический тип и молекулярно-генетическую характеристику опухоли, с указанием локализации и распространения опухолевого процесса, ранее проведенных лечебных мероприятий [8-10].

ГЛБ классифицируются в зависимости от особенностей их гистологического строения и молекулярно-генетического статуса опухоли: глиобластома без мутаций в гене IDH (IDH-wildtype), гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома, эпителиоидная глиобластома, глиобластома с мутацией в гене IDH (IDH-mutant), глиобластома, NOS (БДУ – без дополнительного уточнения).

Различают первичную и вторичную ГЛБ. Вторичная ГЛБ развивается из глиом grade II-III, чаще

астроцитарной дифференцировки и имеет более благоприятное течение в отличие от первичной ГЛБ. Поворотным моментом в исследовании ГЛБ и создании молекулярной классификации явилось открытие в глиобластомах мутации гена IDH-1 (изоцитратдегидрогеназа) возникающей на ранних стадиях дифференцировки опухолевой клетки ГЛБ [11-13].

С целью проведения послеоперационной адъювантной терапии в ГЛБ необходимо определять прогностические маркеры - IDH1/IDH2 (изоцитратдегидрогеназа 1/2), как было сказано выше, и MGMT (метил-гуанин-метил-трансфераза). Наличие мутации IDH свидетельствует о более бла-

гоприятном исходе заболевания и демонстрирует более высокие показатели общей выживаемости. При наличии в опухоли метилированного MGMT обнаружена более высокая чувствительность опухолевой ткани к химиотерапии алкилирующими препаратами (темозолмид, производные нитрозомочевины) [11, 14]. В случаях дифференциальной диагностики анапластической олигодендроглиомы с ГЛБ с олигодендроглиальным компонентом необходимо определение ко-делеции 1p/19q. Наличие данной ко-делеции подтверждает диагноз олигодендроглиомы и свидетельствует о более высоких показателях выживаемости.

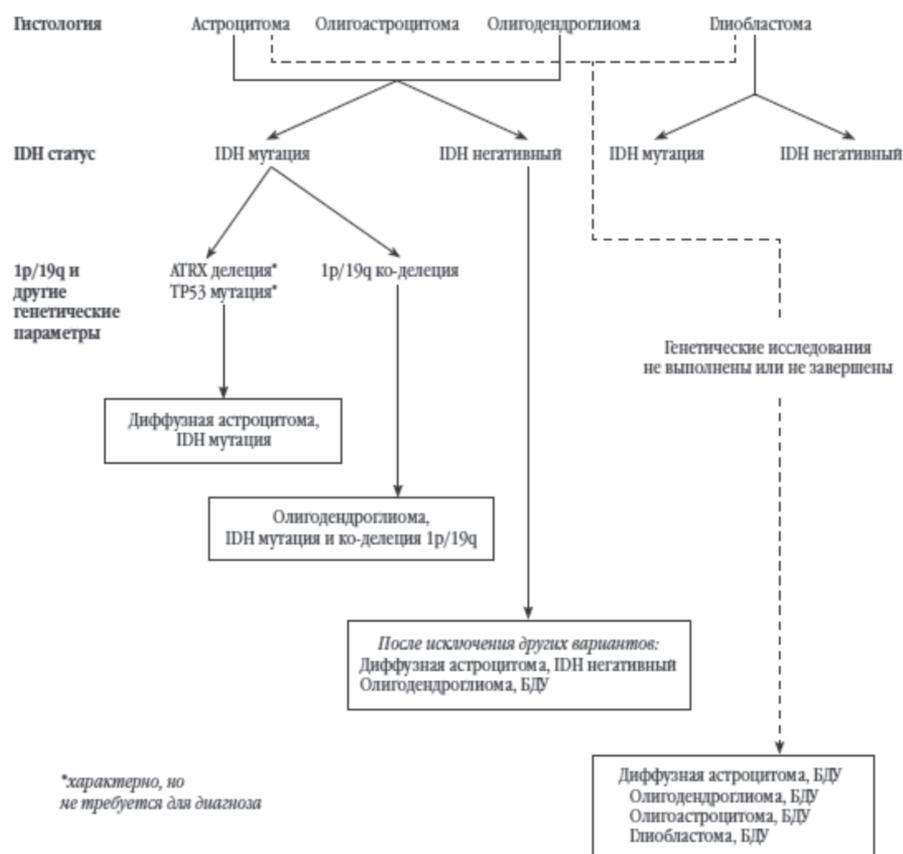


Рисунок 1 – Алгоритм постановки диагноза глиальных опухолей ЦНС в соответствии с классификацией ВОЗ (2016) [8]

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пациентам, страдающим глиобластомой в большинстве случаев, используется комбинированный подход, включающий адъювантную послеоперационную лучевую терапию и адъювантную химиотерапию. При глиобластомах имеет место высокая частота рецидивов и низкая общая выживаемость продолжительностью жизни от одного до двух лет [15]. Поэтому золотым стандартом лечения глиобластом всё ещё остаётся макси-

мальная резекция опухоли с последующей лучевой терапией и темозоломидом [16, 17].

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основными принципами хирургического лечения являются: максимально возможное уменьшение объема опухоли (циторедукция) с целью снижения масс-эффекта; использование стереотаксической биопсии в случаях, когда опухоль не поддается резекции ввиду особенности расположения и степени инвазии опухоли в окружающие



ткани; тяжёлый соматический статус пациента; получение достаточного количества морфологического материала для его гистологической верификации; разрешение внутричерепной гипертензии; восстановление адекватной ликвороциркуляции; достижение полной или частичной регрессии неврологического дефицита; стабилизация опухолевого процесса [15, 18].

### 5-аминолевуленовая кислота (5-АЛК)

Несмотря на последние достижения технологии оптической визуализации, дифференцировка нормальной ткани от аномальной опухолевой ткани всё ещё остается проблемой в нейроонкологии [18]. По данным Cramer S.W. et al., больше 80% рецидивов глиом обнаруживается в области прилежащей к полости резекции. Таким образом, потребность в улучшении радикальности и местного контроля в этом регионе остается серьезной проблемой в хирургии глиом [19].

В 2006 году в ходе исследования, проведенное Stummer W., показало, что применение 5-АЛК увеличивает степень резекции опухоли и увеличивает выживаемость больных со злокачественными глиомами [20]. Сегодня 5-АЛК позволяет наиболее точно установить размер и распространенность опухолевого очага, что дает возможность провести наиболее полное удаление опухоли в пределах здоровых тканей [21].

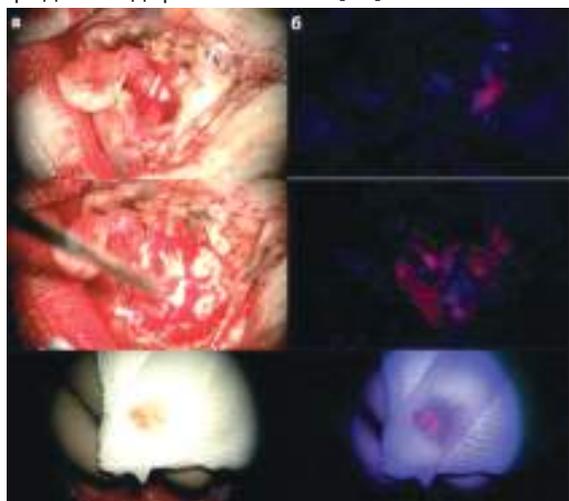
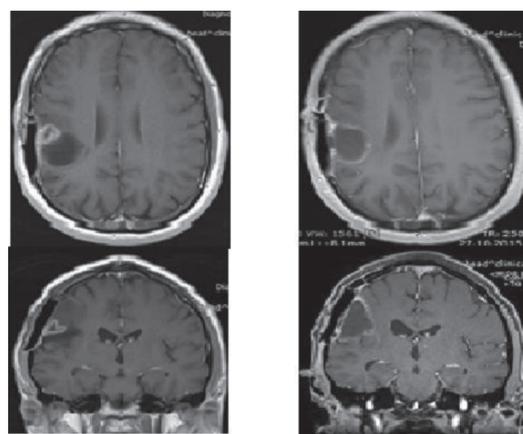


Рисунок 2 – 38-летний мужчина с продолженным ростом с анапластической олигоастроцитомой. Интраоперационное фото в обычном свете (а) и в флуоресцентном свете с применением 5-АЛК (б). (из личного фотоархива авторов)



до операции

после операции

Рисунок 3 - МРТ головного мозга (T1 DWI) этого же пациента до и после операции

Преимущества применения препаратов 5-АЛК: более интенсивная визуализация опухолевых участков [22]; лучшая дифференцировка тканей при продолженном росте после комбинированного лечения [23]; возможность выявления опухолевых клеток в стенках желудочков даже при отсутствии инвазии их стенок [24]; радикальность субтотальной резекции увеличивается с 36 до 65% [23]; гибкость сочетания: 5-АЛК+нейронавигация/нейромониторинг/ интраоперационная УЗ-диагностика/ стереотаксис/ ICG [25].

Esteves S. et al. в ходе анализа показал, что несмотря на дороговизну 5-АЛК-флуоресцентная хирургия является экономически более выгодной и эффективной при недавно диагностированных глиомах высокой степени, чем обычная хирургия [20, 26].

### ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Стоит также отметить важность выбора оптимального срока для проведения лучевой и химиотерапии после оперативного лечения.

