DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.4

ISSN 2218-7332 (Print) ISSN 2658-3348 (Online)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

ССЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL ВЕСТНИК

Том/Volume 12 № 4, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

SPECIAL ISSUE: NEUROSURGERY

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК: НЕЙРОХИРУРГИЯ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

> Сеченовский ВЕСТНИК

ISSN 2218-7332 (Print) ISSN 2658-3348 (Online)

> Том 12. № 4. 2021



Сеченовский Университет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Sechenovskii vestnik

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицине. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0002-5541-2251, Scopus Author ID 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнару – канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0003-2173-0566, Scopus Author ID: 15758889100

Редактор выпуска

А.А. Суфианов – д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); https://orcid.org/0000-0001-7580-0385, Scopus Author ID: 6603558501

Научный редактор

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0002-1210-2528, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева - канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0002-5116-2144, Scopus Author ID: 57212196771

Редакционный совет

• Е. Айкава – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); https://orcid.org/0000-0001-7835-2135, Scopus Author ID: 55303859000 • Г.Б. Белякович д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); https://orcid.org/0000-0002-3796-9945, Scopus Author ID: 34567603700 • Э. Грандоне – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); https://orcid.org/0000-0002-8980-9783, Scopus Author ID: 7006391091 • С. Петанидис - канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); https://orcid.org/0000-0001-7482-6559, Scopus Author ID: 55362289600 • Д. Риццо – MD, профессор, Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); https://orcid.org/0000-0002-5525-4353, Scopus Author ID: 7102724281 • Х.Э. Санер - д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); https://orcid.org/0000-0002-8025-7433, Scopus Author ID 55835032800 • А.А. Свистунов – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • А. Спаллоне – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейроцентра Latium NCL (Рим, Италия); https://orcid.org/0000-0002-7017-1513, Scopus Author ID: 7005531516

История издания журнала: издается с 2010 г. Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99 Сайт: https://www.sechenovmedj.com/jour

E-mail: vestnik@sechenov.ru

• В. Яковлевич – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); https://orcid.org/0000-0002-0071-8376, Scopus Author ID: 56425747600

Редакционная коллегия

• В.Б. Аникин – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон. Великобритания): Scopus Author ID: 7005592092 • О.Б. Блюсс – канд. физ.-мат. наук. науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); https://orcid. org/0000-0002-0194-6389, Scopus Author ID: 56020531500 • С.Б. Болевич - д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва. Россия): https://orcid. org/0000-0002-1574-477X. Scopus Author ID: 6603144931 • А.А. Заикин – канд. физ.-мат. наук. проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); https://orcid. org/0000-0001-7540-1130, Scopus Author ID: 7103103296 • А.В. Зорькина – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (Саранск, Россия); http://orcid.org/0000-0003-1122-9532, Scopus Author ID: 6508247780 • В.Т. Ивашкин – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0002- 6815-6015, Scopus Author ID: 57201595785 • А.М. Казарян - д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); https://orcid.org/0000-0001-9960-0820, Scopus Author ID: 7003922201 • А.Д. Макацария – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0001-7415-4633, Scopus Author ID: 6602363216 • Д. Макфарланд – доц., Автономный Мадридский универ-ситет (Мадрид, Испания); https://orcid.org/0000-0003-3994-4570, Scopus Author ID: 57203783686 Л. Мастронарди – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); https://orcid.org/0000-0003-0105-5786, Scopus Author ID 56228961100 • Д.Б. Мунблит канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); https://orcid.org/0000-0001-9652-6856, Scopus Author ID: 55233686800 • Д.А. Напалков – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0001-6241-2711, Scopus Author ID: 7801384884 • Ч.С. Павлов – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0001-5031-9798, Scopus Author ID: 57196355076 • С.В. Пирожков д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0002-7116-3398, Scopus Author ID: 7004383734 • И.В. Решетов - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0002-0909-6278, Scopus Author ID: 6701353127 • М.И. Секачева - д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0003-0015-7094, Scopus Author ID: 24342526600 • А.Н. Стрижаков – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0001-7718-7465, Scopus Author ID: 7005104683 • А.А. Суфианов - д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); https://orcid. org/0000-0001-7580-0385, Scopus Author ID: 6603558501 • Г.Т. Сухих – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); https://orcid.org/0000-0003-0214-1213, Scopus Author ID: 7005776727 • А.С. Шершевер – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); https://orcid.org/0000-0002-8515-6017, Scopus Author ID: 7006207122

Выход в свет: 29.11.2021

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2021

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: http://www.femb.ru Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124 Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон Верстка: О.А. Юнина Отпечатано: ООО «БЕАН» Адрес: 603003, Нижегородская обл, Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1 Формат 60×901/8. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the guality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko - MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0002-5541-2251, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru - MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0003-2173-0566, Scopus Author ID: 15758889100

Editor of issue

Albert A. Sufianov - MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); https://orcid.org/0000-0001-7580-0385, Scopus Author ID: 6603558501

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia - MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0002-1210-2528, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva - MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0002-5116-2144, Scopus Author ID: 57212196771

Editorial Council

• Elena Aikawa - MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); https://orcid.org/0000-0001-7835-2135, Scopus Author ID: 55303859000 • Goran B. Bjelaković -MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); https://orcid.org/0000-0002-3796-9945, Scopus Author ID: 34567603700 • Elvira Grandone - MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); https://orcid.org/0000-0002-8980-9783, Scopus Author ID: 7006391091 • Savvas Petanidis - PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); https://orcid.org/0000-0001-7482-6559, Scopus Author ID: 55362289600 • Giuseppe Rizzo - MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); https://orcid. org/0000-0002-5525-4353, Scopus Author ID: 7102724281 • Hugo E. Saner - MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); https://orcid.org/0000-0002-8025-7433, Scopus Author ID: 55835032800 • Andrey A. Svistunov - MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • Aldo Spallone - MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); https://orcid.org/0000-0002-7017-1513, Scopus Author ID: 7005531516 • Vladimir Jakovljevic - MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); https://orcid.org/0000-0002-0071-8376, Scopus Author ID: 56425747600

Founded: the journal has been published since 2010. Frequency: quarterly DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991 Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99 Website: https://www.sechenovmedj.com/jour E-mail: vestnik@sechenov.ru

Editorial Board

• Vladimir B. Anikin - MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • Oleg B. Blyuss - PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); https://orcid.org/0000-0002-0194-6389, Scopus Author ID: 56020531500 • Sergey B. Bolevich - MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0002-1574-477X, Scopus Author ID: 6603144931 • Alexey A. Zaikin - PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); https://orcid.org/0000-0001-7540-1130, Scopus Author ID: 7103103296 • Angelina V. Zor'kina - MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); http://orcid. org/0000-0003-1122-9532, Scopus Author ID: 6508247780 • Vladimir T. Ivashkin - MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https:// orcid.org/0000-0002-6815-6015, Scopus Author ID: 57201595785 • Airazat M. Kazaryan - MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); https://orcid.org/0000-0001-9960-0820, Scopus Author ID: 7003922201 • Alexander D. Makatsariya - MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0001-7415-4633, Scopus Author ID: 6602363216 J. Mcfarland – Associate Professor, Autonomous University of Madrid (Madrid, Spain); https://orcid. org/0000-0003-3994-4570, Scopus Author ID: 57203783686 • L. Mastronardi - Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Roma, Italy); https://orcid.org/0000-0003-0105-5786, Scopus Author ID 56228961100 • Daniel B. Munblit - MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); https://orcid.org/0000-0001-9652-6856, Scopus Author ID: 55233686800 • Dmitrii A. Napalkov - MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0001-6241-2711, Scopus Author ID: 7801384884 • Chavdar S. Pavlov - MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0001-5031-9798, Scopus Author ID: 57196355076 • Sergey V. Pirozhkov - MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0002-7116-3398, Scopus Author ID: 7004383734 • Igor V. Reshetov - MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0002-0909-6278, Scopus Author ID: 6701353127 • Marina I. Sekacheva - MD. PhD. DMSc. Professor. Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid. org/0000-0003-0015-7094, Scopus Author ID: 24342526600 • Alexander N. Strizhakov - MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0001-7718-7465, Scopus Author ID: 7005104683 • Albert A. Sufianov - MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); https://orcid.org/0000-0001-7580-0385, Scopus Author ID: 6603558501 • Gennadiy T. Sukhikh - MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); https://orcid.org/0000-0003-0214- 1213, Scopus Author ID: 7005776727 • Alexander S. Shershever - MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); https://orcid.org/0000-0002-8515-6017, Scopus Author ID: 7006207122

ISSN 2218-7332 (Print)

ISSN 2658-3348 (Online)

Vol. 12. No. 4, 2021

SECHENOV

UNIVERSITY LIFE SCIENCES

Published: 29.11.2021

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2021 Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: http://www.femb.ru Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124. Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon Page layout: Olga A. Yunina Printed by LLC BEAN Address: 603003, Russian Federation, Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Barrikad str., 1 Format 60×901%. Off set print. Print run 1000 copies.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОР АНАТОМИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ НА ОСНОВЕ КАДАВЕРНЫХ СРЕЗОВ *Р. Лопес-Элизальде, М. Годинес-Руби, Я. Лемус-Родригес, Э. Меркадо-Рохас, Т. Санчес-Дельгадильо, Д. Санчес-Дельгадильо, А. Камперо, Р. Г. Паррага*

НА ПЕРЕДНЕМ КРАЕ: ПЕРЕДНИЙ ТРАНСПЕТРОЗАЛЬНЫЙ ДОСТУП – ДОСТУП К СРЕДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ, ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ Л. Мастронарди, Л. де Ваэль, Т. Фукушима

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕЦИДИВНЫХ ШВАННОМ И НЕЙРОФИБРОМ *Д.А. Мурзаева, Ю.М. Забродская, А.А. Долгушин, Л.Н. Доброгорская, А.Ю. Орлов*

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНОЙ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ *Д.А. Ситовская, А.В. Литовченко, Е.Д. Бажанова, Е.Н. Скитева, Ю.М. Забродская*

КАК Я ЭТО ДЕЛАЮ: МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ КЛИПИРОВАНИЕ КАРОТИДНО-ОФТАЛЬМИЧЕСКИХ АНЕВРИЗМ ЧЕРЕЗ МИНИ-ПТЕРИОНАЛЬНЫЙ ДОСТУП С ЭКСТРАДУРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИЕЙ ПЕРЕДНЕГО НАКЛОНЕННОГО ОТРОСТКА *А.А. Суфианов, Е.С. Маркин, И.С. Шелягин, Р.А. Суфианов*

ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ – ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

СЛУЧАЙ ЭТАПНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С РАЗОРВАВШЕЙСЯ АНЕВРИЗМОЙ ОФТАЛЬМИЧЕСКОГО СЕГМЕНТА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ *Д.В. Литвиненко, Е.И. Зяблова, В.В. Ткачев, Г.Г. Музлаев*

ОТ РЕДАКЦИИ

БЛАГОДАРНОСТЬ ЗА РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ И ПОМОЩЬ В ПОДГОТОВКЕ РУКОПИСЕЙ К ПУБЛИКАЦИИ

CONTENT

4 EDITORIAL

NEUROSURGERY

- 5 ANATOMY OF THE OPTIC NERVE BASED ON CADAVERIC DISSECTIONS AND ITS NEUROSURGICAL APPROACHES: A COMPREHENSIVE REVIEW Ramiro López-Elizalde, Marisol Godínez-Rubí, Yazmín Lemus-Rodríguez, Elizabeth Mercado-Rojas, Tania Sánchez-Delgadillo, David Sánchez-Delgadillo, Álvaro Campero, Richard Gonzalo Párraga
- 19 ON THE CUTTING EDGE: ANTERIOR TRANSPETROSAL APPROACH – THE MIDDLE FOSSA APPROACH. CLINICAL APPLICATION, SURGICAL ANATOMY, AND RESULTS Luciano Mastronardi, Luc De Waele, Takanori Fukushima
- 29 RETROSPECTIVE COHORT STUDY OF MORPHOLOGICAL FEATURES OF RECURRENT SCHWANNOMAS AND NEUROFIBROMAS Dzhamilya A. Murzaeva, Yulia M. Zabrodskaya, Artem A. Dolgushin, Lyubov N. Dobrogorskaya, Andrey Y. Orlov
- 39 CYTOKINE PROFILE IN THE PERIPHERAL BLOOD AND THE BRAIN IN PATIENTS WITH FOCAL DRUG-RESISTANT EPILEPSY Daria A. Sitovskaia, Anastasia V. Litovchenko, Elena D. Bazhanova, Ekaterina N. Skiteva, Yulia M. Zabrodskaia
- 51 HOW I DO IT: MICROSURGICAL CLIPPING OF CAROTID-OPHTHALMIC ANEURYSMS THROUGH MINIPTERIONAL APPROACH WITH EXTRADURAL RESECTION OF THE ANTERIOR CLINOID PROCESS *Albert A. Sufianov, Egor S. Markin, Ivan S. Sheliagin, Rinat A. Sufianov*

64 ADVANCED TECHNOLOGY – TO THE MEDICAL PRACTITIONER

CASE OF STEP-BY-STEP COMBINED TREATMENT OF A PATIENT WITH A RUPTURED ANEURYSM OF THE OPHTHALMIC SEGMENT OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY *Dmitry V. Litvinenko, Elena I. Zyablova, Vyacheslav V. Tkachev, Gerasim G. Muzlaev*

EDITORIAL

72 ACKNOWLEDGEMENTS FOR PEER REVIEW AND ASSISTANCE IN PREPARING MANUSCRIPTS FOR PUBLICATION

Уважаемые коллеги!

Перед вами – первый специальный номер журнала «Сеченовский вестник», посвященный прикладным исследованиям в нейрохирургии.

Нейронауки, особенно в прикладном, практическом, хирургическом аспекте, сегодня являются одной из самых стремительно и бурно развивающихся отраслей науки и практики. Это очень науко- и технологически емкий, требовательный и перспективный сегмент.

Ровно пять лет назад ректором Сеченовского Университета академиком П.В. Глыбочко было принято стратегическое решение о дальнейшем развитии в Университете нейрохирургической науки и практики мирового уровня. На новой клинической базе – Федеральном центре нейрохирургии (г. Тюмень) – за это время побывало свыше 100 признанных иностранных лидеров мировой нейрохирургии, которые не только привнесли, но и сами обогатились самыми топовыми нейрохирургическими технологиями и знаниями. Клиническая база Сеченовского Университета получила статус мирового референс-центра, признанной территории опережающего развития нейрохирургии. Прогресс мировой нейрохирургии сегодня прочно и неразрывно связан с брендом Сеченовского Университета.

Данный тематический номер журнала «Сеченовский вестник», я считаю, является знаковым. Это первый шаг к публикациям на регулярной основе лучших, прорывных зарубежных и российских научных статей по прикладной нейрохирургии, шаг к признанию журнала в мировом нейрохирургическом сообществе одним из авторитетных научных изданий по нейрохирургии и нейронаукам, шаг к увеличению значимости и авторитета российской медицинской науки в мире.



Суфианов А.А. Заведующий кафедрой нейрохирургии Сеченовского Университета, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень), действительный член Всемирной Академии нейрохирургов (WANS), председатель образовательного комитета Азиатского конгресса нейрохирургов, член образовательного комитета Всемирной федерации нейрохирургических сообществ (WFNS), почетный профессор Харбинского университета, доктор медицинских наук, профессор

Dear colleagues,

This is the first special issue of the journal "Sechenov Medical Journal" dedicated to applied research in neurosurgery.

Neuroscience, especially in its applied, practical, surgical aspects, is one of the most rapidly and intensively developing fields of science and practice today. It is a scientifically and technologically intensive, demanding, and promising field.

Exactly five years ago, the Rector of Sechenov University, Academician P.V. Glybochko, made the strategic decision to further develop world-class neurosurgical science and practice at the University. Within this period, the new clinical base at the Federal Centre for Neurosurgery in Tyumen has been visited by more than 100 internationally renowned leaders of world neurosurgery, who have not only shared, but also advanced with the most state-of-theart neurosurgical technologies and knowledge. The clinical base at Sechenov University has gained the status of a world reference centre; a recognized area of excellence in neurosurgery. The progress of global neurosurgery is now firmly and inextricably linked to Sechenov University. This special issue of the "Sechenov Medical Journal" is, I believe, a landmark. It is the first step towards the regular publication of the best cutting edge foreign and Russian research articles in applied neurosurgery, which is both a big step towards the recognition of the Journal by the world neurosurgical society as one of the internationally acknowledged journals in neurosurgery and neuroscience, and a step towards increasing the significance and authority of Russian medical science in the world.

Albert Sufianov, MD, DSc (Med), Prof.

Chairman, Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Chief Physician and Medical Director, Federal Centre of Neurosurgery of Ministry of Health of the Russian Federation (Tyumen, Russia), Active Member of the World Academy of Neurological Surgery (WANS), Chairman of Education Committee of Asian Congress of Neurological Surgeons (ACNS), Member of Education Committee of World Federation of Neurological Societies (WFNS), Honorary professor of Harbin University



Anatomy of the optic nerve based on cadaveric dissections and its neurosurgical approaches: a comprehensive review

Ramiro López-Elizalde^{1,⊠}, Marisol Godínez-Rubí², Yazmín Lemus-Rodríguez³, Elizabeth Mercado-Rojas⁴, Tania Sánchez-Delgadillo³, David Sánchez-Delgadillo³, Álvaro Campero⁵, Richard Gonzalo Párraga⁶

¹ Health Regulatory Directorate, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, City of Mexico, Mexico

Avenida las Palmas S/N, Fraccionamiento las Palmas, 22106 Tijuana, B.C., Mexico ² Laboratorio de Investigación en Patología, Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico Sierra Mojada 950, Independencia Oriente, 44340 Guadalajara, Jalisco, Mexico ³ Servicio de Neurocirugía, Hospital General Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, Mexico Av. Soledad Orozco 603, 45100 Zapopan, Jalisco, Mexico ⁴ Servicio de Neurocirugía, OPD Hospital Civil Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, Mexico Salvador de Quevedo y Zubieta No. 750 S L, C P 44340, Guadalajara, Jalisco, Mexico ⁵ Servicio de Neurocirugía, Hospital Padilla, Tucumán, Argentina Juan Bautista Alberdi 550, T4000 San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina ⁶ Instituto de Neurocirugía de Bolivia (INEB), Cochabamba, Bolivia Av. Papa Paulo N 761, Cochabamba, Bolivia

Abstract

Vision is a complex sense that is widely represented in the cortex and involves multiple pathways that can be affected by conditions amenable to surgical treatment. From a neurosurgical point of view, the treatment of major lesions affecting the optic nerve, such as tumours, intracranial hypertension, trauma and aneurysms, can be approached depending on the segment to be worked on and the surrounding structures to be manipulated. Therefore, surgical manipulation of the visual pathway requires a detailed knowledge of functional neuroanatomy. The aim of this review is to present the functional and microsurgical anatomy of the second cranial nerve, through illustrations and cadaveric dissections, to support the choice of the best surgical approach and avoid iatrogenic injuries. For this purpose, a literature search was performed using the PubMed database. Additionally, cadaveric dissections were performed on adult cadaver heads fixed with formaldehyde and injected with coloured silicone.