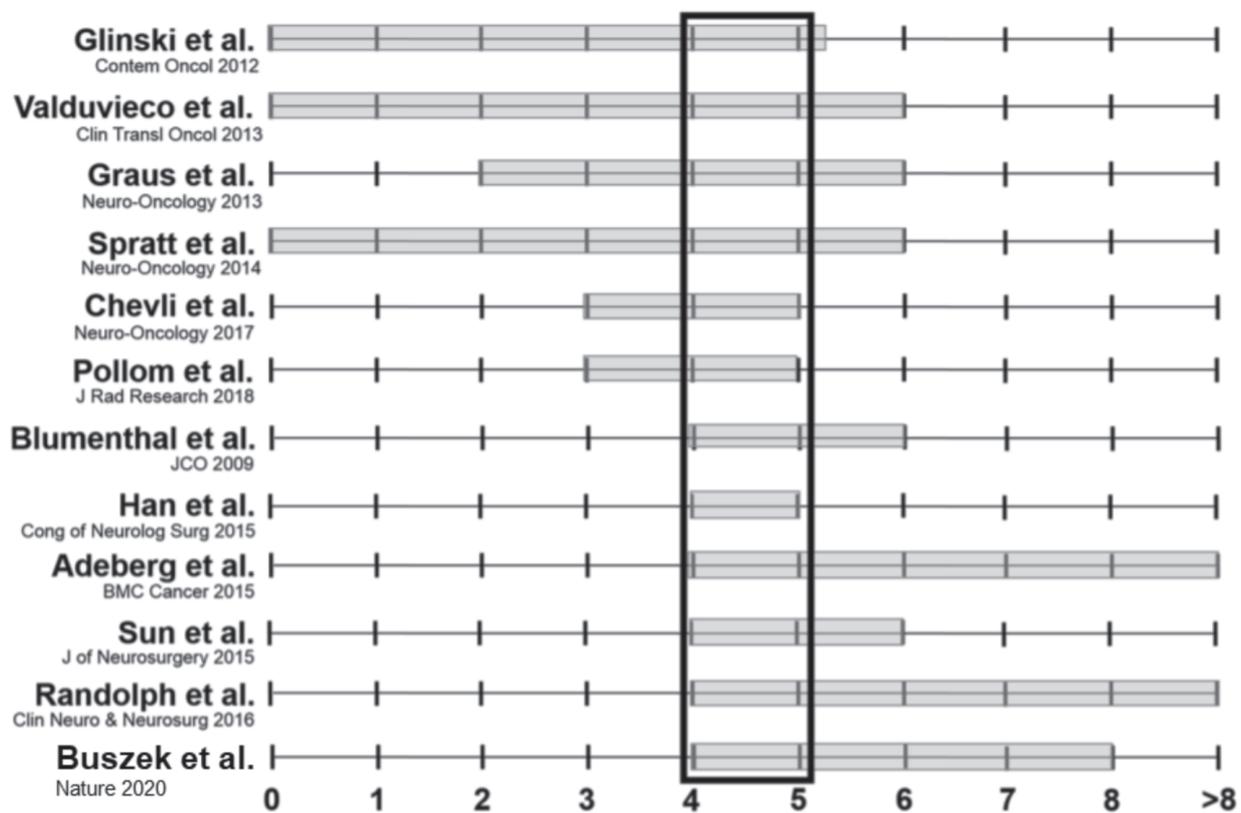


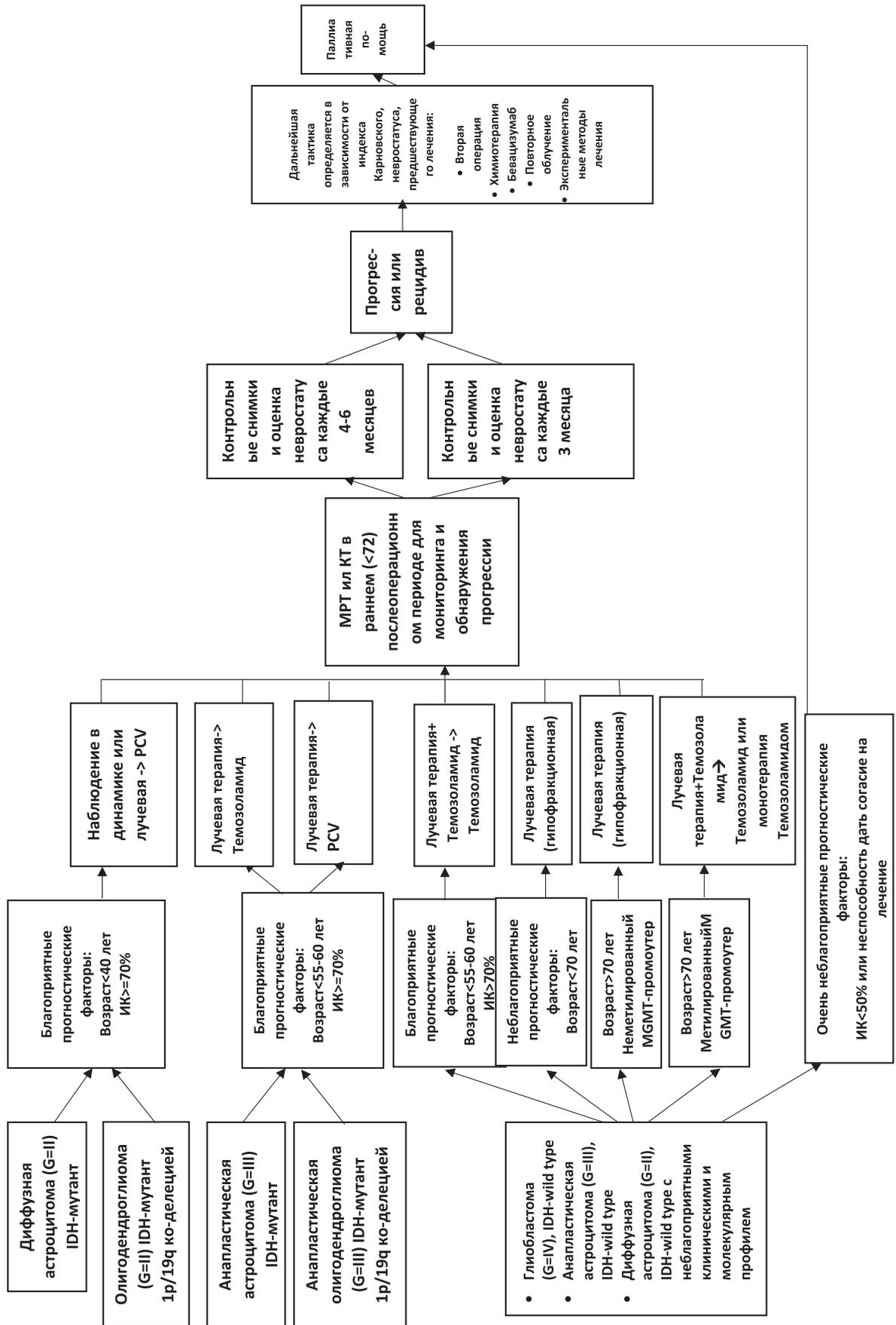
Рисунок 4 – Представлены данные (недели после операции) различных авторов, указывающих на оптимальный период проведения лучевой терапии, когда была достигнута максимальная выживаемость

В результате анализа, представленного Buszek S.M. et al. было обнаружено, что оптимальный срок для проведения лучевой терапии составляет 4-8 недели. Как мы видим на рисунке 4 мнения всех авторов сходятся к тому, что оптимальным

сроком проведения лучевой терапии является срок 4-5 недель. Это даёт пациентам дополнительное время для восстановления организма и заживления раны [27-28].

Таблица 1

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГЛИМАЛЬНОГО РЯДА. IDH = ИЗОЦИТРАДЕГИДРОГЕНАЗА, MGMT = O<sup>6</sup>-МЕТИЛГУАНИН ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА, PCV = ПРОКАРБАЗИН, ЛОМУСТИН И ВИНКРИСТИН [29]



### Оценка эффективности терапии глиобластом

В начале 90-х годов были предложены критерии текущего ответа злокачественных глиом на комбинированное лечение, получившие на-

звание критериев МакДональда (1990). Позже критерии МакДональда были пересмотрены и получили название Критерии оценки эффективности терапии злокачественных глиом RANO (Response Assessment in Neurooncology criteria) [30, 31].

Таблица 2

### КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ (RANO)

Критерии	Полный ответ	Частичный ответ	Стабильная картина	Прогрессирование заболевания
T1-ВИ+С	нет	≥ 50%	< 50%, но > 25%	< 25%
T2-ВИ/ FLAIR	Стаб./уменьш.	Стаб./уменьш.	Стаб./уменьш.	Увеличение
Новое поражение	нет	нет	нет	Может быть
Гормоны	нет	Стаб./снижение	Стаб./снижение	Не учитывают
Клиника	Стаб./улучш.	Стаб./улучш.	Стаб./улучш.	Ухудшение
Критерии	все	все	все	любой

### Феномен псевдопрогрессии

Некоторые исследователи предполагают, что данный феномен встречается в той опухоли, в которой происходит метилирование фермента репарации ДНК - MGMT [32] хотя другие исследо-

вания не подтвердили это [33]. Если нет гистологического подтверждения опухоли и невозможно отличить истинную прогрессию от псевдопрогрессии, то выполняются перфузионные методы исследования [34, 35].

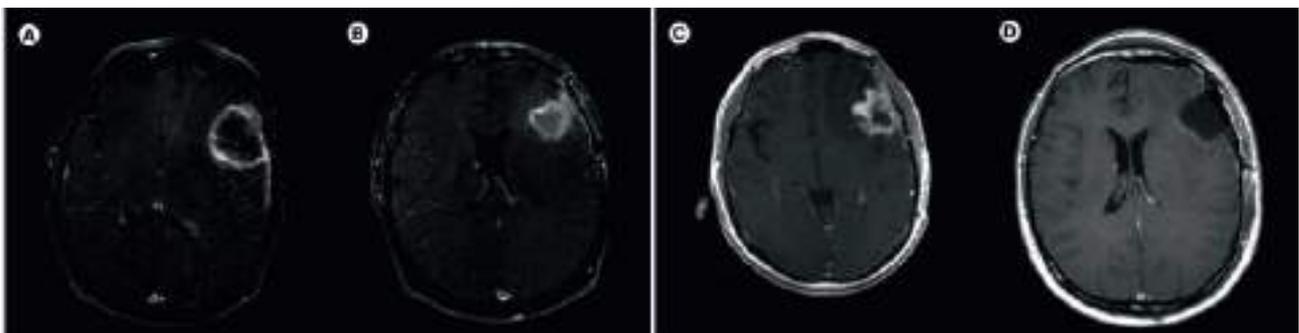


Рисунок 5 – МРТ с контрастным усилением в T1- режиме (аксиальные срезы):

А) До операции. В) После операции.

С) Усиление контрастности после лучевой терапии+темозоломид

Д) После ре-операции (гистология показала участки некроза без опухолевой ткани)

Если в течение первых 3-х месяцев после химиолучевой терапии в зоне облучения наблюдается усиление контрастного вещества, а пациент является клинически стабильным, то целесообразно продолжать лечение, наблюдая за пациентом

с помощью последовательной нейровизуализации (например, ежемесячно). Если же результаты сканирования головного мозга и ложа опухоли подтвердят псевдопрогрессию, то необходимо рассмотреть возможность отмены лечения [34].



Рисунок 6 – Варианты лучевой картины при псевдопрогрессии [36].

Примечание: СВФ-скорость кровотока, СВУ- объем кровотока

Таблица 3

**ОЖИДАЕМАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ГЛИОМАХ [37]**

Тип и степень злокачественности	Средняя срок
<b>G=II</b>	
Астроцитома	7-10 лет
Олигодендроглиома*	> 10-15 лет
<b>G=III</b>	
Анапластическая астроцитома	3,5 лет
Анапластическая олигодендроглиома	> 10 лет
<b>G=IV</b>	
Глиобластома	15 месяцев, 2-летняя выживаемость 27%
<b>MGMT</b>	
Метилированный	23 месяца, 2-летняя выживаемость 49%
Неметилированный	13 месяцев, 2-летняя выживаемость 12%
<b>*- с 1p/19q-ко-делецией, MGMT-метил-гуанин-метил-трансфераза</b>	

Данные Hanna C. et al. подтверждают факт преимущества химиолучевой терапии над монотерапией, увеличивая выживаемость у пациентов с глиобластомой старше 65 лет, но при этом увеличивает риск тяжелых гематологических и тромбозных осложнений [38].