Keywords: optic nerve; visual pathway; cranial nerves; neuroanatomy; neurosurgical procedures **MeSH terms:**

OPTIC NERVE – ANATOMY & HISTOLOGY

OPTIC NERVE – SURGERY

For citation: López-Elizalde R., Godínez-Rubí M., Lemus-Rodríguez Y., Mercado-Rojas E., Sánchez-Delgadillo T., Sánchez-Delgadillo D., Campero Á., Párraga R.G. Anatomy of the optic nerve based on cadaveric dissections and its neurosurgical approaches: a comprehensive review. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(4): 5–18. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.5-18

CONTACT INFORMATION:

Ramiro López-Elizalde, Health Regulatory Directorate, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Address: Ave.San Fernando 547, 8th floor, Tlalpan, C.P. 14050, Ciudad de México, México.
Tel.: +52 555 1409617
E-mail: ramirolopezelizalde@hotmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests. **Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

Acknowledgments. The authors gratefully acknowledge those who donated their bodies to medical research and their families. The authors also thank Carlos Alberto García for the significant contributions made to this work through his illustrations. Author MGR acknowledges the support of the University of Guadalajara and the PRODEP program (Programa para el Desarrollo Profesional Docente, para el Tipo Superior)¹.

Received: 19.07.2021 **Accepted:** 16.08.2021 **Date of publication:** 29.11.2021

УДК [616.833.115-089:057.086.86](048)

Комплексный обзор анатомии зрительного нерва и нейрохирургических доступов на основе кадаверных срезов

Р. Лопес-Элизальде^{1,,∞}, М. Годинес-Руби², Я. Лемус-Родригес³, Э. Меркадо-Рохас⁴, Т. Санчес-Дельгадильо³, Д. Санчес-Дельгадильо³, А. Камперо⁵, Р. Г. Паррага⁶ ¹ Медицинское управление, Институт социального обеспечения и услуг для государственных служащих, г. Мехико, Мексика Авеню лас Пальмас S/N, Фраксионаменто лас Пальмас, 22106 Тихуана, Б.К., Мексика ² Научно-исследовательская лаборатория патологии, кафедра микробиологии и патологии, Университетский центр наук о здоровье, Университет Гвадалахары, Гвадалахара, Халиско, Мексика Сьерра Мохада 950, Индепенсия Ориенте, 44340 Гвадалахара, Халиско, Мексика ³ Нейрохирургическая служба, Главный госпиталь доктора Валентина Гомеса Фариаса, ISSSTE, Гвадалахара, Халиско, Мексика Авеню Соледад Ороско 603, 45100 Сапопан, Халиско, Мексика ⁴ Нейрохирургическая служба, гражданская больнииа OPD Хуана И. Менчака, Гвадалахара, Халиско, Мексика Сальвадор Кеведо и Зубиета 750, Индепенсия Ориенте, 44340 Гвадалахара, Халиско, Мексика ⁵ Отделение нейрохирургии, госпиталь Падилья, Тукуман, Аргентина Хуан Баутиста Альберди 550, Т4000 Сан-Мигель-де-Тукуман, Тукуман, Аргентина ⁶ Институт нейрохирургии Боливии (INEB), Кочабамба, Боливия Авеню Папа Паоло N 761, Кочабамба, Боливия

Аннотация

Зрение – это сложный орган чувств, широко представленный в коре головного мозга и включающий в себя множество трактов, которые могут быть затронуты заболеваниями, поддающимися хирургическому лечению. В нейрохирургии лечение основных поражений, влияющих на зрительный нерв, таких как опухоли, внутричерепная гипертензия, травмы и аневризмы, можно рассматривать с точки зрения сегмента, на котором ведется оперативное вмешательство, и окружающих структур, подвергаемых хирургическим манипуляциям. Для выполнения хирургических манипуляций на зрительных путях требуется детальное понимание функциональной нейроанатомии. Цель данной работы – продемонстрировать функциональную и микрохирургическую анатомию зрительного нерва с помощью иллюстраций и кадаверных срезов, что необходимо для выбора оптимального хирургического доступа и исключения ятрогенных повреждений. Для достижения поставленной цели был подготовлен обзор литературы с использованием базы данных PubMed. Кроме того, была выполнена кадаверная диссекция препаратов голов взрослых людей, фиксированных формальдегидом с инъекцией сосудов цветным силиконом.

Ключевые слова: зрительный нерв; зрительный тракт; черепные нервы; нейроанатомия; нейрохирургические процедуры Рубрики MeSH:

ЗРИТЕЛЬНЫЙ НЕРВ – АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ЗРИТЕЛЬНЫЙ НЕРВ – ХИРУРГИЯ

¹ Programa para el Desarrollo Profesional Docente (PRODEP): https://dgesui.ses.sep.gob.mx/programa/programa-para-el-desarrollo-profesional-docente-para-el-tipo-superior-prodep

For citation: Лопес-Элизальде Р., Годинес-Руби М., Лемус-Родригес Я., Меркадо-Рохас Э., Санчес-Дельгадильо Т., Санчес-Дельгадильо Д., Камперо А., Паррага Р.Г. Комплексный обзор анатомии зрительного нерва и нейрохирургических доступов на основе кадаверных срезов. Сеченовский вестник. 2021; 12(4): 5–18. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.5-18

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: Рамиро Лопес-Элизальде, Медицинское отделение, Институт безопасности и социальных услуг для государственных работников, г. Мехико, Мексика. Адрес: Авеню Сан Фернандо 547, 8 этаж, Тлалпан, С.Р. 14050, Мехико, Мексика. Тел.: +52 555 1409617 E-mail: ramirolopezelizalde@hotmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Благодарности. Авторы выражают признательность тем, кто пожертвовал свои тела на медицинские исследования, и их семьям. Авторы также благодарят Карлоса Альберто Гарсиа за иллюстрации, специально созданные для этой работы. Автор Марисоль Годинес-Руби благодарит за поддержку Университет Гвадалахары и программу PRODEP¹.

•••••••

Получена: 19.07.2021 Принята: 16.08.2021 Дата печати: 29.11.2021

HIGHLIGHTS	КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
The optic nerve is an extension of the telencephalon in the form of tracts.	Зрительный нерв в виде трактов является продолжением конечного мозга.
latrogenic optic nerve damage in neurosurgical procedures is avoidable with accurate knowledge of neuroanatomy.	Глубокое знание анатомии позволяет избежать риска ятроген- ного повреждения зрительного нерва при нейрохирургических операциях.
Damage of the neurovascular structures surrounding the optic nerve can result in significant visual loss.	Повреждение нейрососудистых структур, окружающих зрительный нерв, может привести к значительной потере зрения.
Cadaveric dissections are an invaluable tool for gaining knowledge of neurosurgical anatomy.	Кадаверная диссекция является бесценным инструментом для изучения нейрохирургической анатомии.
Ignorance of the anatomical variants of the optic nerve can lead to errors during the neurosurgical procedure.	Незнание анатомических вариантов зрительного нерва может при- вести к ошибкам во время нейрохирургической операции.
The choice of neurosurgical approach depends on the segment of the optic nerve to be approached.	Выбор нейрохирургического доступа зависит от того, к какому сег- менту зрительного нерва будет осуществляться доступ.

The vision is a complex sense that has a broad representation in the cortex. The optic nerve, like the olfactory nerve, is not a true peripheral nerve but an extension of the telencephalon in the form of tracts [1, 2]. From a neurosurgical perspective, the leading lesions that affect the optic nerve and are susceptible to surgical treatment are tumours, intracranial hypertension, traumatic brain injury, hematomas and aneurysms [3]. A detailed knowledge of the microsurgical anatomy of this nerve and neighbouring structures in cadaveric models contributes to the success of surgical treatments and avoids post-operative visual deficits, by minimizing the risk of a direct surgical injury [4]. Below we present a brief review of the functional anatomy of the visual pathway, and a description of the surgical anatomy of the optic nerve, based on cadaveric dissections and histologic sections.

FUNCTIONAL ANATOMY OF THE OPTICAL PATHWAY

Unlike other sensitive neural pathways such as smell, touch or hearing, which use a single neuronal relay to send the signal directly to the central structures, the visual path requires two further steps to connect to the cortex (three synaptic relays) [5]. The first three neurons are found in the retina, the fourth relay is at the lateral geniculate body and projects to the primary visual cortex (calcarine cortex) in the occipital lobe. In both, the lateral geniculate body and the calcarine cortex, retinal distribution of the stimuli is preserved with high accuracy, creating a retinotopic map that allows the visual information of both eyes to be integrated [6].

Retina

The retina is a light-sensitive layered tissue that coats the eyeball-inner-posterior surface. It originates from the embryonic diencephalon and contains different kinds of neurons: photoreceptors (cones and rods), ganglion, bipolar, amacrine and horizontal neurons. It also contains neuroglia, such as Müller's (radial glial) cells, astrocytes, and microglia. Müller's cells contribute to the formation of inner and outer retinal limiting barriers, and, during embryonic development, they guide the cellular stratification of the retina [7]. Astrocytes provide metabolic support to the other retinal components, regulate blood flow in the optic nerve and are major contributors to the blood-retinal barrier. Microglia participate in the local innate immune response [8].

Three of the retinal layers are made up of somas from retinal cells (ganglion cell layer, inner nuclear layer, and outer nuclear layer) and two layers are made up of the synapses between these cells (inner and outer plexiform layers) [7]. Light passes through the five inner layers to reach and stimulate the photoreceptors (outer nuclear layer). The average human retina is comprised of 92 million rods and 4.6 million cones. Rods are responsible for dim-light vision because they can detect single-photons [9], while cones are for colour vision due to a better sensitivity to red, green and blue colours [7]. Pigmentary epithelium and choroid are beyond the cytoplasmic projections of photoreceptors (Fig. 1) [5].

The retina varies in structure in different regions. The macula is a specialized area, 5-6mm in diameter, located on the temporal side. In this area, the stratum of ganglion cells has several layers of thickness. The fovea, (within the macula,) a small depression in the surface of approximately 1–1.5 mm, specializes in high-definition visual acuity. While rods are more abundant in the periphery of the retina, cones are particularly plentiful in



FIG. 1. Types of neurons and signalling cells in the retina.

Schematic illustration of the eyeball as well as neurons, glia and other structural elements on each layer of the retina, seen on the right on a hematoxylin and eosin-stained section. In the schematic view, a Müller's glial cell is labelled with a black arrow. Other glial cells (astrocytes and microglia, blue arrows) are mainly localized in the outermost layers; their nuclei are easily identified in the histological section. A capillary (*) can be seen in the transition between the ganglion cell layer and their axons. **РИС. 1.** ТИПЫ НЕЙРОНОВ И СИГНАЛЬНЫХ КЛЕТОК В СЕТЧАТКЕ ГЛАЗА.

Схематическое изображение глазного яблока, а также нейронов, глии и других структурных элементов на каждом слое сетчатки – справа на срезе, окрашенном гематоксилином и эозином. На схематическом изображении глиальная клетка Мюллера обозначена черной стрелкой. Другие глиальные клетки (астроциты и микроглия – синие стрелки) локализованы в основном в наружных слоях; их ядра легко идентифицируются на гистологическом срезе. Капилляр (*) можно увидеть в переходе между слоем ганглиозных клеток и их аксонами.

Note: GCL – ganglion cell layer; ILM – internal limiting membrane; INL – inner nuclear layer; IPL – inner plexiform layer; NFL – nerve fibre layer; OLM – outer limiting membrane; ONL – outer nuclear layer; OPL – outer plexiform layer; PE – pigment epithelium.

Примечание: GCL (ganglion cell layer) – слой ганглиозных клеток; ILM (internal limiting membrane) – внутренняя ограничительная мембрана; INL (inner plexiform layer) – внутренний ядерный (зернистый) слой; IPL (inner plexiform layer) – внутренний плексиформный слой; NFL (nerve fibre layer) – слой нервных волокон; OLM (outer limiting membrane) – наружная ограничительная мембрана; ONL (outer nuclear layer) – наружный ядерный слой; OPL (outer plexiform layer) – наружный плексиформный слой; PE (pigment epithelium) – пигментный эпителий.

the macula, specifically in the fovea, which contributes to increased visual acuity [10].

Optic nerve and chiasm

The optic nerve is the first segment of the optic tract running from the eyeball to the optic chiasm (Fig. 2). Each optic nerve is composed of around 0.8-1.2 millions of axons from ganglion cells, a number which decreases with age [11]. The axons originate from both the medial (nasal) portion and the lateral (temporal) portion of the retina to form each optic nerve [1)], and are then fused together to form the optic chiasm [12, 13].



FIG. 2. Schematic illustration of the optical pathway.

Visual information received from nasal and temporal segments of both retinas (blue/orange lines) converges on each side in the optic fibres that form the optic nerve. In turn, both optic nerves fuse in the optic chiasm. Axons from the nasal portion of each retina decussate, while the temporal projections remain ipsilateral. Thus, each optical tract (blue/orange tracts) is made up of axons from the contralateral nasal retina and the ipsilateral temporal retina. In the LGB of the thalamus, geniculocalcarine radiations are divided into three bundles: anterior (Meyer's loop, yellow, upper half visual field), central (green, macula) and posterior (purple, lower visual field). From the optical tract, a set of axons of ganglion cells go towards the suprachiasmatic nucleus to form the retinohypothalamic pathway. Light reflex is established by the emission of afferent projections towards the pretectal olivary nucleus. The saccade reflex is integrated through synaptic afferences towards the superior colliculi which in turn sends projections towards the pulvinar (red line).

РИС. 2. Схематическое изображение зрительного пути.

Зрительные импульсы, исходящие от носового и височного сегментов обеих сетчаток (синие/оранжевые линии), сходятся с каждой стороны в зрительных волокнах, которые образуют зрительный нерв. В свою очередь, оба зрительных нерва сливаются в зрительном перекресте. Аксоны от носовой части каждой сетчатки перекрещиваются, а волокна, идущие от височных половин каждой сетчатки, остаются ипсилатеральными. Таким образом, каждый зрительный путь (синий/оранжевый пучки) состоит из аксонов контралатеральной носовой сетчатки и ипсилатеральной височной сетчатки. В латеральном коленчатом теле таламуса коленчато-шпорный путь (зрительная лучистость) делится на три пучка волокон: передний (петля Мейера, желтый, верхняя половина поля зрения), центральный (зеленый, макула) и задний (фиолетовый, нижняя часть поля зрения). От зрительного пути множество аксонов ганглиозных клеток направляются к супрахиазматическому ядру, образуя ретиногипоталамический путь. Световой рефлекс возникает благодаря формированию афферентных проекций по направлению к оливарному претектальному ядру. Рефлекс саккады интегрируется через синаптическую передачу информации к верхнему холмику, который, в свою очередь, посылает проекции к пульвинарному ядру (красная линия).

Note: LGB – lateral geniculate body; MGB – medial geniculate body; NR – nasal retina; Pretectal N. – pretectal nucleus; Pulvinar N. – pulvinar nucleus; S. Collicullus – superior colliculus; S. Chiasm. N – supra chiasmatic nucleus; TR – temporal retina.

Примечание: LGB (lateral geniculate body) – латеральное коленчатое тело; MGB (medial geniculate body) – медиальное коленчатое тело; NR (nasal retina) – носовая сетчатка; Pretectal N. (pretectal nucleus) – претектальное ядро; Pulvinar N. (pulvinar nucleus) – пульвинарное ядро; S. Collicullus (superior colliculus) – верхний холмик; S. Chiasm. N (supra chiasmatic nucleus) – супрахиазматическое ядро; TR (temporal retina) – височная сетчатка.

The optic chiasm is the anatomical structure where fibres from both nasal parts of the retina intersect and are joined to the temporal tracts. The number of fibres which cross is greater than those which do not; this is vital for binocular vision as chiasmal decussation combines information from the halves of each retina of the same visual field [13].

From the optic chiasm, the axons continue through the optic tract, but a specific type of retinal ganglion cell axon, which characteristically contain a photo-sensitive pigment called melanopsin, leave the chiasm and project toward the suprachiasmatic nucleus [14]. This establishes the retinohypothalamic pathway (Fig. 2) which contributes to controlling the circadian cycle [15].

Optic tract, lateral geniculate body, and optic radiations

Following chiasmatic decussation, the set of axons which comes from the ipsilateral temporal retina and the contralateral nasal retina compose each optic tract. Their primary target is the thalamus, where they establish a synaptic relay and then move on to the visual cortex or other central structures [6].

A small number of fibres are sent towards the dorsal midbrain and synapse with neurons in the superior colliculi, relevant for eye and head movements (saccade) in response to visual stimuli [16]. Another set of fibres project to the pretectal area to innervate the pretectal olivary nucleus (Fig. 2 and 3) that send axons to both Edinger-Westphal nuclei. Parasympathetic neuronal



FIG. 3. Sagittal view (a) and basal surface (b) of a white matter fibres dissection of the optic radiations.

a. The fibres emerge from the thalamus lateral geniculate body laterally coursing in the roof of the temporal horn towards the primary visual cortex passing laterally to the atrium.

b. Optic radiation fibres from the lower part of the geniculate body loop forward and downward, forming the Meyer's loop, then turn back to join the central and posterior groups until they reach the calcarine fissure.

РИС. 3. Сагиттальный вид (а) и базальная поверхность (b) диссекции волокон белого вещества зрительной лучистости. а. Волокна выходят из латерального коленчатого тела таламуса латерально, идут в крыше височного рога к первичной зрительной коре, проходя латерально к предсердию.

b. Волокна зрительной лучистости из нижней части коленчатого тела направляются вперед и вниз, образуя петлю Мейера, затем поворачивают назад, чтобы присоединиться к центральной и задней группам волокон, пока не достигнут калькариновой щели.

Note: 1 – oculomotor nerve (cranial nerve III); 2 – mammillary bodies; Ant. comm. – anterior commissure; Caudate n. – caudate nucleus; Int. C. – internal capsule; LGB – lateral geniculate body; Mesenc. – mesencephalon; OB – olfactory bulb; OCh – optic chiasma; OT – optic tract; Parietal L. – parietal lobe; Pit. GL. – pituitary gland; Sup. Long. Fasc. – superior longitudinal fasciculus; Thalam. – thalamus.

Примечание: 1 – глазодвигательный нерв (черепной нерв III); 2 – маммиллярные тела; Ant. comm. (anterior commissure) – передняя спайка; Caudate n. (caudate nucleus) – хвостатое ядро; Int. C. (internal capsule) – внутренняя капсула; LGB (lateral geniculate body) – латеральное коленчатое тело; Mesenc. (mesencephalon) – мезенцефалон; OB (olfactory bulb) – обонятельная луковица; OCh (optic chiasma) – зрительный перекрест; OT (optic tract) – зрительный путь; Parietal L. (parietal lobe) – теменная доля; Pit. GL. (pituitary gland) – гипофиз; Sup. Long. Fasc. (superior longitudinal fasciculus) – верхний продольный пучок; Thalam. (thalamus) – таламус. relays are then directed to the ciliary ganglion and innervate the ciliary muscle, integrating the circuit for light reflex in both pupils [17].