В систематическом обзоре Marengo-Hillebrand, L. et al. обнаружено статистически значимое увеличение выживаемости: темозоломид+лучевая терапия, с TTF-терапией как единственного дополнительного метода, одобренного FDA с 2015 года [39].

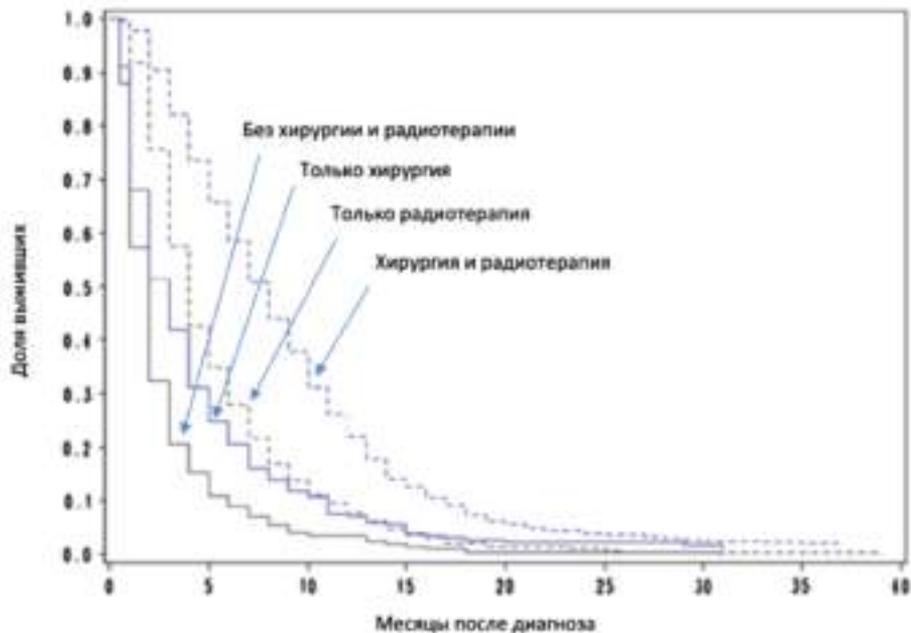


Рисунок 7 – Сравнение выживаемости при разных видах терапии [40, 41]

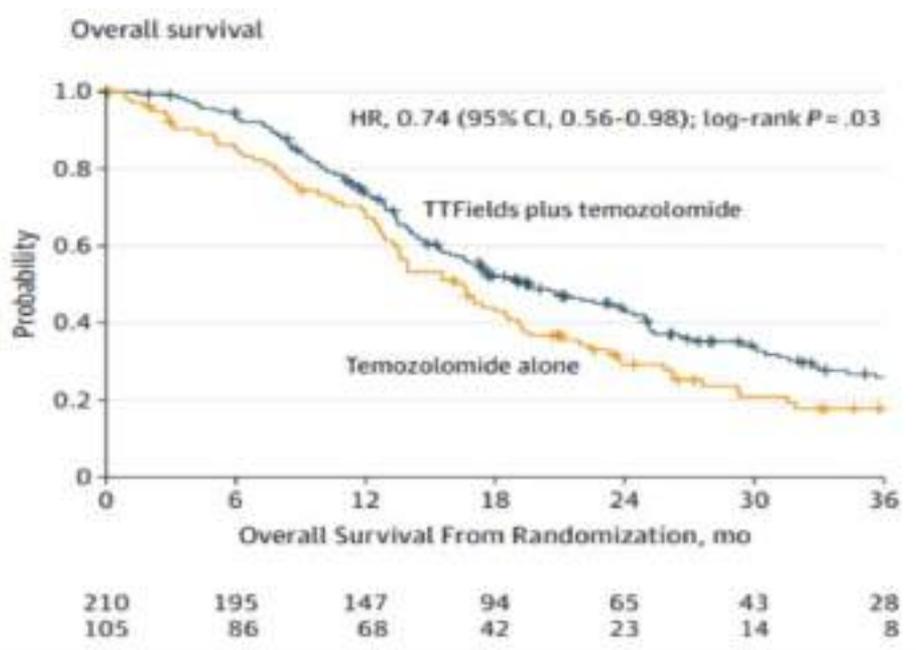


Рисунок 8 – Сравнение выживаемости при применении TTF-терапии с темозоломидом [42]

Также по представленным данным в мета-анализе, проведенном Nassiri F. et al. в 2019 году, более высокие цифры выживаемости показывает стандартная лучевая терапия с Темозоломидом [43].

#### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

К сожалению, глиобластома в конечном итоге рецидивирует почти у всех пациентов. Учитывая плохой прогноз и ограниченные возможности ле-

чения пациентов с глиобластомой, продолжается поиск новых терапевтических подходов к этому заболеванию [17]. Ввиду неудовлетворительного прогноза, акцент лечения в последнее время смещается на альтернативные методы адъювантного лечения [44].

#### Авастин

Успешно используется для лечения ряда онкологических заболеваний. Однако при глиобласто-

мах он показал не самые выдающиеся результаты: Авастин несколько увеличивает время до прогрессирования, но не влияет на выживаемость пациентов [45].

### **Иммунотерапия**

Противоопухолевые вакцины: дендритно-клеточная вакцина (DCVax-L), белки теплового шока, ингибиторы чекпойнта, химерные Т-клеточные рецепторы, а также виротерапия были предварительно опробованы на пациентах с глиобластомой с определённым успехом и безопасностью. Необходимо помнить, что имеются ограничения, связанные с риском развития аутоиммунных реакций. Иммунотерапия на данном этапе выглядит многообещающим методом, способным поменять парадигмы лечения злокачественной глиомы [44-48].

### **Кармустиновые «вафли» (КВ)**

Имплантаты с биodeградируемым соединением, содержащие 3,85% кармустина (BCNU, бисхлорэтилнитрозомочевины), размещаемые в ложе опухоли после его удаления. Медиана выживаемости значительно варьируется после имплантации КВ ввиду влияния таких факторов, как возраст, пол или рецидивирующее течение заболевания. По данным Champagne S. et al., эффект терапии КВ более выраженный при одновременной химиолучевой терапии. Данная терапия была одобрена в США и Европе [49, 50].

### **Аскорбиновая кислота**

Побочные эффекты химиотерапии часто приводят к преждевременному прекращению лечения, приводящему к рецидиву опухоли и повышению смертности. Некоторые авторы предлагают аскорбиновую кислоту (АСК) в качестве дополнения к химиолучевой терапии, утверждая об увеличении безрецидивного периода и замедлении роста опухолевой ткани, уменьшении цитотоксического и генотоксического эффектов [51, 52]. По данным Ryszawy D. et al. АСК снижает пролиферативную активность и подвижность опухолевых клеток [53-56]. По данным Gokturk D. et al. противоопухолевые эффекты темозоломида могут усиливаться при сочетании с АСК [55]. Несмотря на многообещающие результаты, утверждения о применении АСК в лечении опухолей еще преждевременно, так как недостаточно данных, подтвержденных клиническими исследованиями [57-58].

### **ВЫВОДЫ**

Несмотря на развитие проводимой терапии, прогноз пациентов с глиобластомами остается не-

благоприятным. Для пациентов с недавно диагностированной глиомой высокой степени злокачественности в качестве начального этапа в лечении предпочтительна максимальная хирургическая резекция с сохранением неврологической функции. Хирургическая резекция глиальной опухоли с последующим комбинированным лечением является золотым стандартом. Если тотальная резекция опухоли невозможна, следует ограничиться субтотальной резекцией или стереотактической биопсией.

Определение биомаркеров (IDH, MGMT, 1p/19q ко-делецией) методом иммуногистохимии является жизненно важным для выбора химиолучевой терапии и дальнейшего прогноза заболевания с целью повышения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с глиобластомами [59, 60].

Ситуация с своевременной диагностикой и лечением осложняется тем, что глиобластома - это одна из самых гетерогенных опухолей: клинические проявления этой опухоли имеют различия не только между разными пациентами, у одного и того же пациента различные опухолевые клетки могут относиться к разным типам, могут эволюционировать в течение определённого времени. В результате анализа данных различных исследований доказано, что оптимальный срок для проведения лучевой терапии составляет в среднем 4-5 недели после операции. Что даёт пациенту время для послеоперационного восстановления. Для достижения определённого прогресса в лечении глиобластомы нужно полностью раскрыть патогенетические механизмы данной патологии, открыть новые мишени и диагностические методы, позволяющие выявлять болезнь в наиболее ранней стадии его развития.

Также стоит отметить огромную проблему управления медицинской помощи больным с глиобластомами головного мозга в Казахстане, ввиду отсутствия чёткой системы учёта, маршрутизации, динамического наблюдения пациентов с глиобластомами.

Для совершенствования медицинской помощи ключевую роль играют следующие факторы, которые в совокупности дают наиболее благоприятные прогнозы выживаемости и качества жизни пациентов:

- онкологическая настороженность врачей первичного звена по месту жительства;
- максимальная резекция опухоли с минимальным нарастанием неврологического дефици-



- та или сохранением неврологического статуса;
- гистологическая и иммунохимическая верификация;
- самоконтроль пациентов;
- вовремя проведенная и грамотно подобранная химиолучевая терапия;
- динамическое наблюдение совместно с радиологами на предмет прогрессии/ псевдопрогрессии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ostrom Q.T. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 // *Neuro Oncol.* – 2014. – 16 (Suppl. 4). – iv1-iv63.
2. Gilbert M.R. et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – 370. – P. 699-708.
3. Omuro A. M., Faivre, S. et al. Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas. // *Mol. Cancer Ther.* - 2007. - 6. – P. 1909–1919.
4. Woehrer A., Bauchet L. et al. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies // *Curr. Opin. Neurol.* – 2014. – 27. – P. 666–674.
5. Louis D.N., Ohgaki H. et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System // *Acta Neuropathol.* - 2007. – 114. – P. 97-109.
6. Андреевич Д.А. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: обзор литературы. // *Вестник Российского Научного Центра Рентгенорадиологии Минздрава России.* – 2013. - 1. – P. 13.
7. Дюсембеков Е.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика злокачественных опухолей головного мозга в Казахстане и оптимизация нейрохирургической помощи. - 2010. – с. 150-151.
8. Louis D.N., Ohgaki H. et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). // IARC: Lyon. - 2016. – 408 p.
9. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathologica.* – 2016. – Vol. 131. – P. 803–820.
10. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *The Lancet Oncology.* – 2009. - 10(5). - P. 459–466.
11. Жетписбаев Б.Б., Кожаметова А.О. Патоморфологическая диагностика опухолей центральной нервной системы // *Методические рекомендации.* г. Нур-Султан, 2020 г.
12. Жетписбаев Б.Б., Ауэзова Р.Ж., Доскалиев А.Ж., Кожаметова А.О. Патоморфологическая характеристика IDH-1 иммунопозитивных глиобластом // XV юбилейная всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», СПб, 2016 г.
13. Жетписбаев Б.Б., Рыскельдиев Н.А., Ауэзова Р.Ж., Кожаметова А.О., Исаханова Б.А. Патоморфология глиобластом в зависимости от наличия мутации гена IDH1 // *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* – 2016. - № 1 (42).
14. Auezova R., Ryskeldiev N., Doskaliyev A. et al. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas // *OncoTargets and Therapy.* – 2016. - 9. – P. 6111-6117.
15. Tracy Batchelor. Treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. –Nov. 2019.
16. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma, 2014. - Vol 15.
17. Weller M. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. // *Lancet Oncol.* - 2014. – 15. – P. e395–e403.
18. Хирургическое удаление новообразований головного мозга с применением вспомогательных технологий (интраоперационного нейромониторинга, нейронавигации, интраоперационного контрастного усиления опухолевой ткани). // *Клинические протоколы МЗ РК,* 2019.