The main target of the optic tract in the posterior thalamus is the lateral geniculate body, a six-layered structure localized lateral and caudal to the pulvinar, which comprises the first relay between retinal cells and the cerebral cortex [18]. The fourth-order neurons from each lateral geniculate body project ipsilaterally to the primary visual cortex (Brodmann area 17 or striate cortex) of the occipital lobe forming the geniculocalcarine tract [6, 19].

Based on microsurgical anatomical studies [19,20] and in diffusion tensor imaging technology [6], the trajectory and anatomical relationships of optical radiations have been detailed. Three bundles have been described in this tract (Fig. 2 and 3): anterior, central and posterior [6]. The anterior bundle carries visual information from the lower retina (lower contralateral visual quadrant), runs through the temporal lobe (Meyer's loop) and terminates at the lingual gyrus. The posterior bundle represents the superior retina (upper contralateral visual quadrant), goes through the parietal lobe, and ends at the cuneus gyrus. The central bundle transmits macular information [6, 19, 20].

MICROSURGICAL ANATOMY OF THE OPTIC NERVE

According to Bernstein et al. (2016), the optic nerve is 43 to 47 mm long from globe to chiasm [21]. For its study, it is divided into four segments (Fig. 4a and 4b): intraocular, intraorbital, intra-canalicular, and intracranial [22].

Intraocular segment

Also known as the optic disc or optic nerve head, it is located inside the sclera and measures 0.91–2.91 mm



FIG. 4. Microsurgical anatomy intraocular, intraorbital, and intracanalicular segments of the optic nerve.

a. Photomicrograph of a histological section of optic nerve stained with Masson's trichrome stain, showing the optic disc and its four portions. It is possible to observe the pores that form between the connective tissue fibres through which the axons cross. A fragment of the retina and sclera is shown.

b. Sagittal view of the optic nerve in cadaveric dissection. The lateral and superior rectus muscles have been retracted and the periorbital fat removed to expose the intra-orbital, intracanalicular, and the first portion of the intracranial segments. Anatomical relationships of the optic nerve with neighbouring structures such as blood vessels and muscle are shown. The anterior clinoid has been partially removed and the annular tendon opened so that the origin of the ophthalmic artery from the internal carotid artery and its intra-orbital pathway can be seen, but the intracanalicular segment remains hidden as its short longitude is covered with the annular tendon surrounding the orbital end of the optic foramen.

c. Schematic illustration of the vascular supply of the optic nerve and structures of the eye.

d. Unroofed optic canal to show the intracanalicular segment of the optic nerve without the optic sheath to reflect it upwards and uncover the intradural type of the ophthalmic artery.

e. Schematic illustration of the ophthalmic artery classification: intradural type (a), extradural supraoptic strut type (b) and extradural transoptic strut type (c).

f. Upper view of the osseous relationships of the sphenoid bone and its foramens, including the optic canal.

РИС. 4. Микрохирургическая анатомия внутриглазного, интраорбитального и интраканального сегментов зрительного нерва.

а. Фотомикрография гистологического среза зрительного нерва, окрашенного трихромным методом по Массону, на которой виден диск зрительного нерва и его четыре части. Можно наблюдать поры, образующиеся между волокнами соединительной ткани, через которые проходят аксоны. Показан фрагмент сетчатки и склеры.

b. Сагиттальный вид зрительного нерва при препарировании трупа. Латеральная и верхняя прямая мышцы отведены ретрактором, периорбитальный жир удален, чтобы обнажить внутриорбитальный, внутриканальный и первую часть внутричерепного сегмента. Показаны анатомические взаимоотношения зрительного нерва с соседними структурами, такими как кровеносные сосуды и мышцы. Передний наклоненный отросток частично удален, кольцевидное сухожилие вскрыто таким образом, что видно начало глазной артерии от внутренней сонной артерии и ее интраорбитальная часть, но внутриканальный сегмент остается скрытым, так как его короткая продольная линия закрыта кольцевидным сухожилием, окружающим орбитальный конец зрительного канала.

с. Схематическая иллюстрация системы кровоснабжения зрительного нерва и структур глаза.

d. Крыша зрительного канала удалена, чтобы показать сегмент зрительного нерва внутри канала без оболочки зрительного нерва для отображения его направления вверх и демонстрации интрадурального типа локализации глазной артерии.
е. Схематическая иллюстрация классификации локализаций глазной артерии: интрадуральный тип (а), экстрадуральный тип (проходит над зрительной перегородкой (задней ножкой малого крыла клиновидной кости)) (b) и экстрадуральный тип (проходит через зрительную перегородку (заднюю ножку малого крыла клиновидной кости)) (c).

f. Вид сверху на костные взаимоотношения клиновидной кости и ее отверстий, включая зрительный канал.

Note: CN III – cranial nerve III (oculomotor nerve); CN VI – cranial nerve VI (abducens nerve); Frontal L. – frontal lobe; Frontal n. – frontal nerve; Hyp. Fossa – hypophysial fossa; ICA – internal carotid artery; Intercav. Sin. – intercavernous sinus; Jug. Sph. – jugum sphenoidale; Lam region – lamina cribrosa region; Lat. Rec. m. – lateral rectus muscle; Lev. Palp. m. – levator palpebrae muscle; Long Post. Ciliary artery – long posterior ciliary artery; OA – ophthalmic artery; ON – Optic nerve; ON sh. – optic nerve sheath; OR – orbital rim; Prelam. Region – prelaminar region; Retrolam. Region – retrolaminar region; SHA – superior hypophysial artery; Short Post. Ciliary arteries – short posterior ciliary arteries; Sup. Rec. m. – superior rectus muscle; Temporal L. – temporal lobe; 1 – intraorbital segment of the optic nerve; 2 – intracanalicular segment of the optic nerve; 3 – intracanal segment of the optic nerve; 4 – anterior ethmoidal artery; 5 – supratrochlear artery; 6 – lacrimal nerve; 7 – infundibulum; 8 – tuberculum sellae; 9 – foramen rotundum; 10 – foramen ovale; 11 – foramen spinosum; 12 – foramen lacerum; 13 – posterior clinoid process; 14 – lesser wing of sphenoid bone; 15 – greater wing of sphenoid bone; 16 – anterior clinoid process.

Примечание: CN III (cranial nerve III) – черепной нерв III (глазодвигательный нерв); CN VI (cranial nerve VI) – черепной нерв VI (возвратный нерв); Frontal L. (frontal lobe) – лобная доля; Frontal n. (frontal nerve) – лобный нерв; Hyp. Fossa (hypophysial fossa) – гипофизарная ямка; ICA (internal carotid artery) – внутренняя сонная артерия; Intercav. Sin. (intercavernous sinus) – интеркавернозный синус; Jug. Sph. (jugum sphenoidale) – клиновидное возвышение; Lam region (lamina cribrosa region) – область решетчатой пластинки; Lat. Rec. m. (lateral rectus muscle) – латеральная прямая мышца; Lev. Palp. m. (levator palpebrae muscle) – леватор пальпебральной мышцы; Long Post. Ciliary artery (long posterior ciliary artery) – длинная задняя цилиарная артерия; OA (ophthalmic artery) – глазная артерия; ON – (optic nerve) зрительный нерв; ON sh. (optic nerve sheath) – оболочка зрительного нерва; OR (orbital rim) – орбитальный ободок; Prelam. Region (prelaminar region) – преламинарная область; Retrolam. Region (retrolaminar region) – ретроламинарная область; SHA (superior hypophysial artery) – верхняя гипофизарная артерия; Short Post. Ciliary arteries (short posterior ciliary arteries) – короткие задние цилиарные артерии; Sup. Rec. m. (superior rectus muscle) – верхняя прямая мышца; Temporal L. (temporal lobe) – височная доля; 1 – внутриорбитальный сегмент зрительного нерва; 2 – внутриканальцевый сегмент зрительного нерва; 3 – внутричерепной сегмент зрительного нерва; 4 – передняя этмоидальная артерия; 5 – супратрохлеарная артерия; 6 – слезный нерв; 7 – инфундибулум; 8 – бугорок турецкого седла; 9 – круглое отверстие; 10 – овальное отверстие; 11 – остистое отверстие; 12 – рваное отверстие; 13 – задний наклоненный отросток; 14 – малое крыло клиновидной кости; 15 – большое крыло клиновидной кости; 16 – передний наклоненный отросток.

long at its largest diameter, with the horizontal diameter usually smaller than the vertical [23]. The chorioscleral canal, shaped like a cone and found at the level of Bruch's membrane, determines the shape and dimension of the vertical diameter, which generally measures 1.5–1.9 mm [1, 23]. Four regions, front to back, can be identified in this portion (Fig. 4a): 1) superficial nerve fibre layer; 2) prelaminar region; 3) lamina cribrosa region; and 4) retrolaminar region [24].

The most anterior region is the superficial nerve fibre layer, composed mainly of ganglion cell axons, and separated from the vitreous by the (Elsching's) inner limiting membrane, which in turn is continuous with the inner limiting barrier of the retina. The prelaminar region behind the latter is composed of astrocytes and a superficial capillary network as well as tributaries of the retinal vessels immersed in supporting connective tissue, maintaining the viability of this first segment of the nerve [24, 25]. The prelaminar region is where pathological changes such as optic disc ooedema, glaucoma or anterior ischemic optic neuropathy can be detected [1].

The lamina cribrosa region, known as the scleral segment, has fibres similar to those in the prelaminar region, surrounded by concentric connective tissue fibres (elastin and collagen) forming pores through which the nerve fibres pass [26]. In the retrolaminar region, axons follow a parallel course to each other and are surrounded by astrocytic processes [24, 25]. The presence of oligodendrocytes documented in this layer coincides with the onset of the myelinated portion of the nerve, 400 to 500 um beyond the laminar region limit [27]. Intraretinal myelination of ganglion cell axons is present in 1% of the human population [28].

The retinal vascular supply comes from the retinal artery. The retinal and choroid circulation supply the prelaminar region; the laminar region is supplied by the posterior ciliary short arteries (branches of the ophthalmic artery) and the retrolaminar region by the pial arteries (Fig. 4c). Its venous drainage is provided by the central vein of the retina [29].

Intraorbital segment

This segment constitutes the area from the eyeball to the optical canal, with an approximate length of 25–30 mm and a larger diameter than the intraocular (3 to 4 mm) because of the myelin [1]. From the retrolaminar region, once it emerges from the eyeball, it is coated by the typical meningeal layers: the pia mater and arachnoid membranes continuations of the choroid; and by the dura mater from the connective tissue of the sclera (Fig. 4b). A subarachnoid space is therefore generated which continues to the intracranial segment and central structures. This anatomical condition explains optic disc oedema as a consequence of intracranial hypertension [30].

This segment is in relation with the muscles of the orbit initially separated by fat but as it approaches the entry point into the optic canal, its sheath binds to the tendon fibres of the upper oblique, medial straight and upper rectus muscles. The ciliary ganglion is found between the rectus lateralis muscle and the lateral wall of the optic nerve [31]. In this portion, the optic nerve is medial to the annular tendon and below the elevator muscles of the eyelid and superior rectus muscles (Fig. 4b). The surrounding dura mater of the optic nerve is attached to the annular tendon [31].

In this segment, irrigation is dependent on the ophthalmic artery (Fig. 4c and 4d). Anatomical studies report that in 75% of specimens its origin is in the anteromedial or superomedial faces of the supraclinoid segment of the internal carotid artery (Fig. 4d and 4e) [30, 32, 33]. Other reported origins are in the intradural segment [34], the middle meningeal artery [35] and even the anterior cerebral artery [35]. The optic canal is the entrance site of the ophthalmic artery to the cranial cavity (Fig. 4f), usually inferolateral in relation to the optic nerve [36, 37]. On its intraorbital trajectory, the artery travels immersed in the dural covering of the optic nerve usually on its inferolateral edge for the first third of the path to the eyeball (Fig. 4d). It is then angulated to cross either over (in 83% of cases) or under (17%) the optic nerve, adjacent to the superior rectus muscle (Fig. 4e), as observed by S.S. Hayreh in 61 specimens [36]. The final segment runs medial to the optic nerve to finish at the superomedial angle of the orbit (Fig. 4b) [38].

The ophthalmic artery branches to the central retinal artery or, less commonly, can arise from the posterior ciliary or a muscular branch [39]. This artery penetrates the dural sheath and the nerve inferomedially (mainly) or inferolaterally, approximately 11 mm from the sclera, to run centrally through the nerve, along with the central vein until reaching the retina [39]. The ophthalmic artery also gives rise to short and long ciliary arteries that emit multiple small branches that penetrate the nerve and form the pial plexus, which is in turn anastomosed by branches of the central artery of the retina to irrigate the intraorbital segment of the optic nerve (Fig. 4b and 4c). The ciliary arteries also irrigate the structures of the eyeball [40].

Intracanalicular segment

This corresponds to the segment that runs through the optic canal (Fig. 4b), with an approximate length of 5 to 10 mm, and is attached to the Zinn's ring making it the segment that is most susceptible to compression [41]. On its canalicular pathway, the nerve is covered medially by a small layer of bone in relation to the sphenoidal recess and ethmoid cells, and between these are sphenoethmoid or Onodi cells [41, 42]. According to K. Fujii et al., 4% of the population does not have this layer of bone, so the nerve is in direct contact with the sphenoidal sinus and 8% of the population has no bone covering of the carotid artery in the sphenoidal sinus [43]. Due to its trajectory, an impression is made on the sphenoidal sinus and, depending on the protuberance, it can be divided into four types: type 1 nerves course adjacent to the sphenoid sinus with no indentation of the wall; type 2 nerves course adjacent to the sphenoidal sinus, causing indentation of the sinus wall; type 3 nerves course through the sphenoid sinus; type 4 nerves course immediately adjacent to the sphenoidal sinus and the posterior ethmoidal air cell. These variants are also called non-impression, impression, semi-canal and canal, respectively [44].

The optic canal is composed of four walls (Fig. 4f): 1) The optical abutment or the posterior root of the sphenoid (inferior wall); 2) the body of the sphenoid (medial wall); 3) the anterior or superior root of the lesser sphenoid wing (superior wall); and 4) the anterior clinoid process (lateral wall) [42]. If a straight line is drawn from the frontozygomatic suture in the medial direction, the optical canal is at approximately 13 mm [37].

With a width of 4 to 5mm and a length of approximately 10mm, the canal becomes thinner as it approaches the eyeball, although the subarachnoid space surrounding the intracranial segment of the optic nerve is continuous with the intracranial portion [37]. Once in the optical canal, the dura mater fuses to form the periorbital connective tissue [37, 41, 45]. It is in the optic canal where the optic nerve is closely related to the ophthalmic artery, from which it receives its major irrigation, found in an inferolateral situation going to inferomedial in the next segment [37].

Intracranial segment

This segment is only 10mm long [46]; the nerve rests on the sellar diaphragm, and more dorsally is in relation to the cavernous sinus, covered only by the pia mater in all its trajectory at this level up to the entry of the optic canal [1, 40]. The irrigation of this segment is provided by branches of the anterior cerebral artery, internal carotid artery, and anterior communicating artery (Fig. 5a and 5b) [40].



FIG. 5. Intracranial trajectory of the optic nerve.

a. Coronal section with a view of the pituitary gland and the optic nerves and chiasm below. The ophthalmic artery runs immersed in the dural covering of the optic nerve on its inferior edge.

b. Sagittal view of the sellar region, suprasellar area and third ventricle. Above the sella the infundibulum and optic chiasma, and between the later and the lamina terminalis we find the suprachiasmatic recess of the third ventricle.

c. Postfixed variation of the optic chiasma on a subfrontal approach.

d. Normal variation of the optic chiasma on a pterional approach.

РИС. 5. Внутричерепная траектория зрительного нерва.

a. Корональный срез с видом на гипофиз и расположенные ниже зрительные нервы и хиазму. Глазная артерия проходит в дуральной оболочке зрительного нерва по его нижнему краю.

b. Сагиттальный вид селлярной области, надселлярной области и третьего желудочка. Над турецким седлом находятся воронка гипофиза и зрительный перекрест, а между ними и терминальная пластинка – супрахиазматическое углубление третьего желудочка.

с. Постфиксированная вариация зрительного перекреста при субфронтальном доступе.

d. Нормальная вариация зрительного перекреста при птериональном доступе.

Note: ACA – anterior cerebral artery; ACoA – anterior communicating artery; CN III – cranial nerve III (oculomotor nerve); CN IV – cranial nerve IV (trochlear nerve); CN V-1 – ophthalmic division of trigeminal nerve; CN V-2 – maxillary division of trigeminal nerve; Corp. C. – corpus callosum; Frontal L. – frontal lobe; ICA – internal carotid artery; Och – optic chiasma; ON – optic nerve; Pit. Gl. – pituitary gland; Sept. Pell. – septum pellucidum; 1 – infundibulum; 2 – tuberculum sellae; 3 – ICA supraclinoid segment; 4 – ICA intracavernous segment; 5 – cavernous sinus; 6 – sphenoidal sinus; 7 – basilar artery; 8 – third ventricle; 9 – interthalamic adhesion; 10 – anterior vein of septum pellucidum; 11 – choroid plexus; 12 – pericallosal artery; 13 – posterior clinoid process.

Примечание: ACA (anterior cerebral artery) – передняя мозговая артерия; ACoA (anterior communicating artery) – передняя сообщающаяся артерия; CN III (cranial nerve III) – черепной нерв III (глазодвигательный нерв); CN IV (cranial nerve IV) – черепной нерв IV (трохлеарный нерв); CN V-1 – офтальмологический отдел тройничного нерва; CN V-2 – верхнечелюстной отдел тройничного нерва; Corp. C. (corpus callosum) – мозолистое тело; Frontal L. (frontal lobe) – лобная доля; ICA (internal carotid artery) – внутренняя сонная артерия (BCA); Och (optic chiasma) – зрительный перекрест; ON (optic nerve) – зрительный нерв; Pit. GI. (pituitary gland) – гипофиз; Sept. Pell. (septum pellucidum) – прозрачная перегородка; 1 – воронка гипофиза; 2 – бугорок турецкого седла; 3 – супраклиноидный сегмент BCA; 4 – интракавернозный сегмент BCA; 5 – кавернозная пазуха; 6 – клиновидная пазуха; 7 – базилярная артерия; 8 – третий желудочек; 9 – межталамическая спайка; 10 – передняя вена прозрачной перегородки; 11 – сосудистое сплетение; 12 – околомозолистая артерия; 13 – задний наклоненный отросток.

At the opening of the optic canal, there is a fold of dura mater known as the falciform process which lies over it, covering it by several millimetres medially following the anterior clinoid processes [37, 45]. As each nerve emerges from the optic canal they adopt an angle of 45 degrees and, after a short path, fuse to the contralateral nerve to form the optic chiasm, taking a medial position to the internal carotid and lower frontal lobe (Fig. 5a and 5b) [12].

Optic chiasm

The optic chiasm, covered with arachnoid and pia mater has an anteroposterior diameter of 4 to 13mm, a

width of 3 to 5 mm, and a transverse diameter of 4 to 13 mm [12]. The incisura of tentorium is crossed by the anterior part of the optic tract, chiasm and optic nerves [12, 47].

The chiasm (Fig. 5c and 5d) is located in the suprasellar cistern, below the hypothalamus, 10mm above the pituitary gland and sellar diaphragm, in front of the pituitary stem [12]. In front of the chiasm, we find the continuation of the subarachnoid space, through which the intracranial portion continues, with third ventricle behind and above [48]. The anterior cerebral artery and the anterior communicating artery run above the optic chiasm [40].



FIG. 6. Surgical approach algorithm for each of the optic tracts.

Extracranial approaches are chosen for the intraorbital segment, susceptible to optic nerve gliomas, to reach the central, medial, and lateral walls of the nerve. Here, the transcranial-transorbital medial approach is the first choice but some endoscopic approach could also reach the medial and lateral walls (dashed lines). For the Intracanalicular segment, mainly injured by trauma, minimally invasive endoscopic endonasal approaches could be undertaken (external ethmoidectomy, transanthral transethmoidal or endonasal endoscopic) reaching the medial/lateral/inferomedial walls of the segment, but when required a combination of transcranial/ supraorbital approach with an extradural anterior clinoidectomy gives better decompression as it allows the opening of the annular tendon. If the lesion affects the intracranial segment, most commonly in tumours, an intracranial approach should be undertaken: frontotemporal, modified orbitozygomatic (OBZ) and bifrontal/subfrontal or the minimally invasive supraorbital approach.

Для внутриорбитального сегмента, подверженного глиомам зрительного нерва, выбираются экстракраниальные доступы, чтобы достичь центральной, медиальной и латеральной стенок нерва. Здесь транскраниально-трансорбитальный медиальный доступ является первым выбором, но через некоторые эндоскопические доступы также можно достичь медиальной и латеральной стенок (пунктирные линии). Для внутриканального сегмента, в основном поврежденного в результате травмы, могут быть применены малоинвазивные эндоскопические эндоназальные доступы (наружная этмоидэктомия, трансантральный трансэтмоидальный или эндоназальный эндоскопический), достигающие медиальной/латеральной/ инферомедиальной стенок сегмента, но при необходимости сочетание транскраниального/супраорбитального доступа с экстрадуральной передней клиноидэктомией дает лучшую декомпрессию, так как позволяет открыть кольцевидное

инферомедиальной стенок сегмента, но при необходимости сочетание транскраниального/супраорбитального доступа с экстрадуральной передней клиноидэктомией дает лучшую декомпрессию, так как позволяет открыть кольцевидное сухожилие. Если поражение затрагивает внутричерепной сегмент, чаще всего при опухолях, следует применить интракраниальный доступ: фронтотемпоральный, модифицированный орбитозигоматический (OBZ – orbitozygomatic) и бифронтальный/субфронтальный или минимально инвазивный супраорбитальный доступ.

Note: OBZ – orbitozygomatic.

Примечанме: ОЗД – орбитозигоматический доступ.

Although uncommon, there are anatomical variants where the intracranial portion of the optic nerve may be so long or so short that the chiasm is not found in relation to the sellar diaphragm or the pituitary gland [49]. The two variants are: prefixed (Fig. 5d) which lays more anteriorly in relation to the tuberculum sellae, and postfixed (Fig. 5c) found over the dorsum sellae [12, 48]. The importance of identifying them is that a prefixed chiasm or a protruding tuberculum will limit access to the sellar and suprasellar region in a transcranial approach [31, 47].

NEUROSURGICAL APPROACHES TO THE OPTIC NERVE

Depending on the segment to be approached, we suggest an algorithm to choose the most suitable and effective surgical approach for the optic nerve (Fig. 6). For the intraorbital segment, the orbital bones are taken as reference, dividing the nerve in a lower, upper, lateral, and medial face. The lesions that most commonly affect this area and are surgically treatable are neoplasms derived from glia and the optic nerve sheath [31]. The intracanalicular segment is, as explained before, the site of surgical decompression, with either an extracranial or transcranial approach [50]. There are several open extracranial approaches as well as minimally invasive

AUTHOR CONTRIBUTIONS

R. López-Elizalde: project development, cadaveric dissection and photography, manuscript writing. M. Godínez-Rubí: project development, manuscript writing, photography. Y. Lemus-Rodríguez: project development, literature search, manuscript writing. E. Mercado-Rojas: literature search, manuscript writing. T. Sánchez-Delgadillo: literature search, manuscript writing. D. Sánchez-Delgadillo: literature search, manuscript writing. Á. Campero: cadaveric dissection, critical review of the manuscript. R.G. Párraga: cadaveric dissection. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Hayreh S.S. Structure of the optic nerve. Ischemic optic neuropathies. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011. P. 7–34. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11852-4. ISBN 978-3-642-11849-4. e-ISBN 978-3-642-11852-4
- 2 López-Elizalde R., Campero A., Sánchez-Delgadillo T., et al. Anatomy of the olfactory nerve: a comprehensive review with cadaveric dissection. Clin Anat. 2018; 31(1): 109–117. https://doi.org/10.1002/ca.23003. PMID: 29088516.
- 3 Miller N.R. Primary tumours of the optic nerve and its sheath. Eye (Lond). 2004; 18(11): 1026-1037. https://doi.org/10.1038/ sj.eye.6701592. PMID: 15534587.
- 4 Dissabandara L.O., Nirthanan S.N., Khoo T.K., Tedman R. Role of cadaveric dissections in modern medical curricula: a study on student perceptions. Anat Cell Biol. 2015; 48(3): 205–212. https://doi.org/10.5115/acb.2015.48.3.205. PMID: 26417481.
- 5 Sterling P. Some principles of retinal design: the proctor lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54(3): 2267–2275. https://doi. org/10.1167/iovs.12-10788. PMID: 23539161.
- 6 Wu W., Rigolo L., O'Donnell L.J., et al. Visual pathway study using in vivo diffusion tensor imaging tractography to

endoscopic ones, but these only release the Zinn's ring and not the falciform ligament. This only being possible via a transcranial approach as required in trauma or tumours [42]. Finally, in the intracranial segment affected by tumoral lesions such as sellar or clinoid tubercular meningiomas, a working angle for removal of the lesion allowing decompression of the respective nerves or infiltrated ones is required [51].

CONCLUSION

When a surgery which involves the optic nerve is planned, the surgeon must have knowledge of both the functional and microsurgical anatomy to preserve the important neurovascular structures surrounding the nerve. While it is true that most postoperative complications are resolved without sequelae, others involving the vascular structures can result in significant visual loss, forever changing the lifestyle of the patient. Therefore, surgical approaches to the optic nerve use intracranial and extracranial nerve location as criteria to consider the structures we must manipulate in each segment. Understanding and using this knowledge provides the foundation to choose and perform successful neurosurgical approaches without increasing such morbility.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р. Лопес-Элизальде: разработка проекта, препарирование и фотографирование кадаверов, написание рукописи. М. Годинес-Руби: разработка проекта, написание рукописи, фотография. Я. Лемус-Родригес: разработка проекта, поиск литературы, написание рукописи. Э. Меркадо-Рохас: поиск литературы, написание рукописи. Т. Санчес-Дельгадильо: поиск литературы, написание рукописи. Д. Санчес-Дельгадильо: поиск литературы, написание рукописи. А. Камперо: препарирование трупов, критический обзор рукописи. Р.Г. Паррага: препарирование трупов. Все авторы принимали участие в обсуждении и редактировании работы. Все авторы одобрили окончательный вариант публикации.

complement classic anatomy. Neurosurgery. 2012; 70(1 Suppl Operative): 145–156; discussion 156. https://doi.org/10.1227/ NEU.0b013e31822efcae. PMID: 21808220.

- 7 Hoon M., Okawa H., Della Santina L., Wong R.O. Functional architecture of the retina: development and disease. Prog Retin Eye Res. 2014; 42: 44–84. https://doi.org/10.1016/j. preteyeres.2014.06.003. PMID: 24984227.
- 8 Tao C., Zhang X. Development of astrocytes in the vertebrate eye. Dev Dyn. 2014; 243(12): 1501–1510. https://doi.org/10.1002/ dvdy.24190. PMID: 25236977.
- 9 Rieke F. Mechanisms of single-photon detection in rod photoreceptors. Methods Enzymol. 2000; 316: 186–202. https://doi.org/10.1016/s0076-6879(00)16724-2. PMID: 10800676.
- 10 Wells-Gray E.M., Choi S.S., Bries A., Doble N. Variation in rod and cone density from the fovea to the mid-periphery in healthy human retinas using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. Eye (Lond). 2016; 30(8): 1135–1143. https://doi.org/10.1038/eye.2016.107. PMID: 27229708.
- 11 Jonas J.B., Müller-Bergh J.A., Schlötzer-Schrehardt U.M., Naumann G.O. Histomorphometry of the human optic nerve.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990; 31(4): 736–744. PMID: 2335441.

- 12 Bergland R.M., Ray B.S., Torack R.M. Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. J Neurosurg. 1968; 28(2): 93–99. https://doi.org/10.3171/ jns.1968.28.2.0093. PMID: 5638016.
- 13 Godement P., Salaün J., Mason C.A. Retinal axon pathfinding in the optic chiasm: divergence of crossed and uncrossed fibres. Neuron. 1990; 5(2): 173–186. https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90307-2. PMID: 2383400.
- Perez-Leon J.A., Warren E.J., Allen C.N., et al. Synaptic inputs to retinal ganglion cells that set the circadian clock. Eur J Neurosci. 2006; 24(4): 1117–1123. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04999.x. PMID: 16930437.
- 15 Morin L.P. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. Exp Neurol. 2013; 243: 4–20. https://doi.org/10.1016/j. expneurol.2012.06.026. PMID: 22766204.
- 16 Furlan M., Smith A.T., Walker R. Activity in the human superior colliculus relating to endogenous saccade preparation and execution. J Neurophysiol. 2015; 114(2): 1048–1058. https://doi. org/10.1152/jn.00825.2014. PMID: 26041830.
- 17 McDougal D.H., Gamlin P.D. Autonomic control of the eye. Compr Physiol. 2015; 5(1): 439–473. https://doi.org/10.1002/ cphy.c140014. PMID: 25589275.
- 18 Denison R.N., Vu A.T., Yacoub E., et al. Functional mapping of the magnocellular and parvocellular subdivisions of human LGN. Neuroimage. 2014; 102 Pt 2(0 2): 358–369. https://doi. org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.019. PMID: 25038435.
- 19 Goga C., Türe U. The anatomy of Meyer's loop revisited: changing the anatomical paradigm of the temporal loop based on evidence from fibre microdissection. J Neurosurg. 2015; 122(6): 1253–1262. https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS14281. PMID: 25635481.
- 20 Peltier J., Verclytte S., Delmaire C., et al. Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fibre tracking. J Neurosurg. 2010; 112(5): 1033–1038. https://doi.org/10.3171/2009.6.JNS08132. PMID: 19612976.
- 21 Bernstein S.L., Meister M., Zhuo J., Gullapalli R.P. Postnatal growth of the human optic nerve. Eye (Lond). 2016 Oct; 30(10): 1378–1380. https://doi.org/10.1038/eye.2016.141. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27419835.
- 22 Selhorst J.B., Chen Y. The optic nerve. Semin Neurol. 2009 Feb; 29(1): 29–35. https://doi.org/10.1055/s-0028-1124020. PMID: 25270138.
- 23 Jonas J.B., Gusek G.C., Naumann G.O. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988 Jul; 29(7): 1151–1158. Erratum in: Invest Ophthalmol Vis Sci 1991 May; 32(6): 1893. Erratum in: Invest Ophthalmol Vis Sci 1992 Feb; 32(2): 474–475. PMID: 3417404.
- 24 Oyama T., Abe H., Ushiki T. The connective tissue and glial framework in the optic nerve head of the normal human eye: light and scanning electron microscopic studies. Arch Histol Cytol. 2006 Dec; 69(5): 341–356. https://doi.org/10.1679/aohc.69.341. PMID: 17372390.
- 25 Balaratnasingam C., Kang M.H., Yu P., et al. Comparative quantitative study of astrocytes and capillary distribution in optic nerve laminar regions. Exp Eye Res. 2014 Apr; 121: 11–22. https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.02.008. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24560677.
- 26 Hernandez M.R., Luo X.X., Igoe F., Neufeld A.H. Extracellular matrix of the human lamina cribrosa. Am J Ophthalmol. 1987 Dec 15; 104(6): 567–576. https://doi.org/10.1016/0002-9394(87)90165-6. PMID: 3318474.

- 27 Perry V.H., Lund R.D. Evidence that the lamina cribrosa prevents intraretinal myelination of retinal ganglion cell axons. J Neurocytol. 1990 Apr; 19(2): 265–272. https://doi.org/10.1007/ BF01217304. PMID: 2358833.
- 28 FitzGibbon T., Nestorovski Z. Human intraretinal myelination: axon diameters and axon/myelin thickness ratios. Indian J Ophthalmol. 2013 Oct; 61(10): 567–575. https://doi. org/10.4103/0301-4738.121075. PMID: 24212308.
- 29 Onda E., Cioffi G.A., Bacon D.R., Van Buskirk E.M. Microvasculature of the human optic nerve. Am J Ophthalmol. 1995 Jul; 120(1): 92–102. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73763-8. PMID: 7611333.
- 30 Govsa F, Erturk M., Kayalioglu G., et al. Neuro-arterial relations in the region of the optic canal. Surg Radiol Anat. 1999; 21(5): 329–335. https://doi.org/10.1007/BF01631334. PMID: 10635097.
- 31 Natori Y, Rhoton A.L.Jr. Transcranial approach to the orbit: microsurgical anatomy. J Neurosurg. 1994 Jul; 81(1): 78–86. https://doi.org/10.3171/jns.1994.81.1.0078. PMID: 8207530.
- 32 Hokama M., Hongo K., Gibo H., et al. Microsurgical anatomy of the ophthalmic artery and the distal dural ring for the juxta-dural ring aneurysms via the pterional approach. Neurol Res. 2001 Jun; 23(4): 331– 335. https://doi.org/10.1179/016164101101198703. PMID: 11428510.
- 33 Jo-Osvatic A., Basic N., Basic V., et al. Topoanatomic relations of the ophthalmic artery viewed in four horizontal layers. Surg Radiol Anat. 1999; 21(6): 371–375. https://doi.org/10.1007/ BF01631344. PMID: 10678729.
- 34 Kyoshima K., Oikawa S., Kobayashi S. Interdural origin of the ophthalmic artery at the dural ring of the internal carotid artery. Report of two cases. J Neurosurg. 2000 Mar; 92(3): 488–489. https:// doi.org/10.3171/10.3171/jns.2000.92.3.0488. PMID: 10701541.
- 35 Liu Q., Rhoton A.L. Jr. Middle meningeal origin of the ophthalmic artery. Neurosurgery. 2001 Aug; 49(2): 401–406; discussion 406–407. https://doi.org/10.1097/00006123-200108000-00025. PMID: 11504116.
- 36 Hayreh S.S., Dass R. The ophthalmic artery: II. Intra-orbital course. Br J Ophthalmol. 1962 Mar; 46(3): 165–185. https://doi. org/10.1136/bjo.46.3.165. PMID: 18170768.
- 37 Rigante L., Evins A.I., Berra L.V., et al. Optic Nerve Decompression through a Supraorbital Approach. J Neurol Surg B Skull Base. 2015 Jun; 76(3): 239–247. https://doi.org/10.1055/s-0034-1543964. Epub 2015 Jan 21. PMID: 26225308.
- 38 Hayreh S.S. Orbital vascular anatomy. Eye (Lond). 2006 Oct; 20(10): 1130–1144. https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702377. PMID: 17019411.
- 39 Tsutsumi S., Rhoton A.L. Jr. Microsurgical anatomy of the central retinal artery. Neurosurgery. 2006 Oct; 59(4): 870–878; discussion 878–879. https://doi.org/10.1227/01. NEU.0000232654.15306.4A. PMID: 17038951.
- 40 Blunt M.J., Steele E.J. The blood supply of the optic nerve and chiasma in man. J Anat. 1956 Oct; 90(4): 486–493. PMID: 13366860.
- 41 Berhouma M., Jacquesson T., Abouaf L., et al. Endoscopic endonasal optic nerve and orbital apex decompression for nontraumatic optic neuropathy: surgical nuances and review of the literature. Neurosurg Focus. 2014; 37(4): E19. https://doi. org/10.3171/2014.7.FOCUS14303. PMID: 25270138.
- 42 Yang Y, Wang H., Shao Y, et al. Extradural anterior clinoidectomy as an alternative approach for optic nerve decompression: anatomic study and clinical experience. Neurosurgery. 2006 Oct; 59(4 Suppl 2): ONS253-62; discussion ONS262. https://doi. org/10.1227/01.NEU.0000236122.28434.13. PMID: 17041495.
- 43 Fujii K., Chambers S.M., Rhoton A.L Jr. Neurovascular relationships of the sphenoid sinus. A microsurgical study. J Neurosurg. 1979 Jan; 50(1): 31–39. https://doi.org/10.3171/ jns.1979.50.1.0031. PMID: 758376.

- 44 DeLano M.C., Fun F.Y., Zinreich S.J. Relationship of the optic nerve to the posterior paranasal sinuses: a CT anatomic study. AJNR Am J Neuroradiol. 1996 Apr; 17(4): 669–675. PMID: 8730186.
- 45 Anand V.K., Sherwood C., Al-Mefty O. Optic nerve decompression via transethmoid and supraorbital approaches. Oper Tech Otolaryngol-Head Neck Surg 1991; 2: 157–166. https://doi. org/10.1016/S1043-1810(10)80049-1
- 46 Hayek G., Mercier P., Fournier H.D. Anatomy of the orbit and its surgical approach. Adv Tech Stand Neurosurg. 2006; 31: 35–71. https://doi.org/10.1007/10.1007/3-211-32234-5_2. PMID: 16768303.
- 47 *Won H.S., Han S.H., Oh C.S., et al.* Topographic variations of the optic chiasm and the foramen diaphragma sellae. Surg Radiol Anat. 2010 Aug; 32(7): 653–657. https://doi.org/10.1007/s00276-010-0661-1. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20376451.
- 48 Griessenauer C.J., Raborn J., Mortazavi M.M., et al. Relationship between the pituitary stalk angle in prefixed, normal, and

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ramiro López-Elizalde[™], MD, Health Regulatory Directorate, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7515-7710*

Marisol Godínez-Rubí, MD, PhD, Laboratorio de Investigación en Patología, Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6779-1017*

Yazmín Lemus-Rodríguez, MD, Servicio de Neurocirugía, Hospital General Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, Mexico. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5354-1749

Elizabeth Mercado-Rojas, MD, Servicio de Neurocirugía, OPD Hospital Civil Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, Mexico.