19. Cramer S.W., Chen C.C. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma // *Frontiers in Surgery*. - 2020.
20. Stummer W., Pichlmeier U. 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. -P. 392–401.
21. Акшулаков С.К., Рыскельдиев Н.А., Доскалиев А.Ж. Удаление глиальных опухолей высокой степени злокачественности с применением флуоресцентной навигации // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2015. - №3(40).
22. Floeth F.W., Sabel M., Ewelt C., Stummer W. Comparison of (18) F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. - 2011 Apr. - 38(4). – P. 731–41.
23. Kostron H., Bauer R. Management of recurrent malignant glioma--neurosurgical strategies // *Wien Med Wochenschr.* - 2011 Jan. - 161(1-2). – P. 20-1.
24. Hayashi Y., Nakada M., Tanaka S. Implication of 5-aminolevulinic acid fluorescence of the ventricular wall for postoperative communicating hydrocephalus associated with cerebrospinal fluid dissemination in patients with glioblastoma multiforme: a report of 7 cases // *J Neurosurg.* – 2010 May. - 112(5).
25. Рыскельдиев Н.А., Карибай С.Д., Жумадильдина А.Ж. и др. Хирургическое лечение глиом головного мозга с использованием нейронавигационной системы // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2010. - №3 (20).
26. Esteves S., Alves M., Castel-Branco M., Stummer W.A Pilot Cost-Effectiveness Analysis of Treatments in Newly Diagnosed High-Grade Gliomas // *Neurosurgery*. - 2015. - 76(5). – P. 552–562.
27. Buszek S. M., Al Feghali K. A., Elhalawani H. et al. Optimal Timing of Radiotherapy Following Gross Total or Subtotal Resection of Glioblastoma: A Real-World Assessment using the National Cancer Database // *Scientific Reports*. - 2020. - 10(1).
28. Randolph D. M. II et al. Impact of timing of radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2016. – 151. - P. 73–78.
29. Weller M., van den Bent M., Tonn J.C., Stupp R. et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 18.
30. Chukwueke U.N., Wen P.Y. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice // *CNS Oncol.* - 2019 Mar. - 8(1).
31. G´allego P´erez-Larraya J., Lahutte M., Petrirena G. et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated withirinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the MacDonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. // *Neuro Oncol.* - 2012. - 14(5). - P. 667–673.
32. Reardon D.A., Ballman K.V., Buckner J.C. et al. Impact of imaging measurements on response assessment in glioblastoma clinical trials // *Neuro Oncol.* - 2014. - 16. - vii24–vii35.
33. Chakravarti A., Erkinen M.G., Nestler U. et al. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms // *Clin. Cancer Res.* - 2006. - 12(15). - 4738–4746.
34. Wick W., Chinot O.L., Bendszus M. et al. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a Phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma // *Neuro Oncol.* – 2016. - 18(10). - P. 1434–1441.
35. Ellingson B.M., Wen P.Y., Cloughesy T.F. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials // *Neurotherapeutics*. – 2017. -14(2). - P. 307–320.
36. Трофимова Т.Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом // *Практическая онкология*. – 2016. -17. - №1.
37. Stupp R., Brada M. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2015. - 25. - iii93–iii101.
38. Hanna C., Lawrie T.A., Rogozinska E. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2020. - 3.
39. Marenco-Hillebrand L., Wijesekera O., Suarez-Meade P. et al. Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis // *Journal of Neuro-Oncology*. - 2020.
40. Scott J., Tsai Y-Y., Chinnaiyan P., Yu H. Effectiveness of Radiotherapy for Elderly Patients With Glioblastoma // *Int J Radiat Oncol.* - 2011. - 81(1).
41. Zhu P., Zhu J-J. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism,

- efficacy, safety and future perspectives // *Chin Clin Oncol.* - 2017. - 6(4). – P. 41–41.
42. Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A. et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. - 2015. - 314(23). – 43.
43. Nassiri F., Taslimi S., Wang J. Z. et al. Determining the optimal adjuvant therapy for improving survival in elderly patients with glioblastoma: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Cancer Research.* - 2020.
44. Emaad Khansur et al. Novel Immunotherapeutics for Treatment of Glioblastoma: The Last Decade of Research // *Cancer Investigation.* - 2019.
45. Fu P., He Y-S., Huang Q., Ding T. Bevacizumab treatment for newly diagnosed glioblastoma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Mol Clin Oncol.* - 2016. - 4 (5).
46. Desai R., Suryadevara C.M., Batich K.A. et al. Emerging immunotherapies for glioblastoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* - 2016. - 21(2). – P. 133–145.
47. Liau L.M., Ashkan K., Tran D.D. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma // *Journal of Translational Medicine.* - 2018. - 16(1).
48. Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., Тастанбеков М.М. Нестандартные методы в комплексном лечении больных злокачественными глиомами // Тезисы XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. - 2020. - С. 769.
49. Kleinberg L. Polifeprosan 20, 3.85% carmustine slow release wafer in malignant glioma: patient selection and perspectives on a low-burden therapy // *Patient Preference and Adherence.* - 2016. - Vol. 10. – P. 2397–2406.
50. Champeaux C., Weller J. Implantation of carmustine wafers (Gliadel®) for high-grade glioma treatment. A 9-year nationwide retrospective study // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2020.
51. Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions // *J. Carcinog.* - 2006. - 5(14).
52. Park S. The effects of high concentrations of vitamin C on cancer cells // *Nutrients.* – 2013. - 5. – P. 3496–3505.
53. Ryszawy D., Pudełek M., Catapano J. et al. High doses of sodium ascorbate interfere with the expansion of glioblastoma multiforme cells in vitro and in vivo // *Life Sciences.* - 2019.
54. Baillie N., Carr A., Peng S. The Use of Intravenous Vitamin C as a Supportive Therapy for a Patient with Glioblastoma Multiforme // *Antioxidants.* – 2018. - 7(9).
55. Gokturk D., Kelebek H., Ceylan S., Yilmaz D.M. The Effect of Ascorbic Acid over the Etoposide- and Temozolomide-Mediated Cytotoxicity in Glioblastoma Cell Culture: A Molecular Study // *Turk Neurosurg.* – 2018. - 28 (1). - P13-18.
56. Koumariou A., Kaltsas G., Kulke M.H. et al. Temozolomide in advanced neuroendocrine neoplasms: pharmacological and clinical aspects // *Neuroendocrinology.* – 2015. – 101. – P. 274-288.
57. Abou-Jawde R.M., Reed J., Kelly M., et al. Efficacy and safety results with the combination therapy of arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid in multiple myeloma patients: a phase 2 trial // *Med. Oncol.* – 2006. – 23. – P. 263–272.
58. Welch J.S., Klco J.M., Gao F., et al., Combination decitabine, arsenic trioxide, and ascorbic acid for the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a phase I study // *Am. J. Hematol.* – 2011. – 86. – P. 796–800.
59. Nizamutdinov D., Jad A. Dandashi et al. Survival Outcomes Prognostication in Glioblastoma Diagnosed Patients // *World Neurosurg.* – 2018. - 109. – P.67–74.
60. Zhou L., Tang H., Wang F. et al. Bioinformatics analyses of significant genes, related pathways and candidate prognostic biomarkers in glioblastoma // *Molecular Medicine Reports.* – 2018. - 18. –P. 4185-4196.

Н.А. Рыскельдиев (м.ғ.к.)<sup>1</sup>, Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, Х.А. Мустафин (PhD)<sup>1</sup>, Д.К. Тельтаев (м.ғ.к.)<sup>1</sup>,  
А.Ж. Доскалиев (PhD)<sup>1</sup>, Н.А. Нұрақай<sup>1</sup>, Д.Т. Бердибаева<sup>1</sup>, Г.К. Нургазина (м.ғ.д.)<sup>2</sup>, А.Н. Амирбек<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> Халықаралық қоғамдық денсаулық сақтау институты, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>3</sup> «Л.Н.Гумиев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## МИ ГЛИОБЛАСТОМАСЫ БАР НАУҚАСТАРҒА МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕКТІ БАСҚАРУДЫ ОҢТАЙЛАНДЫРУ

Бұл мақалада біз ми глиобластомасының диагностикасы мен емі, максимальды хирургиялық резекция, патогенетикалық механизмдердің маңыздылығы, аралас емдеудің түрлері, сәулелік терапияның оңтайлы кезеңі және орташа өмір сүру туралы мақалаларға әдеби шолу жасадық.

**Негізгі сөздер:** глиобластома, сәулелі химиялық терапия, 5-АЛК, емдеу әдістері, медициналық көмек.

N.A. Ryskeldiev<sup>1</sup>, B.B. Zhetpisbayev<sup>1</sup>, K.A. Mustafin<sup>1</sup>, D.K. Teltaev<sup>1</sup>, A.Zh. Doskaliyev<sup>1</sup>, N.A. Nurakay<sup>1</sup>,  
D.T. Berdibayeva<sup>1</sup>, G.K. Nurgazina<sup>2</sup>, A.N. Amirbek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «National Centre for Neurosurgery» JSC, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> International Institute of Public Health, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## IMPROVEMENT OF MEDICAL ASSISTANCE TO PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS

In this article, we provided a literary review of articles on the diagnosis and treatment of brain glioblastomas, maximum of surgical resection, the importance of pathogenetic mechanisms, types of combined treatment, optimal period of radiation therapy and average survival.

**Keywords:** glioblastoma, chemotherapy, 5-ALA (aminolevulinic acid), methods of treatment, medical service.

## ИНФОРМАЦИЯ

С.К. Акишулаков, Е.Т. Махамбетов, Т.Т. Керимбаев, Н.А. Рыскелдиев, Г.И. Оленбай, М.З. Шайдаров, А.З. Бралов, Ж.К. Абилхадиров, К.К. Менлибаева

АО «Национальный центр нейрохирургии», Нур-Султан, Казахстан

### АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

#### ВВЕДЕНИЕ

Сегодня мир переживает пандемию коронавирусной инфекции, которая уносит жизни миллионов людей, приводит к глобальным социально-экономическим последствиям и нарушает ритм жизни каждого человека. Распространение коронавирусной инфекции определено и объявлено пандемией 11 марта 2020 года Всемирной Организацией Здравоохранения [1]. Пандемия это – высшая степень развития эпидемического процесса, необычайно сильная эпидемия, поражающая население в мировом масштабе и имеющая глобальный характер [2].