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6541-8609

Tania Sánchez-Delgadillo, MD, Servicio de Neurocirugía, Hospital General Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, Mexico. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5700-8589*

David Sánchez-Delgadillo, MD, Servicio de Neurocirugía, Hospital General Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, Mexico. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0705-977X*

Álvaro Campero, MD, Servicio de Neurocirugía, Hospital Padilla, Tucumán, Argentina. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5184-5052*

Richard Gonzalo Párraga, MD, Instituto de Neurocirugía de Bolivia (INEB), Cochabamba, Bolivia. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9954-5219* postfixed optic chiasmata: an anatomic study with microsurgical application. Acta Neurochir (Wien). 2014 Jan; 156(1): 147–151. https://doi.org/10.1007/s00701-013-1944-1. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24287682.

- 49 *Schaeffer J.P.* Some points in the regional anatomy of the optic pathway, with especial reference to tumors of the hypophysis cerebri and resulting ocular changes. Anat Rec. 1924; 28 (4): 243–279. https://doi.org/10.1002/ar.1090280402
- 50 Peraio S., Chumas P., Nix P., et al. From above or from below? That is the question. Comparison of the supraorbital approach with the endonasal approach. A cadaveric study. Br J Neurosurg. 2018 Oct; 32(5): 548–552. https://doi.org/10.1080/02688697.201 8.1480748. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29873260.
- 51 López-Elizalde R., Robledo-Moreno E., O Shea-Cuevas G., et al. Modified orbitozygomatic approach without orbital roof removal for middle fossa lesions. J Korean Neurosurg Soc. 2018 May; 61(3): 407–414. https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0208. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29631381.

Рамиро Лопес-Элизальде[™], MD, Медицинское управление, Институт социального обеспечения и услуг для государственных служащих, г. Мехико, Мексика. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7515-7710*

Марисоль Годинес-Руби, MD, PhD, Научно-исследовательская лаборатория патологии, кафедра микробиологии и патологии, Университетский центр наук о здоровье, Университет Гвадалахары, Гвадалахара, Халиско, Мексика. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6779-1017*

Язмин Лемус-Родригес, MD, Нейрохирургическая служба, Главный госпиталь доктора Валентина Гомеса Фариаса, ISSSTE, Гвадалахара, Халиско, Мексика. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5354-1749*

Элизабет Меркадо-Рохас, MD, Нейрохирургическая служба, гражданская больница ОРD Хуана И. Менчака, Гвадалахара, Халиско, Мексика. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6541-8609*

Таня Санчес-Дельгадильо, MD, Нейрохирургическая служба, Главный госпиталь доктора Валентина Гомеса Фариаса, ISSSTE, Гвадалахара, Халиско, Мексика. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5700-8589*

Давид Санчес-Дельгадильо, MD, Нейрохирургическая служба, Главный госпиталь доктора Валентина Гомеса Фариаса, ISSSTE, Гвадалахара, Халиско, Мексика. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0705-977X*

Альваро Камперо, MD, Отделение нейрохирургии, госпиталь Падилья, Тукуман, Аргентина. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5184-5052*

Ричард Гонсало Паррага, MD, Институт нейрохирургии Боливии (INEB), Кочабамба, Боливия. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9954-5219*

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Target article / Целевая статья https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.19-28



On the cutting edge: anterior transpetrosal approach – the middle fossa approach. Clinical application, surgical anatomy, and results

Luciano Mastronardi^{1,3, \Box,} Luc De Waele², Takanori Fukushima³

¹Division of Neurosurgery, Department of Surgical Specialties, San Filippo Neri Hospital/ASL Roma, Italy Via Giovanni Martinotti, 20 – 00135 Roma, Italy ²F.R.I.E.N.D.S. International Education Group, Ghent, Belgium S'Gravenstraat nr., 188 9810 Nazareth, Belgium ³Department of Neurosurgery, Carolina Neuroscience Institute, Raleigh, North Carolina, USA 4030 Wake Forest Rd, Raleigh, NC 27609, USA

Abstract

Nowadays, the middle cranial fossa approach (MFA) is one of the most useful operative procedures in skull base surgery. When performed properly, it provides a relevant adjunct to treating complex skull base lesions. MFA allows one to resect the anterior petrous bone (anterior petrosectomy), open the internal auditory canal (IAC), and access the lateral wall of the cavernous sinus and the infratemporal fossa. Knowledge of the anatomical structures of the middle cranial fossa and cavernous sinus is mandatory to perform this approach. We report in detail the standard extradural subtemporal route for the anterior petrosectomy and MFA. The main indications for this approach are intradural lesions localized medially to the trigeminal nerve, subtemporal interdural and extradural tumours and neoplasms involving the IAC (including IAC pathology). Moreover, we describe the extended middle fossa approach, consisting in the anterior extension of MFA, indicated for intradural tumours of the superior cerebello-pontine angle and of prepontine clivus (retroclival lesions, ventral brainstem tumours, and cavernomas), for infratemporal fossa lesions, and cavernous sinus pathologies. Even if the anatomical landmarks of the middle cranial fossa and lateral skull base are well known, training with cadaver dissection is necessary for any skull-base surgeon to perform an optimum MFA. The cadaver-lab dissections simplify the learning of anatomical structures, and prepare the surgeon properly for this technically challenging approach.

Keywords: skull base surgical anatomy; anterior petrosal approach; middle fossa approach; cavernous sinus; clinical application

MeSH terms:

CRANIAL FOSSA, MIDDLE – ANATOMY & HISTOLOGY

CRANIAL FOSSA, MIDDLE – SURGERY

For citation: Mastronardi L., De Waele L., Fukushima T. On the cutting edge: anterior transpetrosal approach – the middle fossa approach. Clinical application, surgical anatomy, and results. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(4): 19–28. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.19-28

CONTACT INFORMATION:

Luciano Mastronardi, MD, PhD, Division of Neurosurgery, Department of Surgical Specialties, San Filippo Neri Hospital / ASL Roma, Italy. Address: Via Reno 14, 00198, Roma, Italy. Tel.: +39 06 33062318 E-mail: mastro@tin.it

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests. **Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

Received: 16.07.2021 **Accepted:** 23.08.2021 **Date of publication:** 29.11.2021 УДК 616.714.34-089.11

На переднем крае: передний транспетрозальный доступ – доступ к средней черепной ямке. Клиническое применение, хирургическая анатомия и результаты

Л. Мастронарди^{1,3,⊠}, Л. де Ваэль², Т. Фукушима³

¹ Отделение нейрохирургии, отделение хирургических специальностей, больница «Сан Филиппо Нери» / ASL Рим Ул. Джованни Мартинотти, 20 – 00135 Рим, Италия ² Международная образовательная группа F.R.I.E.N.D.S., Гент, Бельгия Гравенстаат № 188 9810 Назарет, Бельгия ³ Отделение нейрохирургии Института нейронаук штата Северная Каролина, Роли 4030 Уэйк Форест роуд, Роли, Северная Каролина 27609, США

Аннотация

В настоящее время доступ к средней черепной ямке (СЧЯ) является одним из наиболее эффективных в хирургии основания черепа. При правильном выполнении этот доступ является важной опцией хирургического лечения сложной патологии основания черепа.

Доступ к СЧЯ позволяет провести резекцию переднего края каменистой части височной кости (передняя петрозэктомия), открыть внутренний слуховой проход (ВСП), получить доступ к латеральной стенке кавернозного синуса и подвисочной ямке. Знание анатомических структур СЧЯ и кавернозного синуса является обязательным для выполнения этого доступа. Мы подробно описываем стандартный экстрадуральный субтемпоральный доступ для проведения передней петрозэктомии к СЧЯ. Основными показаниями для этого доступа являются интрадуральные поражения, локализованные медиально к тройничному нерву, субтемпоральные интрадуральные и экстрадуральные опухоли и новообразования, вовлекающие ВСП (включая и его патологию). Кроме того, мы описываем расширенный доступ к СЧЯ, заключающийся в ее переднем расширении, который показан при интрадуральных опухолях верхней части мосто-мозжечкового угла и препонтинной части ската (ретрокливальные поражения, вентральные опухоли ствола мозга и каверномы), при поражениях подвисочной ямки и патологии кавернозного синуса. Даже если анатомические ориентиры СЧЯ и латерального основания черепа хорошо изучены, для наиболее качественного выполнения доступа к СЧЯ любому хирургу, специализирующемуся на вмешательствах в области основания черепа, необходимо обучение на диссекционных кадавер-курсах. Отработка практических навыков на кадаверном материале значительно упрощает изучение анатомических структур, должным образом подготавливая специалиста к этому технически сложному доступу.

Ключевые слова: хирургическая анатомия основания черепа; передний петрозальный доступ; доступ к средней черепной ямке; кавернозный синус; клиническое применение

Рубрики MeSH:

ЧЕРЕПНАЯ ЯМКА СРЕДНЯЯ – АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ

ЧЕРЕПНАЯ ЯМКА СРЕДНЯЯ – ХИРУРГИЯ

Для цитирования: Мастронарди Л., де Ваэль Л., Фукушима Т. На переднем крае: передний транспетрозальный доступ – доступ к средней черепной ямке. Клиническое применение, хирургическая анатомия и результаты. Сеченовский вестник. 2021; 12(4): 19–28. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.19-28

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Мастронарди Л., MD, PhD, руководитель отделения нейрохирургии, отделение хирургических специальностей, больница «Сан Филиппо Нери» / ASL Рим, Италия Адрес: ул. Джованни Мартинотти, 20 – 00135 Рим, Италия Тел.: +39 06 33062318 E-mail: mastro@tin.it

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы). Поступила: 16.07.2021 Принята: 23.08.2021 Дата печати: 29.11.2021

List of abbreviations

AE – arcuate eminence CSF – cerebrospinal fluid CT – computed tomography GG – geniculate ganglion GSPN – greater petrosal superficial nerve MFA – middle fossa approach MMA – middle meningeal artery

HIGHLIGHTS	КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
The middle cranial fossa approach is one of the most useful operative procedures in skull base surgery.	Доступ к средней черепной ямке является одним из наиболее эффективных в хирургии основания черепа.
It provides a relevant adjunct for treating complex skull base lesions.	Этот доступ является важной опцией хирургического лечения сложной патологии основания черепа.
The middle cranial fossa approach allows one to resect the anterior petrous bone (anterior petrosectomy), open the internal auditory canal, and access the lateral wall of the cavernous sinus and the infratemporal fossa.	Доступ к средней черепной ямке позволяет провести резекцию переднего края каменистой части височной кости (передняя петроз- эктомия), открыть внутренний слуховой проход, получить доступ к латеральной стенке кавернозного синуса и подвисочной ямке.
The main indications for this approach are intradural lesions localized medially to the trigeminal nerve, subtemporal interdural and extradural tumours and neoplasms involving the internal auditory canal.	Основными показаниями для этого доступа являются интрадураль- ные поражения, локализованные медиально к тройничному нерву, субтемпоральные интрадуральные и экстрадуральные опухоли и новообразования, вовлекающие внутренний слуховой проход.
The extended middle fossa approach, consisting in the anterior extension of the middle cranial fossa approach, indicated for intradural tumours of the superior cerebello-pontine angle and of prepontine clivus (retroclival lesions, ventral brainstem tumours, and cavernomas), for infratemporal fossa lesions, and for cavernous sinus pathologies.	Расширенный доступ к средней черепной ямке, заключающийся в переднем расширении доступа к ней, показан при интрадураль- ных опухолях верхней части мосто-мозжечкового угла и препон- тинной части ската (ретрокливальные поражения, вентральные опухоли ствола мозга и каверномы), при поражениях подвисочной ямки и патологии кавернозного синуса.
The anterior transpetrosal approach is an extradural subtemporal route and consists of exposure of the middle cranial fossa (middle fossa approach: MFA) and anterior	• intradural lesions of superior cerebello-pontine angle and prepontine clivus (retroclival tumours, ventral brainstem tumours and cavernomas).

• by-pass of the petrous segment of the internal carotid artery, at the level of Kawase's triangle of cavernous sinus.

• cavernous sinus tumours [5, 6].

For the training of this technically complex approach and to properly recognize the anatomy, both in cadaverlab hands-on dissections and in the practice on clinical cases, we have developed a schematic method [8], which is useful during the learning-curve period necessary to adequately prepare the anterior transpetrosal subtemporal approach.

SURGICAL ANATOMY AND TECHNIQUE

Fukushima's lateral position is our preferred surgical position for several lateral and posterior skull base procedures, including MFA [6]. In particular, the sagittal plane of the head positioned parallel to the floor and three movements of the head are essential: (1) contralateral rotation, (2) mild flexion on the chin, and (3) vertex down.

Supine position is a possible alternative, with the head rotated to the opposite side of the lesion, and as parallel to the floor as possible.

For a standard MFA, an 8–10 cm preauricular linear or "lazy S" incision is performed behind the hairline,

CLINICAL APPLICATION

petrosectomy.

Intradural lesions medial to the trigeminal nerve and ventral to the internal auditory canal are the most common pathologies treated with the MFA. The pathologies occupying the IAC itself (mostly in patients with normal hearing) are included among the indications [1-7].

The combination of MFA with mastoidectomy, retrosigmoid suboccipital approach, and supramastoid drilling allows one to perform the "combined petrosal approach" to resect petroclival tumours, medial cerebellopontine angle, and posterior cavernous sinus [2, 3, 6, 8]. In particular, the combined petrosal approach is used for:

- large sphenopetroclival meningiomas.
- transtentorial (supra- and infra-tentorial) meningiomas and other tumours, and
- vertebrobasilar aneurysms [1–10].

The "extended middle cranial fossa exposure" consists of the anterior extension of the anterior transpetrosal extradural approach. This extended extradural subtemporal route is indicated for:

<1 cm anteriorly to the tragus, starting from the inferior border of the root of zygoma. A 2-layer dissection of galea and temporal muscle is performed, preparing a vascularized pericranial flap useful for closure.

A squared craniotomy (maximum 4×4 cm) is obtained, followed by temporal groove drilling [6, 11]. This exposure allows a subtemporal-extradural working route, parallel to the lateral skull base. The extradural and "interdural" [10] exposure of middle fossa nerve and vascular anatomy starts with the identification and elevation of the "dura propria" of the basal portion of the temporal lobe. This is the key-point for the exposure of all anatomical structures in this region.

During the dissection, the dura propria must be separated from a second layer of fibrous dura that covers: a. the superior orbital fissure, b. the second and third branches of trigeminal nerve, and c. the gasserian ganglion. A fatty inner reticular layer (usually not present in the cadaver specimens) is present in this virtual plane between the two layers of dura.

A detailed knowledge of MFA anatomy is essential to avoid damaging any of the neurovascular structures present in this area [6, 8-13]. It is mandatory to recognize the position of:

- superior orbital fissure, containing the 3rd, 4th, and first branch (V1) of 5th cranial nerve;
- C4, C5, and C6 segments of ICA, according to Fukushima's classification;
- sixth cranial nerve, in-between V1 and V2 (first and second branch of trigeminal nerve), coming from the posterior fossa through the Dorello's canal at the level of petrous apex and crossing the C4 segment of ICA;
- V1, V2 and V3 (the three branches of trigeminal nerve) and the Gasserian ganglion located in the Meckel's cave. Gasserian ganglion cover the C5 segment of ICA;
- greater petrosal superficial nerve (GSPN), usually on the dorsal bony canal covering the C6 segment of ICA. GSPN is a motor and parasympathetic branch of the facial nerve and it is essential to identify this landmark as soon as possible. It starts from the geniculate ganglion (GG, located along the arcuate eminence) and runs perpendicularly with the main axis of V3, crossing this branch of trigeminal nerve around halfway point between the Gasserian ganglion and the foramen ovale. GSPN passes ventrally to V3, in the direction of infratemporal fossa to join the deep petrosal nerve. From the union of these two nerves originates the vidian nerve (supplies ganglionic fibres for the lacrimal gland);
- C6 portion of carotid artery is sometime covered by a thin layer of bone, but frequently it is naked and the GSPN runs immediately over it;
- IAC, in the depths of the "rhomboid fossa".

The middle meningeal artery (MMA) and tensor tympani muscle are two fundamental landmarks for starting the interdural dissection. And, the MMA must be interrupted to split the dura propria from the dura covering all neuroanatomical structures of the middle fossa. According to El-Khouly et al. [14] the closer the interruption of the MMA to the foramen spinosum, the higher the possibility of a facial nerve ischemic palsy. In accordance with the results observed in the serial cadaveric dissections, the closure of the MMA at more than 10mm from the foramen spinosum allows one to leave the proximal part of MMA attached to bone. This enables the sparing of several petrosal arteries arising within the first 10mm after the exit of the MMA from the foramen spinosum and feeding the facial nerve and the GG. Therefore, the risk of vascular damaging the facial nerve during dura propria elevation could be much lower if the dura is split in two layers, leaving the outer layer attached to the middle fossa floor around the proximal 1cm of MMA, between foramen spinosum (lateral) and the hiatus of GSPN and arcuate eminence (AE) (medial).

Once the MMA has been divided, it is possible to start the interdural dissections [10] and elevate the dura propria from the layer close to the bone and covering the cranial nerves. At this point it is possible to expose the V2, V3 and the GSPN, starting posteriorly from the GG (located on the arcuate eminence), covering the C6 segment of the ICA, and running anteriorly crossing V3.

Attention must be paid required during the interdural dissection of the MFA due to the frequent anatomical variations. At first, GG, GSPN, and C6 segment of ICA are not always covered by bone [6, 11]: GG is not covered by bone in 15–17% of cases and the length of the bony canal covering the GSPN from the GG is very variable, ranging from 0 to 7.6 mm (mean 3.8 mm) [11].

The petrous ICA can be directly exposed along the carotid canal in 20% of cases due to the absence of bone in the canal roof [6, 11], and to safely locate it, the GSPN needs to be searched for just below the posterior border of V3, halfway between foramen ovale (mean distance 7.3 mm) and the gasserian ganglion [6, 11]. The exposure of the GSPN is a crucial landmark: following the nerve posteriorly it is possible to locate the GG and the fallopian hiatus. It is also the best reference for the ICA, covering its horizontal C6 segment. In clinical cases, it is very useful to confirm the ICA with intraoperative micro-doppler.

Going-on with elevation of dura propria, it is possible to expose:

- the AE, that usually overlies the superior semicircular canal [11, 12];
- the third branch of trigeminal nerve (V3), from the foramen ovale to the gasserian ganglion;
- V2 and V1;
- the porous trigeminus.

We normally suggest that, to mobilize anteriorly the V2 and V3, and minimize their traction and the possible damages of their fibres, it is important to drill to widen the foramen rotundum and foramen ovale.

The next steps of MFA dissection are to identify the (1) "rhomboid fossa" and (2) position of the IAC (Fig. 1).