Во время пандемии политика любой страны, как правило, направлена на борьбу с заболеванием и на удержание распространения инфекции, ведь перед пандемией инфекционной болезни любая сфера деятельности становится уязвимой. Наблюдается хаос на финансовых и фондовых рынках, секторах туризма, культуры, спорта, об-

разования и здравоохранения. Во всех странах приняты строгие карантинные меры: локдаун городов, самоизоляция граждан, остановка международных и внутренних авиа и железнодорожных перевозок, дистанционный режим работы и обучения, отмена крупных мероприятий, в том числе такого масштабного события как летняя Олимпиада, которая за всю историю отменялась только трижды: в 1916, 1940 и 1944 годах из-за мировых войн [3]. Сегодня в мире идет «война» между человечеством и вирусом, где на передовой отважно борются врачи.

Особенно большому удару пандемии COVID-19 подверглась система здравоохранения, все силы которой тратятся на борьбу с распространением инфекционной болезни и регулирование эпидемиологической ситуации [4], ведь инфекция отнимает главное богатство любого государства – жизнь человека (табл. 1).

Таблица 1

#### МАСШТАБНЫЕ ПАНДЕМИИ В ИСТОРИИ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА [5]

Год	Заболевание (возбудитель)	Количество смертей	Комментарии
430 г. до н. э.	Чума Афин	около 100 000	впервые выявленная трансрегиональная пандемия
541-700	Юстинианова чума (Yersinia pestis)	30-50 млн. (в некоторых источниках около 100 млн. [6])	пандемия, охватила территорию всего цивилизованного мира того времени, убила половину населения
1340-1353	Черная смерть (Yersinia pestis)	около 50 млн. (в некоторых источниках от 75 до 200 млн. [7])	сокрушительная пандемия, начавшаяся в Восточном Китае
1918	Испанский грипп	около 50 млн.	привела к дополнительным пандемиям в 1957, 1968, 2009 годах
1981	ВИЧ / СПИД	около 32 млн.	продолжающаяся пандемия

На момент написания данной работы (5 ноября 2020 года) в мире зарегистрировано 48 млн. 600 тысяч случаев заражения коронавирусом, из них летальных 1 млн. 230 тысяч [8]. В Казахстане зарегистрированных случаев – 114 тысяч, из них 1 857 летальных случаев [9].

Рост в количестве случаев COVID-19 и ухудшение эпидемиологической ситуации привели к тому, что медицинские организации по всему миру изменили режим работы, большое количество операций отменено и перенесено, [10, 11], более того, описывается случай, когда больница полностью перестала функционировать в целях предупреждения распространения инфекции [12].

Ученые сообщают, что мировое количество отмененных и перенесенных операций во время пандемии COVID-19 составит около 28 млн. 405 тысяч операций, 90,2% из которых составят операции на доброкачественных новообразованиях. При этом предполагается, что если больницы увеличат объем проводимых оперативных вмешательств на 20% в после пандемическое время, то потребуется в среднем 45 недель (1 год) для устранения отставания по операциям, возникшее из-за COVID-19 [10].

Во время пандемии противостояние инфекционной болезни, используя эффективные и действенные ресурсы, без всякого сомнения, является главной задачей системы здравоохранения. Тем не менее, обеспечение лечения других высокоприоритетных заболеваний, не связанных с COVID-19, также является необходимым [13], в связи с возможными угрозами увеличения смертности от болезней, рутинное лечение которых нарушено из-за пандемии COVID-19 [14].

В этой связи, группа ученых рекомендует пересмотреть показания к операциям и определить приоритетные случаи, по возможности перенести на более поздний срок несрочные случаи [15]. Ученые также предлагают внедрение стратегии безопасного восстановления хирургической активности в больницах [10], разработку рекомендаций по функционированию медицинских организаций в условиях пандемии [16] и составление алгоритма оказания хирургической помощи в условиях пандемии (см. табл. 2).

Строго соблюдая санитарно-эпидемиологические правила и нормы Министерства Здравоохранения, а также учитывая иные нормативно-правовые акты государства, направленные на борьбу с коронавирусной инфекцией, Казахская Ассоциация Нейрохирургов предлагает Алгоритм оказания неотложной нейрохирургической помощи пациентам, остро нуждающимся в нейрохирургическом вмешательстве в условиях пандемии COVID-19 (табл. 4).

Целью Алгоритма является обеспечение пациентов максимально безопасной для социума, лечащих врачей и самих пациентов неотложной нейрохирургической помощью в условиях пандемии и других чрезвычайных положениях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В целях составления данного Алгоритма проведен обзор литературы нейрохирургических ассоциаций и сообществ мира. Ниже представлена информация со ссылками на актуальные алгоритмы лечения нейрохирургических пациентов во время пандемии.

Таблица 2

### СООБЩЕСТВА НЕЙРОХИРУРГОВ И ССЫЛКИ НА АЛГОРИТМЫ В ОБЛАСТИ НЕЙРОХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ COVID-19

№	Название ассоциации	Название на русском	Ссылки
1	The Society of British Neurological Surgeons	Общество Британских Неврологических Хирургов	<a href="https://www.sbns.org.uk/index.php/policies-and-publications/covid/">https://www.sbns.org.uk/index.php/policies-and-publications/covid/</a>
2	The Hong Kong Neurosurgical Society	Гонконгское Нейрохирургическое Общество	<a href="https://www.ns.org.hk/post/hkns-covid-19-statement">https://www.ns.org.hk/post/hkns-covid-19-statement</a>

3	The European Association of Neurosurgical Societies	Европейская Ассоциация Нейрохирургических Обществ	<a href="https://www.eans.org/page/covid-19">https://www.eans.org/page/covid-19</a> платформа, где нейрохирурги делятся своими мыслями <a href="https://www.eans.org/news/494847/EANS-Presidents-Message-on-Corona-Virus%E2%80%94Feedback.htm">https://www.eans.org/news/494847/EANS-Presidents-Message-on-Corona-Virus%E2%80%94Feedback.htm</a>
4	American Association of Neurological Surgeons	Американская Ассоциация Неврологических Хирургов	<a href="https://www.aans.org/Education/COVID-19-Neurosurgery-Resources">https://www.aans.org/Education/COVID-19-Neurosurgery-Resources</a>
5	A Neurosurgeon's Guide to Pulmonary Critical Care for COVID-19, University Hospitals of Cleveland, Case Western Reserve University	Руководство нейрохирурга в лечении критических заболеваний легких при COVID-19	<a href="https://www.aans.org/-/media/Files/AANS/COVID19-ICU-Tutorial-JSNTCC.ashx?la=en&amp;hash=FA8C43C6118568C32F06605FD611EC5227A725DF">https://www.aans.org/-/media/Files/AANS/COVID19-ICU-Tutorial-JSNTCC.ashx?la=en&amp;hash=FA8C43C6118568C32F06605FD611EC5227A725DF</a>
6	The Italian Society of Neurosurgery	Итальянское Общество Нейрохирургии	<a href="http://www.sinch.it/news/covid-and-neurosurgery-10">http://www.sinch.it/news/covid-and-neurosurgery-10</a>
7	Letter: The Coronavirus Disease 2019 Global Pandemic: A Neurosurgical Treatment Algorithm	Письмо: Глобальная пандемия коронавирусной болезни 2019: алгоритм нейрохирургического лечения	<a href="https://cdn.ymaws.com/www.eans.org/resource/resmgr/documents/corona/nyaa116.pdf.pdf">https://cdn.ymaws.com/www.eans.org/resource/resmgr/documents/corona/nyaa116.pdf.pdf</a>
8	Congress of Neurological Surgeons	Конгресс Неврологических Хирургов	<a href="https://www.cns.org/covid-19">https://www.cns.org/covid-19</a>
9	Impact of COVID-19 on Neurosurgery - a webinar symposium	Влияние COVID-19 на нейрохиргию - симпозиум вебинаров	<a href="https://www.youtube.com/watch?v=NIDWcrqkMIU&amp;feature=youtu.be">https://www.youtube.com/watch?v=NIDWcrqkMIU&amp;feature=youtu.be</a>
10	Societies from Asia region	Сообщества Азиатских стран	<a href="https://www.wfns.org/filebin/template/member_societies.aspx?region=Asia">https://www.wfns.org/filebin/template/member_societies.aspx?region=Asia</a>

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для обеспечения неотложной нейрохирургической помощью пациентов, остро нуждающихся в лечении, Национальный центр нейрохирургии

определил основные и обязательные элементы медицинского центра, необходимые для функционирования в условиях пандемии (табл. 3).



Таблица 3

**ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА  
ДЛЯ РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ**

<b>№</b>	<b>Название</b>	<b>Наличие в Центре на сегодня</b>
1	Постоянная работа Оперативного Штаба по коронавирусной инфекции, доступность эпидемиологов 24/7	✓
2	Режим карантина в Центре	✓
3	Зона фильтра у входа в помещение	✓
4	Проверка состояния здоровья (температура, общее состояние, кашель и др.) сотрудников Центра утром и вечером в зоне фильтра	✓
5	Полное обеспечение средствами индивидуальной защиты проверяющих сотрудников (одноразовый халат, маска, экран, перчатки)	✓
6	Разделение территории Центра на чистую и грязную зоны	✓
7	Ежедневное оповещение через громкую связь всех сотрудников и пациентов Центра о коронавирусной инфекции (общая информация, меры профилактики)	✓
8	Обязательное требование результатов теста на COVID-19 у плановых пациентов	✓
9	Обеспечение тестированием на COVID-19 сотрудников и экстренных пациентов	✓

Таблица 4

АЛГОРИТМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕЙРОХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

		НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ					
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ	Клиническая деятельность			Образовательная и Научная	Режим работы сотрудников Центра		
	Диагностика	Амбулаторный	Стационарный		Лечебный блок	Административный блок	
<p><b>Зеленый режим:</b> Случаи коронавирусной инфекции в АО «НЦН» отсутствуют</p>	<p>- диагностика доступна всем пациентам по предварительной записи и с соблюдением мер (масочный режим, соблюдение дистанции и др.)</p>	<p>- консультации продолжаются очно; - дистанция в 1,5-2 метра; - также доступны онлайн консультации врачей-нейрохирургов</p>	<p>- оказание помощи в обычном режиме согласно плану</p>	<p>Обучение резидентов - резиденты обучаются в Центре, практическая часть проходит в клинических Отделениях и операционных залах</p>	<p>Конференции, встречи - международные: зависит от внешней политики страны; - массовое скопление людей (более 10 человек) запрещается; - предпочтительны онлайн встречи, конференции</p>	<p>100% оффлайн режим работы (обычный режим работы)</p>	<p>100% оффлайн режим работы (обычный режим работы)</p>
<p><b>Желтый режим:</b> 0-4 подтвержденных случаев коронавирусной инфекции в АО «НЦН»</p>	<p>- диагностические мероприятия проводятся по записи, с достаточным промежутком времени между пациентами (30 мин) для проведения санитарных мероприятий</p>	<p>- очные консультации узких специалистов сокращаются на 50% от количества проводимых консультаций в зеленом режиме; - консультации врачей-нейрохирургов онлайн</p>	<p>-20% плановые операции переносятся (Исключение: случаи, определенные нейрохирургами как невыборные (non-elective) *; -экстренные случаи продолжаются</p>	<p>- проводится теоретическое обучение (библиотека, учебные классы) вне клинических отделений и операционных залов</p>	<p>- международные: зависит от внешней политики страны; - массовое скопление людей (более 10 человек) запрещается; - предпочтительны онлайн встречи, конференции</p>	<p>-100% врачи-нейрохирурги, СМП и ММП продолжают работать; - контактные врачи отделения, где обнаружены случаи, изолируются (ПЦР тестирование)</p>	<p>-30% сотрудников переходят на дистанционную форму работы</p>

<p><b>Красный режим:</b> &lt;5 подтвержденных случаев коронавирусной инфекции в АО «НЦН»</p>	<p>- диагностические мероприятия исключительно для экстренных и стационарных пациентов</p>	<p>-консультации узких специалистов и врачей-нейрохирургов проводятся онлайн</p>	<p>-50 % плановых операций переносятся (Исключение: случаи, определенные нейрохирургами как невыборные (non-elective) * в целях обеспечения социальной изоляции (1 пациент в 1 палате); -продолжать принимать экстренных пациентов</p>	<p>-резиденты переходят на 100% дистанционное обучение</p>	<p>-исключительно онлайн встречи, конференции</p>	<p>-70% врачей, СМП и ММП продолжают работать; -контактные врачи отделений, где обнаружены случаи, изолируются (ПЦР тестирование)</p>	<p>-60% сотрудников переходят на дистанционную форму работы</p>
<p><b>Режим ЧП в стране:</b></p>	<p>-исключительно для экстренно поступивших и стационарных пациентов</p>	<p>-консультации нейрохирургов проводятся исключительно в онлайн режиме (через соц. сети пациентов информируют, клинический менеджер Отделения обеспечивает обратную связь со всеми пациентами)</p>	<p>-исключительно экстренные случаи, в том числе COVID+ пациенты; - случаи, определенные нейрохирургами как невыборные (non-elective) *</p>	<p>-резиденты переходят на 100% дистанционное обучение</p>	<p>-исключительно онлайн встречи, конференции</p>	<p>- дежурные врачи-нейрохирурги, СМП и ММП (количество необходимых врачей и СМП, ММП решается коллегиально заведующими отделениями и Медицинским директором, и Директором по сестринскому делу)</p>	<p>-90% сотрудников переходят на дистанционную форму работы</p>

\*Случаи, определенные врачами-нейрохирургами как невыборные (высокоприоритетные) (non-elective) (за основу взяты алгоритмы, разработанные Ассоциацией германских нейрохирургов [17] и Ассоциацией британских нейрохирургов[18])



Имеются условия (non-elective невыборные), при которых нейрохирургическая помощь не может быть перенесена или отложена (здесь не говорится об экстренных случаях). Ниже представлены случаи, при которых нейрохирургическая помощь жизненно необходима.

Дополнительно, в каждом отдельном случае нейрохирурги отделения коллегиально определяют, следует ли отнести процедуру (случай) к невыборному (non-elective).

### НЕЙРООНКОЛОГИЯ

- Злокачественные первичные опухоли головного мозга;
- Метастазы в головной мозг любого типа первичной опухоли;
- Доброкачественные опухоли или опухоли низкой степени злокачественности с выраженной компрессией паренхимы или прогрессирующими неврологическими нарушениями;
- Опухоли гипофиза с дефицитом черепных нервов, нарушением зрения или эндокринной недостаточностью, которые нельзя лечить консервативно.

Алгоритм оказания нейрохирургической помощи и перевода пациентов в АО «Национальный центр нейрохирургии» из других клиник с опухолями головного мозга в условиях пандемии

*Зеленый режим:* показания для передачи и лечения должны оставаться такими же, как и в нормальное время.

*В условиях красного и черного режимах:*

#### Опухоли головного мозга

Выполнить МРТ и КТ головного мозга, осмотр офтальмолога (глазное дно), осмотр невропатолога на предмет неврологических нарушений.

При первичных и вторичных опухолях головного мозга, если имеется дислокация срединных структур головного мозга, выраженный отек головного мозга – перевод на операцию в АО «Национальный центр нейрохирургии» в случаях с угнетением сознания, быстрым нарастанием неврологического дефицита, судорожным синдромом.

#### Опухоли гипофиза

Выполнить МРТ и КТ головного мозга, осмотр офтальмолога (глазное дно), осмотр невропатолога

на предмет неврологических нарушений, осмотр эндокринолога на предмет эндокринных нарушений.

При опухолях гипофиза, если имеется прогрессирующее нарушение функции зрения, парезы черепно-мозговых нервов, нарастание эндокринных нарушений, не поддающихся медикаментозной коррекции – перевод на операцию в АО «Национальный центр нейрохирургии».

*Во время пандемии COVID-19 пациентам с плохими прогностическими факторами: например, пациентам в стадии грубой декомпенсации показано лечение по экстренным показаниям в нейрохирургическом стационаре по месту жительства, пожилые пациенты или пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями с большей вероятностью будут лечиться консервативно в местной региональной больнице.*

### СПИНАЛЬНАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ

- Опухоли спинного мозга (интрамедуллярные, экстрамедуллярные), сопровождающиеся выраженным болевым синдромом и/или синдромом сдавления спинного мозга и корешков;
- Дегенеративные заболевания позвоночника, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом и/или синдромом сдавления спинного мозга и корешков;
- Аномалии развития позвоночника и спинного мозга, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом и/или синдромом сдавления спинного мозга и корешков;
- Последствия переломов позвоночника, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом и/или синдромом сдавления спинного мозга и корешков;
- Метастатические поражения позвоночника, а также первичные опухоли, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом и/или синдромом сдавления спинного мозга и корешков.

### ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВЫ

- Последствия травм нервных сплетений и периферических нервов;
- Операции по ревизии, невролизу и трансплантации нервов и сплетений;
- Доброкачественные опухоли нервов с двигательной недостаточностью и/или вегетативной дисфункцией;



- Подозрение на злокачественные опухоли периферических нервов.

### **ДЕТСКАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ**

- Миеломенингоцеле учитывая размеры и состояние, с признаками ущемления, разрыва или инфицирования проводить на местах в регионах, так как в эти регионы был осуществлен трансферт технологии, и эти операции в регионах проводятся.

### **Гидроцефалия**

- Прогрессирующее повышение внутричерепного давления с признаками и симптомами, указывающими на повышенное внутричерепное давление, ликворошунтирующая операция проводится на местах;

- Инфицирование имплантированного шунтирующего материала/дисфункция шунта выполняется на местах нахождения пациента.

Опухоли головного и спинного мозга у детей

- При новообразованиях головного мозга с развитием окклюзионной гидроцефалии, ликворошунтирующая операция проводится на местах. Удаление опухоли проводится в АО «Национальный центр нейрохирургии»;

- Злокачественные первичные опухоли головного мозга;

- Доброкачественные опухоли или опухоли низкой степени злокачественности с выраженной компрессией паренхимы или прогрессирующими неврологическими нарушениями;

- Опухоли хиазмально-селлярной области с дефицитом черепных нервов, нарушением зрения или эндокринной недостаточностью, которые нельзя лечить консервативно;

- Интраспинальные патологии (опухоли и др.) с признаками компрессии спинного мозга;

- Дегенеративные состояния позвоночника с острым началом двигательной недостаточности и /или вегетативной дисфункции;

- Переломы тела позвонка с рефрактерной к терапии и сильной болью, нестабильностью и /или признаками компрессии спинного мозга.

Внутричерепное кровоизлияние с подозрением на артериовенозные мальформации (АВМ) У ДЕТЕЙ

При внутричерепной гипертензии (ВЧГ), вызывающей масс эффект, следует перевести пациента в Центр и провести экстренную операцию.

При ВЧГ, но без масс-эффекта, необходимо пройти КТА / МРА в местной больнице.

- Если КТА/МРА показывает очевидный источник кровотечения из аневризмы/варикозного расширения вен, которая поддается эндоваскулярному лечению или хирургическому вмешательству, перевод на лечение в Центр.
- Если КТА/МРА не показывает очевидного источника кровотечения, примите меры на уровне местной больницы и рассмотрите тактику лечения АВМ позже.

### **ТРАВМАТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МОЗГА**

- Острая черепно-мозговая травма с СДГ (субдуральная гематома) и/или ЭДГ (эпидуральная гематома);

- Любой сценарий, при котором внутричерепное давление невозможно контролировать с помощью консервативного лечения;

- Хроническая субдуральная гематома с неврологическими симптомами.

### **СОСУДИСТАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ\*\***

*(подробно о сосудистых патологиях см. ниже)*

- Субарахноидальное кровоизлияние;
- Злокачественный инфаркт мозга (злокачественный инфаркт средней мозговой артерии);
- Объемная внутримозговая гематома;
- Кровоизлияние из-за артериовенозных мальформаций;
- Дуральные АВ свищи высокой градации;
- Процедуры, включающие реваскуляризацию у пациентов с признаками соответствующего окклюзионного заболевания сосудов;
- Нестабильные аневризмы (кровоизлияния из аневризмы не позднее 2-х недель, гигантские и крупные аневризмы с компрессией черепно-мозговых нервов).

### **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ**

- Болевые синдромы, не поддающиеся лечению неинвазивными методами (невралгия, нейропатия);

- Разрядка батареи у пациентов с Глубокой стимуляцией мозга (DBS);

- Признаки инфицирования имплантированных устройств (например, инфекции, связанные с оборотом DBS).



*\*\*Алгоритм оказания нейрохирургической помощи и перевода пациентов в АО «Национальный центр нейрохирургии» из других клиник с сосудистыми и функциональными патологиями в условиях пандемии (в условиях красного и черного режимах)*

### **Субарахноидальное кровотечение**

Выполните компьютерную ангиографию (КТА) перед переводом.