The "rhomboid fossa" is a rhomboid-shaped bony area of the middle fossa to be drilled away to remove the bone of petrous apex. Its borders and limits are:

- petrous ridge and superior petrosal sinus, from the porous trigeminus to the AE;
- AE (from the petrous ridge to the GG);
- GSPN (from the intersection with the GG and AE to V3 junction); and
- posterior border of V3 (from the intersection with the GSPN to the porous trigeminus).

Several rules have been proposed to locate the position of the IAC inside the rhomboid fossa [3, 4, 6, 8, 13]. The method suggested by Y. Cokkeser et al. [13] seems to be the safest and easiest to remember (also called "Sanna's method"). The authors evaluated and measured the medial and lateral ends of the IAC on 20 cadaveric temporal bones [13]. Measurements were obtained at three levels: (1) the width of IAC on the fundus, (2) the width of IAC on meatal level.

The mean width of the IAC on the porous is over 3-times larger than the mean width at the level of Bill's bar (between GG and AE). The width of the medial safe area around the IAC is over 7-times the width of the IAC at the lateral end. To obtain a quick and safe direct exposure of the IAC, and minimize the possible handling of the facial nerve and the inner ear structures, the Sanna's Group suggested that the drilling of the roof of IAC should start from the medial area (petrous ridge), continuing the unroofing in the lateral direction [13].

One the unroofing of IAC has been completed, one needs to drill the premeatal triangle (limited anteriorly by posterior border of V3) and the postmeatal triangle (limited posteriorly by the AE), exposing the posterior cavernous sinus (Fig. 2). The cancellous bone of the premeatal triangle must be drilled away until the posterior fossa dura is reached, and the inferior petrous sinus exposed, taking care to maintain the integrity of the cochlea and avoid damaging the ICA.

The cochlea is positioned at the corner between the GG, GSPN and IAC, about 4–5 mm ventral and anterior to the GG, and medial and posterior to the C6 segment of the ICA, at about 1 mm from the genu of intrapetrous horizontal and vertical segments of ICA [6]. The cochlea is covered by hard bone, very different from the cancellous bone of the premeatal triangle, and knowledge of the anatomical details of its position can be very helpful in avoiding damaging it and, making the patient deaf.

At this point, maximal bone removal is extended inferiorly, until the limit of the inferior petrosal sinus, and anteriorly (under the Gasserian ganglion), pointing the petrous apex and the clivus, following the course of ICA as far as the petrous apex (extended MFA) [6].

The dissection inside the cavernous sinus triangles and close to the superior orbital fissure allows



FIG. 1. Rhomboid fossa construct [6] **РИС. 1.** Анатомия ромбовидной ямки [6]

Note: AE – arcuate eminence, GSPN – greater superficial petrosal nerve, MMA – middle meningeal artery, V3 – third branch of trigeminal nerve. Примечание: AE (arcuate eminence) – дугообразное возвышение, GSPN (greater superficial petrosal nerve) – большой поверхностный каменистый нерв, MMA (middle meningeal artery) – средняя менингеальная артерия, V3 – третья ветвь тройничного нерва.



FIG. 2. Cadaveric injected specimen. Cancellous bone of rhomboid fossa drilled away until the petrous apex PИС. 2. Анатомический препарат с инъекцией сосудов цветным силиконом. Губчатая кость ромбовидной ямки высверлена до верхушки пирамиды височной кости

Note: C6 – sixth tract of internal carotid artery, IAC – Internal auditory canal, IPS – inferior petrosal sinus, GSPN– greater superficial petrosal nerve, SPS – superior petrosal sinus, V3 – third branch of trigeminal nerve.

Примечание: C6 – шестой сегмент внутренней сонной артерии, IAC (internal auditory canal) – внутренний слуховой канал, IPS (inferior petrosal sinus) – нижний каменистый синус, GSPN (greater superficial petrosal nerve) – большой поверхностный каменистый нерв, SPS (superior petrosal sinus) – верхний каменистый синус, V3 – третья ветвь тройничного нерва.

visualization of V1, 3rd and 4th cranial nerves and, close to the cavernous segment of the ICA in-between V1 and V2 branches of trigeminal nerve, the 6th cranial nerve.

Both in cadaver specimens and in clinical practice, it is possible to follow the 6th nerve which runs close to the inferior petrosal sinus, inside Dorello's canal, from the posterior petro-sphenoidal (Gruber's) ligament to the superior orbital fissure [2, 3, 5, 6, 9-11].

CADAVER HEAD STUDY AND TECHNICAL "TRICKS"

This anatomical study was performed in Skull Base Microdissection Laboratories during single dissections and skull-base courses in Florida and Las Vegas (USA), Arezzo and Roma (Italy), and Tyumen (Russia).

Dissections of 30 fixed human cadaver heads and 20 isolated temporal bones were performed to yield 80 sides studied. As described in a previously published article [8], in order to identify and expose all the anatomical structures contained in this anterior transpetrosal approach, two fans bordering each other at 90° can be drawn (Fig. 3) [8].

A simple trick to remember the different segments of the petrous and cavernous ICA, according to Fukushima's classification [6], is the following:

- C6 segment of the ICA lies under the GSPN,
- C5 segment under the 5th cranial nerve (V2–V3 and Gasserian ganglion), and
- C4–C3 segments under trochlear (4th) and the oculomotor (3rd) nerves, respectively (close to the superior orbital fissure).

The base of the posterior fan can is the GG, and the base of anterior fan the Gasserian ganglion.

Posterior fan: proceeding in posterior-anterior and medial-lateral directions, the "rays" of the fan are: 0. AE, 1. the line running along the IAC, 2. the cochlear line (an ideal line passing through the cochlea), and 3. the GSPN. The cochlea lies in a deeper plane than the IAC and GSPN, in front of the loop horizontal and vertical segments of ICA [6].

Anterior fan: proceeding in posterior-anterior and medial-lateral directions, the rays are: 0. the petrous ridge, 1. first (V1), 2. second (V2), and 3. third (V3), branches of the trigeminal nerve.

The two fans border the rhomboid fossa in the following way: (1) GSPN–V3 junction; (2) lateral edge of porous trigeminus; (3) intersection of petrous ridge and AE; and (4) intersection of GSPN and AE [3, 4, 6, 8–14].

In conclusion, the anterior transpetrosal approach (MFA) provides a solid adjunct for treating complex



FIG. 3. Extradural middle fossa approach. Proposal of a learning method: the "rule of two fans" [8] **РИС. 3.** Экстрадуральный доступ к средней черепной ямке. Метод обучения: «правило двух вееров» [8]

Note: AE – arcuate eminence, IAC – Internal auditory canal, SVN – superior vestibular nerve, VII – facial nerve, C – cochlea, cg – carotid genu (C6-C7), C6 – sixth tract of internal carotid artery, C5 – fifth tract of internal carotid artery, GSPN – greater petrosal superficial nerve, TTM – tensor tympany muscle, MMA – middle meningeal artery, V3 – third branch of trigeminal nerve, V2 – second branch of trigeminal nerve, V1 – first branch of trigeminal nerve.

Примечание: AE (arcuate eminence) – дугообразное возвышение, IAC (Internal auditory canal) – внутренний слуховой канал, SVN (superior vestibular nerve) – верхний преддверный корешок, VII – лицевой нерв, C – улитка, cg – колено сонной артерии (C6–C7), C6 – шестой сегмент внутренней сонной артерии, GSPN (greater petrosal superficial nerve) – большой поверхностный каменистый нерв, TTM (tensor tympany muscle) – мышца, напрягающая барабанную перепонку, MMA (middle meningeal artery) – средняя менингеальная артерия, V3 – третья ветвь тройничного нерва, V2 – вторая ветвь тройничного нерва.

skull-based meningiomas and tumours involving the middle fossa and the lateral skull base, and, although the anatomical landmarks of the lateral skull base are well known, our simple rules and tricks could be helpful for recognizing and exposing all vascular, nervous, osseous, and fibrous structures during the approach.

The cochlea, labyrinth, ICA, and 3rd, 4th, 5th, 6th, 7th, and 8th cranial nerves are all at risk during drilling and dissection [3, 6-14]. The practice and training of this technique on injected cadaver heads in the anatomical laboratories is mandatory before clinical application.

RESULTS

Results of the MFA are strictly related to the pathology treated, to its size, to the WHO tumour grade, and to the possibility of radical removal (around 80% of cases) [1, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 16].

The possible postoperative complications of this approach are [1, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 16]:

- mortality: very low in experienced hands (< 0,2%);
- severe brain swelling and temporal lobe injuries: rare;
- cerebrospinal fluid (CSF) leakage and wound complications in 4–19% of patients, including cases with pneumocephalus;

- intracranial subdural, extradural, or intracerebral haemorrhage in 0,4–2%;
- septic or aseptic meningitis: 1–7% of cases;
- deep venous thrombosis: 1–2% of cases;
- complete facial nerve and permanent deficit: 4–5%;
- hearing loss: 50% to 60% of cases with preoperative serviceable or socially useful hearing.
- facial numbness/hypesthesia: up to 2/3 of patients; facial pain: up to 80–90% of cases (both usually transient); permanent in <10% of cases;
- problems in jaw opening for reduced motor function of 5th cranial nerve: <3% of cases;
- diplopia (usually transient): up to 20% of cases, usually from transient palsy of abducens (6th) nerve.

Intraoperative management

After reviewing the magnetic resonance image (MRI) and computed tomography (CT) scan and other possible exams (e.g., angiography), the positioning is done, a 3-pin head-holder is placed, and operative planning with neuronavigational equipment is performed (Fig. 4).

We place facial nerve free run neuromonitoring, bilateral ABR, endotracheal tube electrodes to map and monitor activities of the 7th, 8th, 9th, 10th cranial nerves



FIG. 4. Surgical planning with MRI of a right middle fossa meningioma invading the apex of orbit and cavernous sinus. Designations: Blue mass: tumour; Yellow irregular line: optic nerve; Red lines: different segments of internal carotid artery P/IC. 4. Предоперационное планирование с помощью магнитно-резонансной томографии для хирургического лечения менингиомы правой средней черепной ямки, инвазирующей вершину орбиты и кавернозный синус. Обозначения: опухоль (синий), зрительный нерв (желтый), сегменты внутренней сонной артерии (красный)

intraoperatively. Moreover, SSEP and MEP are used for large tumours reaching the brain stem.

A 2-curved arms brain retractor system is fixed to the head holder. In patients with large tumours, a lumbar drainage is placed for possible multiple CSF-subtractions during surgery. Minimal shave, sterile scrub, and mark incision are performed.

After scalp and muscle incision and removal of bone flap, accurate haemostasis is performed with bipolar. Coagulation of MMA, about 1 cm after its exit from the foramen spinosum, is the first key point of this approach. The rest of the procedure, as described above, is mostly extradural. When we need to open the dura, we check with neuronavigation the position of tumours and cut meninges just close to it.

The removal of the tumour is performed with microsurgical technique, with dedicated dissectors, microscissors, microcurettes (ring and cup), Sonopet ultrasonic aspirator, and Hand-held laser fibre devices. Microdoppler probe is used to locate the position of big vessels, especially cavernous ICA. In some selected cases, a flexible endoscope can assist the microsurgical resection of "hidden" tumour residue. Frequent checks with a navigational probe are performed during surgery to respect the preoperative planning.

Accurate final haemostasis is always performed. The closure of dura mater, if opened during the procedure, is performed with interrupted 4-0 silk suture. All exposed air cells are sealed with bone wax mixed with antibiotics in powder.

The bone flap is fixed with miniplates and miniscrews, and the muscle and fascia sutured with Vicryl interrupted sutures. The skin is closed with 2-0 or 3-0 reabsorbable or silk sutures. A subcutaneous drain is leaved rarely and removed after 2–3 days.

Postoperative care

After surgery, the patient is monitored in the neurosurgical intensive care unit for a minimum 24 hours. Blood pressure is controlled to prevent intracranial haemorrhages, if too high, and possible cranial nerves ischemia, if too low. A Neurologic examination is performed when the patient has recovered from the general anaesthesia and repeated hourly for the first 24 hours to identify any neurologic complication. When placed in the operating room, the lumbar drain is either removed at the end of surgery or left clamped and removed after several days if there is no sign of CSF leak. High doses of steroids are administered for 48 hours, or extended up to 7 days, in cases of facial paralysis or signs of brain swelling. Prophylaxis of deep venous thrombosis is started the day after surgery. Droperidol or other similar medicines are used to treat possible nausea and vomiting.

After the second postoperative day, bladder catheter, arterial line, and electrocardiogram leads are removed, and the patient is transferred to a neurosurgical ward. Haemoglobin levels are verified every day in cases of significant intraoperative bleeding. When nausea has been resolved, a semi-liquid diet is started and usually well tolerated. A manual compression of both jugular veins (Queckenstedt test) is performed daily; if no CSF rhinorrhoea is present, the patient is allowed to sit up and then progressively encouraged to walk with assistance.

Before discharge, an MRI scan is always obtained to assess the radicality of surgery. The patient can be discharged if they can tolerate a regular diet, walk and have no CSF rhinorrhoea 4 or 5 days after the operation. They are instructed on wound care, daily temperature checks, activity, analgesia, and CSF leak prophylaxis. The patient is then seen at the outpatients' clinic 10 days after surgery to remove the sutures and final neurological examination.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Luciano Mastronardi: study design, study concept, data extraction, data analysis, manuscript writing. Luc De Waele: study design, study concept. Takanori Fukushima: critical review of the manuscript, study supervision, study design, study concept. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Al-Mefty O., Ayoubi S., Gaber E. Trigeminal schwannomas: removal of dumbbell-shaped tumours through the expanded Meckel cave and outcomes of cranial nerve function. J Neurosurg. 2002 Mar; 96(3): 453–463. https://doi.org/10.3171/ jns.2002.96.3.0453. PMID: 11883829.
- 2 Day J.D., Fukushima T., Giannotta S.L. Microanatomical study of the extradural middle fossa approach to the petroclival and posterior cavernous sinus region: description of the rhomboid construct. Neurosurgery. 1994 Jun; 34(6): 1009–1016; discussion 1016. https://doi.org/10.1227/00006123-199406000-00009. PMID: 8084385.
- 3 Day J.D., Fukushima T., Giannotta S.L. Innovations in surgical approach: lateral cranial base approaches. Clin Neurosurg. 1996; 43: 72–90. PMID: 9247796.
- 4 Day J.D., Fukushima T. The surgical management of trigeminal neuromas. Neurosurgery. 1998 Feb; 42(2): 233–240; discussion 240–241. https://doi.org/10.1097/00006123-199802000-00015. PMID: 9482173.
- 5 Inoue T., Rhoton A.L. Jr, Theele D., Barry M.E. Surgical approaches to the cavernous sinus: a microsurgical study. Neurosurgery.

Complication management

Possible complications could be [15, 16]: lifethreatening epidural hematoma, brain swelling, and pneumocephalus are very rare and must be immediately detected by CT scan. The patient must be treated medically and, if necessary, surgically and monitored in the neurosurgical intensive care unit for at least 24–48 hours.

Temporal lobe injuries with seizures, aphasia (if left-side approach), and other disturbances (auditory hallucinations, drowsiness) are very rare. They must be confirmed by CT scan and treated with antioedema and antiseizures medications.

CSF leak is observed in 10–15% of cases and must be treated with CSF lumbar drain and, in some cases, with revision surgery.

Severe infections (meningitis) are quite rare; diagnosis must be done by lumbar puncture and microbiological analysis of CSF. Prolonged culture-guided antibiotic therapy is always resolutive.

Possible wound complications include infection, bleeding, and CSF collection under tension, which are prevented by accurate haemostasis and the closure of anatomical planes and treated with daily medications.

Other complications such as cystitis, deep venous thrombosis, bronchopneumonia, cardiopulmonary and cerebrovascular problems are prevented, diagnosed and treated as usual.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лучано Мастронарди: дизайн исследования, концепция исследования, получение данных, анализ данных, написание рукописи. Люк де Ваэль: дизайн исследования, концепция исследования. Таканори Фукушима: критический обзор рукописи, руководство исследованием, дизайн исследования, концепция исследования. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы одобрили окончательный вариант публикации.

1990 Jun; 26(6): 903–932. https://doi.org/10.1097/00006123-199006000-00001. PMID: 2362670.

- 6 Sameshima T., Mastronardi L., Friedman A., Fukushima T. (eds) Middle fossa dissection for extended middle fossa and anterior petrosectomy approach. Fukushima's microanatomy and dissection of the temporal bone for surgery of acoustic neuroma, and petroclival meningioma, 2007, 2nd edn. AF Neurovideo, Raleigh. P. 51–83.
- 7 Samii M., Migliori M.M., Tatagiba M., Babu R. Surgical treatment of trigeminal schwannomas. J Neurosurg. 1995 May; 82(5): 711– 718. https://doi.org/10.3171/jns.1995.82.5.0711. PMID: 7714594.
- 8 Mastronardi L., Sameshima T., Ducati A., et al. Extradural middle fossa approach. Proposal of a learning method: the rule of two fans. Technical note. Skull Base. 2006 Aug; 16(3): 181–184. https://doi.org/: 10.1055/s-2006-939676. PMID: 17268592.
- 9 Day J.D., Kellogg J.X., Tschabitscher M., Fukushima T. Surface and superficial surgical anatomy of the posterolateral cranial base: significance for surgical planning and approach. Neurosurgery. 1996 Jun; 38(6): 1079–1083; discussion 1083-1084. PMID: 8727136.

- 10 Kawase T., van Loveren H., Keller J.T., Tew J.M. Meningeal architecture of the cavernous sinus: clinical and surgical implications. Neurosurgery. 1996 Sep; 39(3): 527–534; discussion 534–536. https://doi.org/10.1097/00006123-199609000-00019. PMID: 8875483.
- 11 Maina R., Ducati A., Lanzino G. The middle cranial fossa: morphometric study and surgical considerations. Skull Base. 2007 Nov; 17(6): 395–403. https://doi.org/10.1055/s-2007-991117. PMID: 18449332.
- 12 Kartush J.M., Kemink J.L., Graham M.D. The arcuate eminence. Topographic orientation in middle cranial fossa surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1985 Jan-Feb; 94 (1 Pt 1): 25–28. https://doi. org/10.1177/000348948509400106. PMID: 3970502.
- 13 Cokkeser Y., Aristegui M., Naguib M.B., et al. Identification of internal acoustic canal in the middle cranial fossa approach: a safe

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Luciano Mastronardi[™], MD, PhD, Division of Neurosurgery, Department of Surgical Specialties, San Filippo Neri Hospital / ASL Roma, Italy. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0105-5786*

Luc De Waele, MD, PhD, F.R.I.E.N.D.S. International Educational Group, Ghent, Belgium. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3216-1007*

Takanori Fukushima, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Carolina Neuroscience Institute, Raleigh, North Carolina, USA. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5586-9238* technique. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Jan; 124(1): 94– 98. https://doi.org/10.1067/mhn.2001.111712. PMID: 11228461.

- 14 El-Khouly H., Fernandez-Miranda J., Rhoton A.L. Jr. Blood supply of the facial nerve in the middle fossa: the petrosal artery. Neurosurgery. 2008 May; 62(5 Suppl 2): ONS 297– 303; discussion ONS 303–304. https://doi.org/10.1227/01. neu.0000326010.53821.a3. PMID: 18596507.
- 15 Scheich M., Ginzkey C., Ehrmann Müller D., et al. Complications of the middle cranial fossa approach for acoustic neuroma removal. J Int Adv Otol. 2017 Aug; 13(2): 186–190. https://doi. org/10.5152/iao.2017.3585. PMID: 28816690.
- 16 Angeli S. Middle fossa approach: indications, technique, and results. Otolaryngol Clin North Am. 2012 Apr; 45(2): 417– 438, ix. https://doi.org/10.1016/j.otc.2011.12.010. PMID: 22483825.

Лучано Мастронарди[⊠], доктор медицины, доктор философии, отделение нейрохирургии, департамент хирургических специальностей, госпиталь «Сан-Филиппо Нери»/ASL Рим, Италия.

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0105-5786

Люк де Ваэль, доктор медицины, доктор философии, Международная образовательная группа F.R.I.E.N.D.S., Гент, Бельгия.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3216-1007

Таканори Фукушима, доктор медицины, доктор философии, отделение нейрохирургии, Институт нейронаук штата Северная Каролина, г. Роли, США. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5586-9238*

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Оригинальная статья / Original article УДК 616.833-006.358-037 https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.29-38



Ретроспективное когортное исследование патоморфологических особенностей рецидивных шванном и нейрофибром

Д.А. Мурзаева^{1,}, Ю.М. Забродская^{2,3}, А.А. Долгушин², Л.Н. Доброгорская², А.Ю. Орлов²

 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия
 ² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, 191014, Россия
 ³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Аннотация

Рецидивы доброкачественных опухолей оболочек периферических нервов (ООПН) после тотальной резекции описаны у 2,6–11,0% пациентов. Значение гистологических особенностей рецидивирующих ООПН изучено недостаточно. **Цель исследования:** сравнить патоморфологические особенности рецидивирующих и не рецидивирующих доброкачественных ООПН (шванном и нейрофибром).

Материалы и методы. Ретроспективно оценен 101 пациент с доброкачественными ООПН со степенью анаплазии, соответствующей не более Grade I. Рецидив ООПН развился у 13 (12,9%) человек. В исследование включены пациенты, имевшие гистологический архив: в группу исследования (*n* = 7) вошли пациенты с одним и более рецидивом ООПН, в группу контроля – пациенты (*n* = 5), не имевшие рецидивов после оперативного вмешательства в течение 5 и более лет. Изучали основные клинические характеристики и проводили гистологическое исследование.

Результаты. По исходным характеристикам: тип опухоли (шваннома, нейрофиброма), распределение по полу, возрасту, локализации, клиническим симптомам различий между группами не выявлено. Количество рецидивов среди пациентов с нейрофибромами: 8 у 3 пациентов vs. 6 у 5 пациентов со шванномами. Во всех случаях рецидивных шванном и в одной нейрофиброме гистологический паттерн был преимущественно монофазным с ритмичными структурами по типу телец Верокаи с подчеркнутым рисунком и гиперхроматозом ядер, в отличие от группы контроля, представленной опухолями со смешанным типом строения с равномерным чередованием различных гистологических паттернов (*p* < 0,05). Пролиферация эндотелия и лимфоцитарная инфильтрация в строме и располагающаяся периваскулярно наблюдались чаще в группе с рецидивами (*p* < 0,05). Патоморфологические признаки анаплазии: клеточно-ядерный полиморфизм, гиперхромия ядер, пролиферация эндотелия, митозы, а также малые признаки анаплазии: солидизация, муаризация фасцикулярного рисунка опухоли и апоптозные тельца встречались с одинаковой частотой в обеих группах. При рецидивировании наблюдалась потеря капсулы, ее истончение, прерывистость, иногда инвазия в окружающие ткани.

Заключение. Среди рецидивирующих доброкачественных ООПН преимущественно встречаются опухоли с начальными признаками анаплазии: пролиферацией эндотелия, тенденцией к гиперцеллюлярности и гистологический паттерн с подчеркнутыми тельцами Верокаи.

Ключевые слова: опухоли периферической нервной системы; прогностические факторы; нейроонкология; нейрофиброматоз; малые признаки анаплазии Рубрики MeSH: НЕВРИНОМА – ДИАГНОСТИКА НЕВРИНОМА – ПАТОЛОГИЯ НЕЙРОФИБРОМА – ДИАГНОСТИКА НЕЙРОФИБРОМА – ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИКА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ПАТОЛОГИЯ РЕЦИДИВ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗ

Для цитирования: Мурзаева Д.А., Забродская Ю.М., Долгушин А.А., Доброгорская Л.Н., Орлов А.Ю. Ретроспективное когортное исследование патоморфологических особенностей рецидивных шванном и нейрофибром. Сеченовский вестник. 2021; 12(4): 29–38. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.29-38

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Мурзаева Джамиля Адильхановна – ординатор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия Тел.: +7 (929) 262-30-82 E-mail: dzhamilay22@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование. Исследование было выполнено в рамках государственного задания № 056-00109-21-01(34).

Поступила: 08.06.2021 Принята: 22.09.2021 Дата печати: 29.11.2021

Retrospective cohort study of morphological features of recurrent schwannomas and neurofibromas

Dzhamilya A. Murzaeva^{1,⊠}, Yulia M. Zabrodskaya^{2,3}, Artem A. Dolgushin², Lyubov N. Dobrogorskaya², Andrey Y. Orlov²

 ¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia
 ²Polenov Neurosurgical Institute, Branch of Almazov National Medical Research Centre 12, Mayakovskogo str., Saint-Petersburg, 191014, Russia
 ³Kirov Military Medical Academy
 6, Academic Lebedev str., Saint-Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Recurrences of benign peripheral nerves sheaths tumours (BPNST) after total resection were described in 2.6–11.0% of patients. The significance of the histological features of recurrent BPNST is still insufficiently studied.

Aim. To compare the pathomorphological features of recurrent and non-recurrent BPNST (schwannomas and neurofibromas). **Materials and methods.** A retrospective assessment was made of 101 patients with BPNST with a degree of anaplasia corresponding not more than Grade I. Recurrence of BPNST developed in 13 (12.9%) cases. The study included patients with histological archive: the study group (n = 7) included patients with one or more relapses of BPNST, the control group included patients (n = 5) without relapses after surgery for 5 or more years. The main clinical characteristics were studied and histological examination was performed.

Results. There were no differences between the groups in baseline characteristics (the type of tumour (schwannoma, neurofibroma), distribution by sex, age, localization, clinical symptoms). The relapse rate among patients with neurofibromas was 8 in 3 patients vs. 6 in 5 patients with schwannomas. In all cases of recurrent schwannomas and in one of neurofibroma, the histological pattern was predominantly monophasic with rhythmic structures like Verocay bodies with underlined pattern and nuclear hyperchromasia, in contrast to the control group, represented by tumours with a mixed type of structure with uniform alternation of various histological patterns (p < 0.05). Endothelial proliferation and lymphocytic infiltration in the stroma and perivascular area were more common in the relapse group (p < 0.05). Pathomorphological signs of anaplasia: cell-nuclear polymorphism, nuclear hyperchromasia, endothelial proliferation, mitosis, as well as minor signs of anaplasia: solidization, muirization of the fascicular pattern of a tumour and apoptotic bodies were found with the same frequency in both groups. With relapse, the capsule was lost, thinned, intermittent, and sometimes invaded the surrounding tissues.

Conclusion. Tumours with the initial signs of anaplasia, such as endothelial proliferation, tendency to hypercellularity, and histological pattern with prominent Verocay bodies dominate among recurrent BPNST.

Keywords: tumours of the peripheral nervous system; prognostic factors; neurooncology; neurofibromatosis; minor signs of anaplasia

MeSH terms:

NEURILEMMOMA – DIAGNOSIS NEURILEMMOMA – PATHOLOGY NEUROFIBROMA – DIAGNOSIS NEUROFIBROMA – PATHOLOGY PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASMS – DIAGNOSIS PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASMS – PATHOLOGY RECURRENCE HISTOLOGICAL TECHNIQUES PROGNOSIS

For citation: Murzaeva D.A., Zabrodskaya Yu.M., Dolgushin A.A., Dobrogorskaya L.N., Orlov A.Y. Retrospective cohort study of morphological features of recurrent schwannomas and neurofibromas. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(4): 29–38. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.29-38

••••••

CONTACT INFORMATION: Dzhamilya A. Murzaeva, Resident of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Address: 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia Tel.: +7 (929) 262-30-82 E-mail: dzhamilay22@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests. **Financial support.** The study was carried out within the framework of state assignment No. 056-00109-21-01 (34).

Received: 08.06.2021 **Accepted:** 22.09.2021 **Date of publication:** 29.11.2021

Список сокращений:

ООПН – опухоли оболочек периферических нервов

Шванномы – наиболее распространенные опухоли оболочек периферических нервов (ООПН) – составляют около 5% всех опухолей мягких тканей, ассоциированы с нейрофиброматозом 2-го типа и шванноматозом, характеризуются медленным ростом (0–3,9 мм в год), доброкачественным течением без тенденции к малигнизации и рецидивированию [1].

Нейрофибромы – вторые по частоте встречаемости доброкачественные опухоли мягких тканей (4–5%), ассоциированы с болезнью Реклингхаузена (нейрофиброматозом 1-го типа) и, в отличие от шванном, могут быть не инкапсулированы, также среди них выделяют атипичную форму с неизвестным биологическим потенциалом (Grade II).

Следует отметить отсутствие четких критериев градирования данных новообразований в рамках действующей классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2016 года [2]. В последние годы меняется отношение к степени злокачественности ООПН. Так, для меланотических шванном – опухолей, ранее считавшихся доброкачественными (Grade I), – появились исследования, продемонстрировавшие неблагоприятное клиническое течение, что обуславливает необходимость их отнесения к злокачественным меланотическим опухолям оболочек периферических нервов [3–5].

Для первичной диагностики ООПН используют методы нейровизуализации, однако достоверный дифференциальный диагноз возможен только при гистологической верификации опухоли [6–8].

Полное излечение шванном и нейрофибром достигается тотальной хирургической резекцией в виде интраневральной диссекции и энуклеации опухоли [9]. Несмотря на доброкачественность данных новообразований, в литературе описаны случаи рецидивов; так, после тотальной резекции рецидивы шванном развиваются у каждого 10-го пациента, а после субтотальной резекции – у каждого третьего. Выживаемость без прогрессирования после стереотаксической радиохирургии, по данным М. J. Huang, составляет 97% через 3 года, 95% через 5 лет и 90% через 10 лет [1].

Считается, что чаще рецидивируют многоузловые плексиформные опухоли, ассоциированные с семейными синдромами, трункальные (в средостении, забрюшинном пространстве, внутренних органах). Плексиформные нейрофибромы в 5% эволюционируют в злокачественную опухоль оболочек периферического нерва. Малигнизация не характерна для шванном, однако описаны редкие случаи их трансформации в злокачественную опухоль периферического нерва, в круглоклеточную мелкоклеточную опухоль и в ангиосаркому [10, 11].

На настоящий момент остается неясной роль гистологических паттернов и малых признаков анаплазии (наличия апоптозных телец, тенденции к солидизации) доброкачественных ООПН в качестве прогностических факторов риска их рецидивов.

Цель исследования: сравнить патоморфологические особенности рецидивирующих и не рецидивирующих доброкачественных ООПН (шванном и нейрофибром).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», СанктПетербург: выписка № 07122019 заседания № 12-19 от 09.12.2019 г.

Ретроспективно изучен операционный гистологический материал пациентов 18 лет и старше, страдавших шванномами или нейрофибромами со степенью анаплазии, соответствующей не более Grade I и получавших хирургическое лечение в объеме тотального микрохирургического удаления опухоли в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) в период с 1 января 2009 по 31 декабря 2019 года.

Критерии включения в группу исследования: один и более рецидив ООПН; наличие гистологического материала при первом удалении опухоли и минимум во время первого рецидива. В группу контроля включались пациенты с наличием гистологического материала при удалении опухоли и не имевшие рецидивов после оперативного вмешательства в течение 5 и более лет.

Для участия в исследовании был оценен 101 пациент, из которых рецидив развился у 13 (12,9%). У 6 из них отсутствовал гистологический архив. Таким образом, в группу исследования включены 7 пациентов (5 женщин и 2 мужчин в возрасте от 23 до 59 лет) с 13 рецидивами. Проанализирован гистологический материал от 13 оперативных вмешательств, находившийся в архиве РНХИ им. Поленова или предоставленный из других учреждений.



РИС. 1. Потоковая диаграмма включения пациентов в исследование. **FIG. 1.** Flowchart of patient inclusion in the study.

В группу контроля вошли 5 пациентов (4 женщины и 1 мужчина) в возрасте от 20 до 57 лет, гистологический материал которых был доступен для проведения исследования.

Операционный материал удаленных фрагментов тканей был фиксирован в 10% забуференном формалине, проведен по стандартной проводке по спиртам возрастающей концентрации, залит в парафин.

Изучали основные клинические характеристики и проводили гистологическое исследование. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, для оценки соединительнотканного компонента (фибропластика) проводилась окраска по Ван-Гизону, мукоидной дегенерации – альциановым синим. Гистологическая оценка включала в себя следующие признаки: тканевой рисунок опухоли (классический/неклассический гистотип, гистологические паттерны), признаки анаплазии (клеточно-ядерный полиморфизм, митозы, некроз, пролиферация эндотелия, гиперхромия ядер, отсутствие капсулы), малые признаки анаплазии (апоптозные тельца, солидизация), нарушения кровообращения (тромбоз, кровоизлияния), состояние стромы (фиброз, дезорганизация), выраженность лимфоцитарной инфильтрации, наличие дополнительных (окружающих опухоль) тканей.

Статистический анализ

Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75-й процентили). Качественные параметры представлены в виде абсолютных значений. Для сравнения количественных данных использовался критерий Манна – Уитни, качественных – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при p < 0.05. Статистическую обработку данных

проводили с помощью Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие характеристики пациентов

В соответствии с классификацией опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016 г.) выбранные для исследования доброкачественные рецидивные ООПН были представлены следующими гистотипами: в группе исследования – шванномой (n = 4) и нейрофибромой (n = 3), в группе контроля – шванномой (n = 2) и нейрофибромой (n = 3) (табл. 1, 2). Отношение женщины:мужчины для шванном составило 1:1, для нейрофибром – 6:0.

Опухоли демонстрировали билатеральное расположение без предпочтения к нервам сплетений верхних или нижних конечностей. Множественные нейрофибромы диагностированы в группе исследования у одной пациентки с болезнью Реклингхаузена.

Клинически новообразования манифестировали иррадиирующей болью, частично купируемой нестероидными противовоспалительными средствами, нарушением чувствительности кожи в проекции опухолевой локализации, парезом конечности.

Наибольшее количество рецидивов отмечалось среди пациентов с нейрофибромами: 8 рецидивов у 3 пациентов vs. 6 рецидивов у 5 пациентов со шванномами. У пациентки с болезнью Реклингхаузена (№ 6) зарегистрировано 4 рецидива: 1 в области плечевого сплетения и 3 в пояснично-крестцовом сплетении (табл. 2).

Время между дебютом и первым рецидивом составило 27,50 [9,75; 63,00] мес., у двух пациентов

Характеристика / Characteristic	Группа исследования / Study group (<i>n</i> = 7)	Группа контроля / Control group (<i>n</i> = 5)	Значение <i>р </i> <i>p</i> value
Мужчины / Male, <i>n</i>	2	1	n.s.
Женщины / Female, <i>n</i>	5	4	n.s.
Возраст, годы, медиана и ИКР / Age, years, median and IQR	44 [25; 53]	35 [22; 54]	n.s.
Шванномы / Schwannomas, <i>n</i>	4	2	n.s.
Нейрофибромы / Neurofibromas, n	3	3	n.s.
Локализация / Localization			
корешки шейного отдела спинного мозга / roots of the cervical spinal cord, n	2	1	n.s.
конский хвост / cauda equina, <i>n</i>	-	1	n.s.
плечевое сплетение / brachial plexus, n	1		n.s.
нервы нижней конечности / lower limb nerves, n	3	3	n.s.
Клинические симптомы / Clinical symptoms			
боль / pain, <i>n</i>	5	2	n.s.
снижение чувствительности/ decreased sensitivity, n	1	-	n.s.
парез / paresis (1–3 балла), <i>n</i>	1	3	n.s.
Нейрофиброматоз / Neurofibromatosis, n	1	-	n.s.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов группы исследования и группы контроля Table 1. Baseline characteristics of patients in the study and control groups

Примечание: ИКР – интерквартильный размах; n.s. – non significant (не значимо).

Note: IQR - Interquartile range; n.s. - non significant.

Таблица 2. Число рецидивов и время между дебютом и рецидивом, а также последующими рецидивами в группе исследования

Table 2. Relapse rate and time between onset and relapse, as well as subsequent relapses in the study group

N⁰		Число	Длительность, мес. / Duration, mo		
пациента / patient №	Опухоль / Tumor	рецидивов / Relapse rate	дебют \rightarrow рецидив 1 / onset \rightarrow relapse 1	рецидив 1 \rightarrow рецидив 2 / relapse 1 \rightarrow relapse 2	рецидив 2 \rightarrow рецидив 3 / relapse 2 \rightarrow relapse 3
1	Шваннома / Schwannoma	2	72	96	
2	Шваннома / Schwannoma	1	9		
3	Шваннома / Schwannoma	1	12		
4	Шваннома / Schwannoma	1	10		
5	Нейрофиброма / Neurofibroma	1	43		
6ª	Нейрофиброма / Neurofibroma	1	300		
6 ^b	Нейрофиброма / Neurofibroma	3	60	36	8
7	Нейрофиброма / Neurofibroma	3	9	4	7

Примечание: ^a – плечевое сплетение, ^b – нервы нижней конечности. Note: ^a – brachial plexus, ^b – lower limb nerves.

(6^b и 7) второй рецидив развивался в течение меньшего промежутка времени, чем первый.

Микроскопические особенности опухолей

В изученных шванномах с рецидивами отмечалась тенденция к превалированию неклассических гистотипов по сравнению с группой сравнения, которую составил только классический фенотип, среди нейрофибром группы были идентичны по гистотипам (табл. 3).

Во всех случаях рецидивных шванном и в одной нейрофиброме гистологический паттерн был преимущественно монофазным и представлен ритмичными структурами по типу телец Верокаи с подчеркнутым рисунком и гиперхроматозом ядер (рис. 2), в отличие от группы контроля, представленной опухолями со смешанным типом строения с равномерным чередованием различных гистологических паттернов (p < 0.05).