Если у пациента аневризма не обнаружена, но имеется:

- Перимезэнцефалическое субарахноидальное кровоизлияние (САК): подтвердите перимезэнцефалический паттерн и отрицательный результат КТА с заключением консультанта-нейрорадиолога. Не переводите пациента и не выполняйте Цифровую субтракционную ангиографию (ЦСА).
- Неперимезэнцефалическое САК: Подтвердите хорошее качество КТА. Если неадекватно, то повторить КТА. Подтвердите отсутствие аневризмы и адекватную КТА с нейрорадиологом-консультантом. Если возникнут какие-либо сомнения, перевод на ЦСА. В противном случае будет разумно повторить КТА через 1 неделю на месте.

Если аневризма обнаружена:

- Показания для передачи и лечения должны оставаться такими же, как и в нормальное время (зеленый режим).
- Отобранные пациенты с плохой оценкой будут продолжать получать нейрохирургическое лечение в соответствии с утвержденным протоколом. Однако во время пандемии COVID-19 некоторые с плохими прогностическими факторами (например, пожилые пациенты или пациенты со значительными сопутствующими заболеваниями) с большей вероятностью будут лечиться консервативно в местной региональной больнице.
- Внутримозговая гематома: это остается на усмотрение лечащего нейрохирурга. Вероятно,

потребуется перевод на более высокий уровень лечения, чем обычно.

### **Внутримозговое кровоизлияние с подозрением на артериовенозные мальформации (АВМ)**

При внутрисерпной гипертензии (ВЧГ), вызывающей масс эффект, следует перевести пациента в Центр и провести экстренную операцию.

При ВЧГ, но без масс-эффекта, необходимо пройти КТА / МРА в местной больнице.

- Если КТА/МРА показывает очевидный источник кровотечения из аневризмы/варикозного расширения вен, которая поддается эндоваскулярному лечению или хирургическому вмешательству, перевод на лечение в Центр.
- Если КТА/МРА не показывает очевидного источника кровотечения, примите меры на уровне местной больницы и рассмотрите тактику лечения АВМ позже.

### **Дуральные артериовенозные фистулы**

Разрыв или симптоматический корковый венозный рефлюкс: срочное нейрохирургическое лечение как обычно.

АВ фистула спинного мозга: перевод на операцию в АО «Национальный центр нейрохирургии» в случае с быстрыми неврологическими ухудшениями. В красном и черном режимах отложить большинство случаев с постепенным ухудшением неврологического статуса.

### **Плановые сосудистые операции**

Аневризмы. Любое лечение неразорвавшейся аневризмы будет отложено, в том числе гигантской аневризмы. Единственное исключение - пациенты с недавно резвившимися парезами черепно-мозговых нервов, прогрессирующие снижением зрения.

Все лечение АВМ можно отложить в красном и черном режимах.

Все лечение Дуральных артериовенозных фистул dAVF (Dural Arteriovenous Fistulas) можно отложить в красном и черном режимах.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения // Вступительное слово Генерального директора на пресс брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. – 2020 <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Grennan D. What Is a Pandemic? // JAMA. – 2019. – 321. – 9. – P. 910.



3. Roache M. Have the Olympics ever been canceled? Here is the History // Time. – 2020. Доступно на: <https://time.com/5808216/olympics-canceled-history/>
4. World Health Organization // Managing epidemics: key facts about major deadly diseases // Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – 2018. – P. 21
5. Morens D.M., Daszak P., Markel H., Taubenberger J.K. Pandemic COVID-19 Joins History's Pandemic Legion // Clinical Science and Epidemiology. – 2020. – 11(3). <https://doi.org/10.1128/mBio00812-20>.
6. Даниэл М. // Тайные тропы носителей смерти: Пер. с чеш. // Под ред. Б. Л. Черкасского. – 1990. – 416 с.
7. Информационный портал MPH Online // Outbreak: 10 of the worst pandemics in history. Доступно на: [https://www.mphonline.org/worst-pandemics-in-history/?\\_\\_cf\\_chl\\_captcha\\_tk](https://www.mphonline.org/worst-pandemics-in-history/?__cf_chl_captcha_tk)
8. Johns Hopkins University of Medicine // Coronavirus resource center [<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>]. – 2020 <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
9. МИА «Казинформ». Ситуация с коронавирусом в Казахстане. Официально. 2020 доступно на <https://www.coronavirus2020.kz/>. – 2020.
10. CovidSurg Collaborative, Nepogodiev D., Bhangu A. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans // Br J Surg. – 2020. doi: 10.1002/bjs.11746
11. Fontanella M., De Maria L., Zanin L., Saraceno G., Terzi di Bergamo L., Servadei F., Chaurasia B., Olivi A., Vajkoczy P., Schaller K., Cappabianca P., Doglietto F. Neurosurgical Practice During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pandemic: A Worldwide Survey // World Neurosurgery. – 2020. DOI 10.1016/j.wneu.2020.04.204
12. Fontanella M., Saraceno G., Lei T., Bederson J.B., You N., Rubiano A.M., Hutchinson P., Wiemeijer-Timmer F., Servadei F. Neurosurgical activity during COVID-19 pandemic: an expert opinion from China, South Korea, Italy, United States of America, Colombia and United Kingdom // Journal of Neurosurgical Sciences. – 2020. DOI 10.23736/S0390-5616.20.04994-2
13. Moletta L., Sefora Pierobon E., Capovilla G., Costantini M., Salvador R., Merigliano S., Valmasoni M. International guidelines and recommendations for surgery during Covid-19 pandemic: A Systematic Review // Int J Surg. – 2020. – 79. – P. 180-188. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.05.061
14. Robertson T., Carter E.D., Chou V.B., Stegmuller A.R., Jackson B.D., Tam Y., Sawadogo-Lewis T., Walker N. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study // Lancet Global Health. – 2020. – 8. – P. e901-908. DOI [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30229-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30229-1)
15. COVID Surg Collaborative // Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study // Lancet. – 2020. – 396. – P. 27-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31182-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-X)
16. Centers for disease control and prevention // Infection control guidance. – 2020. Доступно на: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
17. German Society of Neurosurgery // The spectrum of non-elective surgical interventions in the area of Neurosurgery. – 2020.
18. Society of British neurological surgeons // BNVG/SBNS guide for the neurosurgical management of neurovascular conditions during the COVID-19 pandemic. – 2020.



## РУБРИКА ПРОФЕССОРА Л.Б. ЛИХТЕРМАНА

Л.Б. Лихтерман (д.м.н., проф.)

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, РФ

### ПОСЛЕДСТВИЯ В МЕДИЦИНЕ

**«Последствия» у всех на слуху. Последствия войны, наводнения, неурожая, Майдана, эпидемии... Это понятие хорошо знакомо и общественно значимо. И медицина тут не исключение. Однако последствиям в ней не уделяется того внимания, которого они требуют.**

#### Ситуация

Последствия заболеваний и травм — это «труднорастворимый остаток». Они накапливаются годами и десятилетиями, определяя состояние здоровья населения, гуманитарное, социальное и экономическое значение здравоохранения [1, 2].

Хронические больные и инвалиды — миллионы людей во всех странах — тяжелейшее отягощение семей, общества, государства. Однако медицинское сознание, исследования и затраты традиционно ориентированы на спасение жизни пациентов, на лечение в остром периоде травм и заболеваний. Кто спорит, это **прежде**. Но есть и **потом**, которое, в конечном итоге, определяет медицинский и социальный результат нашей помощи. К сожалению, очень часто это ошибочно кажется менее существенным и далеким. А потому многоликие «последствия» в медицине оказались не разработанными, нет никаких даже классификаций, нередко их путают с «осложнениями», а порой просто игнорируют [3].

Что же означает слово-понятие «последствия»? Обратимся к словарю

Русского языка: «*последствие* — то, что возникает, появляется в результате, вследствие чего-либо» [4].

Стало быть, семантически применительно к медицине последствия — это стойкая клиническая симптоматика, страдания, ограничения, изменения в здоровье и социальном статусе, которые обуславливают перенесенные заболевания или травмы.

Есть еще одно недавно появившееся в медицине обстоятельство, делающее последствия патологии особенно актуальными. В XXI веке, бла-

годаря научным и технологическим достижениям, резко снизилась летальность. Например, в Национальном центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, где ежегодно выполняется около 10 000 сложных оперативных вмешательств на головном и спинном мозге, смертность не превышает 0,5% [5].

Проблема «святости жизни - качества жизни» обозначилась очень четко, став одним из противоречий современной медицины. Ведь качество жизни должно быть приемлемо как для самого пациента, так и для его семьи и общества в целом. И эта связка «последствия болезни — качество жизни» стала решающей, истинной оценкой результатов лечения [6].

Не случайно мы наблюдаем энергичное развитие медицинской реабилитации — новой клинической дисциплины, призванной оптимизировать как процесс восстановления отдельных пострадавших функций, так и организма в целом и психологической адаптации больного.

#### Что дает научное изучение последствий

Рассмотрим анализируемую ситуацию на конкретной патологии, такой, например, повсеместно распространенной, как черепно-мозговая травма (ЧМТ).

Первое, с чем мы столкнулись: несмотря на то, что количество инвалидов вследствие нейротравмы в России превышает 2 млн., нет никакой её клинической статистики и классификации, нет даже определения, что такое «последствия ЧМТ» [7].

Изучив проблему, на основании анализа свыше 5 тысяч наблюдений пролеченных в Национальном центре нейрохирургии им. Н.Н.Бурден-



ко с применением методов нейровизуализации, мы разграничили понятия «последствия» и «осложнения» черепно-мозговой травмы [7].

*Последствия ЧМТ — эволюционно предопределенный и генетически закрепленный комплекс процессов в ответ на повреждения головного мозга. К последствиям также относятся стойкие нарушения анатомической целостности черепа.*

В этом смысле последствия ЧМТ неизбежны.

*Осложнения ЧМТ — это присоединившийся процесс, преимущественно гнойно-воспалительный.*

Осложнения ЧМТ не являются обязательными и часто их можно избежать.

Приведу пример конкретизации этих дефиниций. Ликворея с формированием фистулы относится к последствиям перелома основания черепа с повреждением мозговых оболочек; менингит, возникший вследствие той же ликвореи, является уже осложнением ЧМТ.

Наши зондажные исследования показали, что частота только хирургически значимых последствий ЧМТ в России составляет 7,4 +0,6 на 100 выживших после травм (то-есть в абсолютных цифрах при экстраполяции на всех выживших составляет 35-40 тысяч пациентов в год).

Мы разработали системную классификацию последствий ЧМТ, положив в ее основу следующие принципы: патогенез последствий, морфологический субстрат и клинические проявления. Соответственно, выделены три группы последствий: 1) тканевые, 2) ликвородинамические, 3) сосудистые [7]. Конечно, они часто сочетаются, однако обычно имеется главное слагаемое, что всегда существенно для тактики лечения.

Последствия ЧМТ необходимо также разделить на: 1) собственно травматические и 2) ятрогенные. Это практически важно. Например, костные дефекты в большинстве ятрогенные, т. к. обусловлены трепанацией черепа.

Не станем продолжать изложение результатов наших многолетних исследований последствий ЧМТ. Подчеркнем только, что на основании упорядочения и развития знаний о последствиях ЧМТ, были разработаны концептуальные подходы к восстановительному лечению. Это позволило изменить принятые парадигмы и главное — резко улучшить исходы хирургических вмешательств.

### **Плоды концептуального подхода**

В качестве примера рассмотрим тактику лечения хронических субдуральных гематом (ХСГ).

Вместо, казалось, логически безупречного одномоментного радикального удаления ХСГ с капсулой через широкое вскрытие черепа (чреватого, однако, осложнениями и летальностью 12-18%), нами, благодаря изучению пато- и саногенеза ХСГ, была обоснована новая концепция их лечения [8]. А именно - отказ от трепанации черепа с удалением гематомы, с использованием взамен лишь минимально инвазивного изменения внутригематомной среды для устранения её гиперфибринолиза, который и есть, как мы уточнили, основная причина существования ХСГ.

Патогенетический концептуальный подход дал поразительные результаты. На репрезентативном материале (538 верифицированных наблюдений) смертность сократилась на порядок (1% против 12-18%), тяжелые осложнения, обусловленные коллапсом мозга, исчезли. Длительный катамнез (до 10 лет и больше) и методы нейровизуализации (КТ, МРТ) подтвердили эффективность и надежность новой парадигмы лечения хронических субдуральных гематом.

Применительно к дефектам черепа, особенно сложным и обширным, также произошли значительные улучшения, обусловленные концептуальным подходом к их устранению и с развитием компьютерного моделирования, новых аддитивных технологий краниопластики и принтинга имплантата [9, 10].

Отдаленные результаты свидетельствуют о перспективности высокотехнологичных методик, разработанных в последние годы в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко для реконструктивной нейрохирургии при последствиях черепно-мозговой травмы.

Конечно, следует помнить, что предлагая тот или иной метод лечения, либо разрабатывая новые, нельзя оценивать их эффективность, опираясь только на непосредственные результаты применения без должного учета отдаленных данных, то есть возможных последствий.

### **Логика и научные знания**

Бесспорно, далеко не всегда последствий в медицине возможно избежать. Но проанализируем те последствия, которые во многом являются ятрогенными и которые допустимо предотвратить с помощью наших знаний и действий.

Свежим примером возникновения серьезных последствий, обусловленных недостаточной изученностью патологического субстрата, является обширная двусторонняя краниоэктомия. Её ре-

комендуется выполнять для борьбы с неуправляемой внутричерепной гипертензией. Логически представлялось, что образуемые при декомпрессивной трепанации широкие окна в замкнутой полости черепа позволят устранить жизненно опасное повышение интракраниального давления.

Но даже если внутричерепное давление нормализуется, то чаще это не предотвращает летальный исход или хроническое вегетативное состояние пациента.

Вместе с тем издержки вынужденно обезображивающей операции очевидны — необходимость последующей сложной и затратной краниопластики со своими «подводными рифами», масса ранних и поздних осложнений.

В обзорной статье S. Sener, B. Roozenbeek, A. Maas [11] отмечается, что растущий был энтузиазм применения декомпрессивной краниэктомии начал исчезать после подведения итогов мультицентрового проспективного рандомизированного исследования DECRA. Оказалось, что при диффузном аксональном повреждении мозга количество пострадавших с неблагоприятными исходами было выше, если им производилась бифронтальная краниэктомия [12]. Различные осложнения наблюдаются почти у половины оперированных [13].

Наиболее репрезентативные международные исследования группы авторов во главе с R. Hutchinson [14, 15], привели к следующему выводу: обширные декомпрессивные трепанации уменьшают летальность, но ровно настолько же увеличивается число пациентов в хроническом вегетативном статусе.

Нужна ли жизнь без психической деятельности в полной неподвижности и зависимости всех функций от постоянной медицинской помощи самому

пострадавшему, его семье и обществу? На этот вопрос лучше не отвечать.

Понять эту ситуацию и определить пути выхода из нее возможно помогут исследования в НМИЦ нейрохирургии, проведенные Александром Потаповым и Натальей Захаровой с группой соавторов [16-19].

Используя высокие разрешающие возможности магнитно-резонансной томографии (несравнимые с компьютерной томографией) у коматозных больных вследствие ЧМТ, ученым удалось доказать, что при неуправляемой внутричерепной гипертензии обычно имеются повреждения глубинных структур мозга, прежде всего его ствола [20, 21]. Именно это определяет переход пострадавших с тяжелой диффузной мозговой травмой в стойкое вегетативное состояние, даже если удастся устранить повышение интракраниального давления.

Исходя из новых знаний, широкое применение двусторонней краниэктомии необоснованно. Необходимы поиски других методов лечения пострадавших и смягчения последствий тяжелой черепно-мозговой травмы.

### **Заключение**

Чтобы медицина могла успешно противостоять современным вызовам, необходимо более активно изучать последствия той или иной патологии для разработки патогенетически обоснованных методов лечения, способных существенно повлиять на восстановление или компенсацию нарушенных функций.

Важно, что проблема «последствий» в медицине стала не только актуальной, но и решаемой, благодаря новым знаниям и технологиям.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др. Реконструктивная и минимально инвазивная хирургия последствий черепно-мозговой травмы. – М., 2012. – 319 с.
2. Potarov A., Kravchuk A., Likhberman L., et al. Sequele del trauma cranio-encefalici., Modena (Italia), Athena. 2016. – 320 p.
3. Barrow D.L. (ed.), Complications and Sequelae of Head injury. Neurosurgical Topics. – AANS USA. – 1992. – 201 p.
4. Словарь русского языка. т.Ш, П-Р издание второе, М., Русский язык, 1983. – С.317.
5. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Данилов Г.В. Национальный центр нейрохирургии. К 90-летию основания. Часть I. История и современность. Под ред. Д.Ю. Усачева. – М., 2020. – 276 с.
6. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. и др. Технология и этика – основа гуманизации лечения в нейрохирургии // Consilium



- medicum, (Неврология и ревматология). – 2019. – № 2. – С. 36-41.
7. Лихтерман Л.Б., Лонг Д., Лихтерман Б.Л. Учение о последовательности черепно-мозговой травмы. В кн.: Клиническая философия нейрохирургии. М., ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 114-139.
  8. Likhterman L. Conceptual approaches to neurosurgical treatment. In: Likhterman L., Long D., Likhterman B., Clinical philosophy of neurosurgery. Modena (Italy), Athena Srl, 2018. – P. 173-192.
  9. Кравчук А.Д., Потапов А.А., Панченко В.Я. Аддитивные технологии в нейрохирургии // Вопросы нейрохирургии. – 2018. – №6. – С. 97-104.
  10. Потапов А.А., Кравчук А.Д., Панченко В.Я. и др. Виртуальное моделирование и аддитивные технологии в реконструктивной нейрохирургии. В кн.: Потапов А.А. Нейрохирургические технологии в лечении заболеваний и повреждений основания черепа. М., Алина. 2020. – С. 33-46.
  11. Sener S., Roozenbeek B., Maas A. Surgical Management of Traumatic Brain Injury. Evidence, Controversies and Perspectives for the Future // Eur. Neurol Rev. – 2011. – Vol. 6. – №3. – P. 196-201.
  12. Cooper D.J., Rosenfeld J.V., Murray L. et al. Decompressive craniectomy for traumatic brain injury // N.Engl.J.Med. – 2011. – Vol. 364. – P.1493-1502.
  13. Seung P.B. etc. Analysis of complications following decompressive craniectomy for traumatic brain injury // J.Korean Neurosurg. Soc. – 2010. – vol. 48. – P. 244-50.
  14. Hutchinson P.J., Kolias A.G., Timofeev I.S., et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension // N Engl J Med. – 2016. – 375. – P. 1119-1130.
  15. Hutchinson P.J., Kolias A.G., Tajsic T., et al. Consensus statement from the International Consensus Meeting of the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic brain injury // Acta Neurochirurgica. – 2019. – 161. – P. 1261-1274.
  16. Zakharova N., Potapov A., Pronin I., et al. Classification of traumatic brain lesions according to MRI data: a new grading scale. 15th European congress of neurosurgery 2014. "Medimond International Proceedings". – 2015. – P. 211-219.
  17. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Пронин И.Н. и др. Новая классификация травматических поражений головного мозга, основанная на данных магнитно-резонансной томографии // Вестник РФФИ. – 2016. – 2(90). – С. 12-19.
  18. Потапов А.А., Крылов В.В., Кравчук А.Д. и др. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг // Вопросы нейрохирургии. – 2016. – 80(1). – С. 98-106.
  19. Потапов А.А., Крылов В.В., Кравчук А.Д. и др. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 3. Хирургическое лечение (опции) // Вопросы нейрохирургии. – 2016. – 80(2). – С. 93-101.
  20. Захарова Н.Е., Данилов Г.В., Потапов А.А. и др. Прогностическое значение МРТ-классификации уровней и локализации травматического повреждения мозга в зависимости от сроков обследования пациентов // Вопросы нейрохирургии. – 2019. – 83(4). – С. 46-55.
  21. Потапов А.А., Сычев А.А., Захарова Н.Е. и др. Клинические и магнитно-резонансные предикторы длительности комы, интенсивной терапии и исходов черепно-мозговой травмы // Вопросы нейрохирургии. – 2020. – № 4. – С. 5-12.



*АО «Национальный центр нейрохирургии» поздравляет Председателя Совета Директоров АО «НЦН», доктора медицинских наук, профессора, академика НАН РК Шайдарова Мажита Зейнулловича с государственной наградой Республики Казахстан - орденом «Парасат» за внесенный большой личный вклад в развитие отечественной медицины.*

*Руководство и коллектив Национального центра нейрохирургии поздравляет Мажита Зейнулловича с высокой наградой и желает крепкого здоровья, дальнейших успехов, семейного благополучия и неиссякаемой энергии!*



*АО «Национальный центр нейрохирургии» поздравляет Заведующего отделением общей нейрохирургии Кафибай Серика Дузелбайулы с Государственной наградой Республики Казахстан — медалью «Шапағат», приуроченной ко Дню Независимости Республики Казахстан.*

*Коллектив АО «Национальный центр нейрохирургии» поздравляет Серика Дузелбайулы с заслуженной наградой и желает дальнейших успехов, благополучия в семье, счастья и здоровья!*



*ОО «Казахская ассоциация нейрохирургов» и АО «Национальный центр нейрохирургии искренне поздравляет Заведующего отделением спинальной нейрохирургии и патологии периферической нервной системы АО «НЦН», академика Казахстанской национальной академии естественных наук, доктора медицинских наук, профессора Керимбаева Шалата Шынышбаевича с 50-летним юбилеем!*

*Казахская ассоциация нейрохирургов благодарит Шалата Шынышбаевича за многолетний труд, научную деятельность и бесценный вклад в развитие спинальной нейрохирургии Республики Казахстан и от всей души желает крепкого здоровья, семейного благополучия и новых профессиональных свершений!*