Такие классические патоморфологические признаки анаплазии, как клеточно-ядерный полиморфизм, гиперхромия ядер, пролиферация эндотелия, митозы, а также малые признаки анаплазии: солидизация, муаризация фасцикулярного рисунка опухоли и апоптозные тельца, встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Пролиферация эндотелия наблюдалась статистически значимо чаще в группе с рецидивами (p < 0,05). Гиперцеллюлярность отмечалась у 6 из 7 пациентов в группе исследования и у 1 из 5 в группе контроля (p = 0,072).

У одного пациента из группы исследования со шванномой изначально солидная опухоль во время





РИС. 2. Гистологические особенности рецидивных доброкачественных опухолей периферических нервов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×200.

А – выраженные тельца Верокаи (черная стрелка) и гиперхроматоз ядер (белая стрелка) в шванноме.

В – гемосидерин в шванноме (черная стрелка).

FIG. 2. Histological features of recurrent benign peripheral nerve tumours.

Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×200.

A - prominent Verocay bodies (black arrow) and nuclear hyperchromasia (white arrow) in schwannomas.

B – hemosiderin in schwannoma (black arrow).

Таблица 3. Сравнительная характеристика патоморфологических признаков опухолей в группе исследования и контроля во время дебюта заболевания

Table 3. Comparative characteristics of the pathomorphological signs of tumours in the study and control groups at the onset of the disease

Характеристика / Characteristic	Группа исследования / Study group (<i>n</i> = 7)	Группа контроля / Control group (<i>n</i> = 5)	Значение <i>р </i> <i>p</i> value
Не классический гистотип шванном / Non-classical schwannoma histotype, n	3 из 4	0 из 2	n.s.
Не классический гистотип нейрофибром / Non-classical neurofibroma histotype, n	1 из 3	1 из 3	n.s.
Гистологический паттерн: тельца Верокаи с подчеркнутым рисунком и гиперхроматозом ядер / Histological pattern: prominent Verocay bodies and nuclear hyperchromasia, <i>n</i>	5	-	< 0,05
Признаки анаплазии / Signs of anaplasia:			
выраженный клеточно-ядерный полиморфизм / prominent cellular nuclear polymorphism, <i>n</i>	6	2	n.s.
митозы / mitosis, <i>n</i>	1	-	n.s.
пролиферация эндотелия / endothelial proliferation, n	5	-	<0,05
гиперхромия ядер / nuclear hyperchromasia, n	5	1	n.s.
гиперцеллюлярность / hypercellularity, n	6	1	n.s.
отсутствие капсулы / lack of capsule, n	2	1	n.s.
Малые признаки анаплазии / Minor signs of anaplasia			
солидизация, муаризация фасцикулярного рисунка опухоли / solidization, muirization of fascicular pattern of a tumor, <i>n</i>	3	-	n.s.
апоптозные тельца / apoptosis, <i>n</i>	3	-	n.s.
Нарушения кровообращения / Circulatory disorders			
кровоизлияния (свежие) / hemorrhages (recent), n	7	3	n.s.
гемосидерин / hemosiderin, <i>n</i>	5	1	n.s.
Состояние стромы / state of stroma			
фибропластика / fibroplasty, <i>n</i>	7	5	n.s.
мукоидная дегенерация / mucoid degeneration, n	4	2	n.s.
лимфоцитарная инфильтрация (в строме / периваскулярно) / lymphocytic infiltration (in stroma / perivascular), <i>n</i>	7	1	<0,05
гиалиноз сосудов / vascular hyalinosis, n	7	4	n.s.
Дополнительные ткани (жир/мышцы) / Additional tissues (adipose / muscle), <i>n</i>	4	-	n.s.

Примечание: n.s. – non significant (не значимо). Note: n.s. – non significant.

третьего рецидива была представлена множественными узлами, что не исключает нарастания анаплазии новообразования.

Нарушение кровообращения в виде давних кровоизлияний (гемосидерин) встречалось с одинаковой частотой в обеих группах.

В образованиях из группы исследования, имеющих капсулу, при последующем рецидивировании наблюдалась потеря капсулы, ее истончение, прерывистость, иногда с инвазией в окружающие ткани; в 1 плексиформной шванноме в 1 случае нейрофибромы капсулы не было изначально, во время рецидива капсула отсутствовала у 5 пациентов (*p* < 0,05).

Изменения стромы опухоли в виде мукоидной дегенерации (отека), выявляющейся при окраске альциановым синим, и выраженная фибропластика стромы при окраске по Ван Гизону наблюдались примерно с одинаковой частотой в обеих группах. Лимфоцитарная инфильтрация в строме и располагающаяся периваскулярно выявлялась статистически значимо чаще в группе с рецидивами (*p* < 0,05).

В 4 наблюдениях из группы исследования обнаруживались дополнительные ткани в виде скелетных мышц и жира, которые попадали при удалении образований в связи с интимным прилеганием к опухоли. В 1 случае плексиформной нейрофибромы (без нейрофиброматоза) С7 плечевого сплетения гигантского размера (диаметром 12 см) отмечался крайне агрессивный характер роста: инвазия в позвоночную артерию с ее вторичным тромбозом, распространение в скелетные мышцы плеча и шеи, в позвоночный канал до твердой мозговой оболочки.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, частота рецидивов в когорте пациентов с доброкачественными ООПН составила 12,9%, что согласуется
с данными зарубежных исследований. Так, в работе группы ученых во главе с М.Ј. Huang [1] частота рецидивирования шванном после тотальной резекции составила 2,6–11,0%. По РФ подобные данные относительно доброкачественных ООПН ранее не предоставлялись.

Результаты нашего исследования показывают, что следует обращать внимание даже на одиночные признаки анаплазии в доброкачественных опухолях периферических нервов при оценке нарастания анаплазии рецидивирующих ООПН: пролиферацию эндотелия, а также на лимфоцитарную инфильтрацию, как периваскулярную, так и очаговую в строме опухоли, данные изменения ассоциированы с развитием рецидивов доброкачественных ООПН. Дополнительно обращает на себя внимание признак гиперцеллюлярности, имевший значение *p* близкое к принятому уровню значимости.

Более того, мы предлагаем обращать внимание на малые признаки анаплазии (тенденция к солидизации, муаризации фасцикулярного рисунка опухоли, апоптозные тельца), которые самостоятельно не имели статистически значимых отличий в группах с рецидивами и без таковых. Однако эти признаки могут настораживать патолога в поиске других признаков анаплазии и могут косвенно указывать на риск малигнизации. Подобные ассоциации описаны в литературе относительно эпителиальных опухолей (например, медуллярного рака щитовидной железы, плоскоклеточных карцином), атипичных менингиом; для шванном и нейрофибром на настоящий момент однозначных данных по этому вопросу нет [12, 13].

По классификации ВОЗ 2016 года классическими признаками анаплазии в злокачественных опухолях периферических нервов являются: наличие местных рецидивов, отсутствие перитуморозной капсулы, инвазия в окружающие ткани, рассеянные митотические фигуры и пролиферативная активность (более 10 митозов на 10 полей зрения или более 4 митозов на поле зрения при большом увеличении), наличие палисадных некрозов, гиперцеллюлярность, мономорфная цитология, цитологическая атипия (макронуклеолы, гиперхромазия) как проявления нарастания анаплазии новообразования и, соответственно, худший прогноз, особенно у пациентов с нейрофиброматозом, однако четких критериев градирования в классификации 2016 года нет и значение признаков анаплазии в доброкачественных опухолях не определено [14].

По литературным данным, паттерн с выраженными ритмичными структурами (Верокаи) не отражает ухудшение прогноза для пациента [15], однако при оценке рисунка опухоли в шванномах с рецидивами в наших наблюдениях были замечены фокусы с повышенным количеством телец Верокаи в сочетании с гиперхроматозом ядер. По нашим наблюдениям выраженность фибропластики и мукоидной дегенерации стромы опухоли в обеих группах была сопоставима, что отражает изменение микроокружения опухоли. Следует отметить, что необходимо дальнейшее более детальное исследование данных изменений и их значения при рецидивировании шванном и нейрофибром.

Если говорить о состоянии стромы опухоли, то следует вспомнить гипотезу "seed and soil" («семени и почвы») Джеймса Педжета, опубликованную в журнале Lancet в 1889 г. и затем дополненную Лейденом в теорию «преметастической ниши», сущность которой сводится к следующему: в эволюции опухоли важную роль играет опухолевое микроокружение, представленное внеклеточным матриксом, большим количеством гетерогенных неопухолевых клеток (макрофагов, фибробластов и др.), которые воспринимают выделяемые опухолевыми клетками цитокины, медиаторы и хемоаттрактанты и ремоделируют внеклеточный матрикс тканей, делая его более «жестким», чтобы опухолевые клетки прикрепляясь к каркасу, например коллагеновому/фиброзному, и эксцентрично распространялись, либо делая матрикс менее плотным/миксоматозным, подготавливая «почву» для будущей имплантации опухолевых клеток в еще не пораженные ткани, что необходимо как для местного распространения опухоли, так и для органоспецифического метастазирования при последующей малигнизации [16-21].

Традиционно к признакам малигнизации относят отсутствие соединительно-тканной капсулы, четко очерчивающей новообразование от окружающих здоровых тканей [14]. В наших наблюдениях в части шванном и нейрофибром отмечалась тенденция к истончению, прерывистости и участкам потери капсулы при рецидивировании, что может быть связано с биологической прогрессией опухоли и с более интимным прилеганием, а возможно, и частичной инвазией в окружающие ткани, что интраоперационно вынуждало нейрохирургов удалять фрагменты поперечнополосатых мышц и жира.

К ограничениям исследования следует отнести ретроспективный дизайн и небольшое число пациентов в группах. Из-за крайней редкости рецидивных ООПН представляется очень сложным проведение широкомасштабных исследований без создания единого регистра таких пациентов. Полученные в исследовании данные могут использоваться для планирования будущих исследований, в том числе с целью разработки персонализированного подхода к лечению и наблюдению, основанного на патоморфологических особенностях опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной когорте пациентов частота рецидивирования ООПН составила 12,9%. Биологический потенциал опухоли находит отражение в ее морфологических характеристиках. Так, среди рецидивирующих доброкачественных ООПН преимущественно встречаются опухоли с начальными признаками анаплазии:

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Мурзаева внесла основной вклад в разработку концепции статьи, дизайн исследования, проанализировала данные, написала текст. Ю.М. Забродская и А.Ю. Орлов внесли значительный вклад в разработку концепции статьи, дизайн исследования, провели критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания. А.А. Долгушин изучал и анализировал литературу, собирал и анализировал данные, осуществлял статистическую обработку. Л.Н. Доброгорская участвовала в сборе данных и подготовила материалы для публикации. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 *Huang M.J., Kano H., Mousavi S.H., et al.* Stereotactic radiosurgery for recurrent vestibular schwannoma after previous resection. J Neurosurg. 2017; May; 126(5): 1506–1513. https://doi.org/10.3171/2016.5.JNS1645. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27471891.
- 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 Neuropathol. 2016 Jun; 131(6): 803–820. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
- 3 Cheng X., Liu J., Le J., et al. Invasive intramedullary melanotic schwannoma: case report and review of the literature. Eur Spine J. 2018 Jul; 27(Suppl 3): 303–308. https://doi.org/10.1007/s00586-017-5207-3. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28695275.
- 4 *Meyer A.* Review and update in the diagnosis of peripheral nerve sheath tumors. Curr Opin Neurol. 2020 Oct; 33(5): 575– 586. https://doi.org/10.1097/WCO.00000000000857. PMID: 32833749.
- 5 Meyer A., Billings S.D. What's new in nerve sheath tumors. Virchows Arch. 2020 Jan; 476(1): 65–80. https://doi.org/10.1007/ s00428-019-02671-0. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31707590.
- 6 Garner H.W., Wilke B.K., Fritchie K., Bestic J.M. Epithelioid schwannoma: imaging findings on radiographs, MRI, and ultrasound. Skeletal Radiol. 2019 Nov; 48(11): 1815–1820. https://doi.org/10.1007/s00256-019-03199-9. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30903261.
- Ahlawat S., Blakeley J.O., Rodriguez F.J., Fayad L.M. Imaging biomarkers for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. Neurology. 2019 Sep 10; 93(11): e1076–e1084. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008092. Epub 2019 Aug 8. Erratum in: Neurology. 2020 Mar 17; 94(11): 504. PMID: 31395668.
- 8 Perry A., Graffeo C.S., Carlstrom L.P., et al. Is there a need for a 6-month postradiosurgery magnetic resonance imaging in the treatment of vestibular schwannoma? Neurosurgery. 2020 Feb 1; 86(2): 250–256. https://doi.org/10.1093/neuros/nyz052. PMID: 30980077.
- 9 Kalamarides M., Bernat I., Peyre M. Extracapsular dissection in peripheral nerve schwannoma surgery using bright light and fluorescein sodium visualization: case series. Acta Neurochir (Wien). 2019 Dec; 161(12): 2447–2452. https://doi.org/10.1007/ s00701-019-04071-4. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31679103.

пролиферацией эндотелия, тенденцией к гиперцеллюлярности и гистологический паттерн с подчеркнутыми тельцами Верокаи. Во время рецидива отмечается тенденция к истончению, прерывности и потере капсулы.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dzhamilya A. Murzaeva made a major contribution to the concept and design of the article, analyzed the data, wrote the text. Yulia M. Zabrodskaya and Andrey Y. Orlov made a significant contribution to the concept and design of the article, made critical revisions of the manuscript for important intellectual content. Artem A. Dolgushin studied and analyzed the literature, participated in the acquisition and interpretation of data, provided statistical analysis. Lyubov N. Dobrogorskaya participated in the acquisition of data and prepared materials for publication. All authors approved the final version of the publication.

- 10 Mahajan V., Rao S., Gupta P., et al. Angiosarcoma developing in a vagal schwannoma: A rare case report. Head Neck Pathol. 2015 Sep; 9(3): 405–411. https://doi.org/10.1007/s12105-014-0577-x. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25371276.
- Brown R.W., Tornos C., Evans H.L. Angiosarcoma arising from malignant schwannoma in a patient with neurofibromatosis. Cancer. 1992 Sep 1; 70(5): 1141–1144. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920901)70:5 < 1141::aid-cncr2820700519>3.0.co;2-q. PMID: 1515988.
- 12 Fuchs T.L., Nassour A.J., Glover A., et al. A proposed grading scheme for medullary thyroid carcinoma based on proliferative activity (ki-67 and mitotic count) and coagulative necrosis. Am J Surg Pathol. 2020 Oct; 44(10): 1419–1428. https://doi. org/10.1097/PAS.00000000001505. PMID: 32452872.
- 13 Nambiar S., Hegde V. Apoptosis in oral epithelial dysplastic lesions and oral squamous cell carcinoma: A prognostic marker. Indian J Pathol Microbiol. 2016 Jul-Sep; 59(3): 284–286. https:// doi.org/10.4103/0377-4929.188126. PMID: 27510661.
- 14 Prueter J., Norvell D., Backous D. Ki-67 index as a predictor of vestibular schwannoma regrowth or recurrence. J Laryngol Otol. 2019 Mar; 133(3): 205–207. https://doi.org/10.1017/ S0022215119000549. PMID: 30983565.
- 15 Zelger B.G., Steiner H., Kutzner H., et al. Verocay body prominent cutaneous schwannoma. Am J Dermatopathol. 1997 Jun; 19(3): 242–249. https://doi.org/10.1097/00000372-199706000-00007. PMID: 9185909.
- 16 Akhtar M., Haider A., Rashid S., Al-Nabet A.D.M.H. Paget's "seed and soil" theory of cancer metastasis: An idea whose time has come. Adv Anat Pathol. 2019; Jan; 26(1): 69–74. https://doi. org/10.1097/PAP.0000000000219. PMID: 30339548.
- 17 Amelot A., Terrier L.M., Mazeron J.J, et al. Timeline metastatic progression: in the wake of the "seed and soil" theory. Med Oncol. 2017 Oct 6; 34(11): 185. https://doi.org/10.1007/s12032-017-1045-8. PMID: 28986775.
- 18 Eble J.A., Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. Clin Exp Metastasis. 2019 Jun; 36(3): 171–198. https://doi.org/10.1007/s10585-019-09966-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30972526.
- 19 Ishii G., Ochiai A., Neri S. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment. Adv Drug Deliv Rev. 2016 Apr 1; 99(Pt B): 186–196. https://doi. org/10.1016/j.addr.2015.07.007. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26278673.

20 Kuzet S.E., Gaggioli C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil. Cell Tissue Res. 2016 Sep; 365(3): 607–619. https://doi.org/10.1007/s00441-016-2467-x. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27474009.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мурзаева Джамиля Адильхановна[⊠], ординатор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2801-4485*

Забродская Юлия Михайловна, д-р. мед. наук, профессор, руководитель НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; старший преподаватель кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6206-2133

Долгушин Артем Андреевич, аспирант РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8974-1953

Доброгорская Любовь Николаевна, лаборант РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0679-197X*

Орлов Андрей Юрьевич, д-р. мед. наук, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6597-3733* 21 Liu Q., Zhang H., Jiang X., et al. Factors involved in cancer metastasis: a better understanding to "seed and soil" hypothesis. Mol Cancer. 2017 Dec 2; 16(1): 176. https://doi.org/10.1186/ s12943-017-0742-4. PMID: 29197379.

Dzhamilya A. Murzaeva[⊠], Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2801-4485*

Yulia M. Zabrodskaya, Professor, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Neurosurgical Institute, Branch of Almazov National Medical Research Centre; Senior Lecturer, Department of Pathology, Kirov Military Medical Academy. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6206-2133*

Artem A. Dolgushin, postgraduate, Polenov Neurosurgical Institute, Branch of Almazov National Medical Research Centre.

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8974-1953

Lyubov N. Dobrogorskaya, laboratory assistant, Polenov Neurosurgical Institute, Branch of Almazov National Medical Research Centre.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0679-197X

Andrey Yu. Orlov, Dr of Sci. (Medicine), neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Institute, Branch of Almazov National Medical Research Centre. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6597-3733*

[™] Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Оригинальная статья / Original article УДК 616.853-092 https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.39-50



Исследование цитокинового профиля в периферической крови и головном мозге у пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией

Д.А. Ситовская^{1,2,∞}, А.В. Литовченко³, Е.Д. Бажанова^{3,4,5}, Е.Н. Скитева¹, Ю.М. Забродская^{1,4,6}

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, 191014, Россия ² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России

ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

³ ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН»

пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, 194223, Россия

⁴ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России» vn. Бехтерева, д. 1, Санкт-Петербург, 192019, Россия

ул. Бехтерева, 6. 1, Санкт-Петербург, 192019, 10ссия ⁵ ΦГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»

ул. Татишева, д. 20а, Астрахань, 414000, Россия

⁶ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

ул. Академика Лебедева, д. б, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Аннотация

Цель исследования. Изучить у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) маркеры дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) – содержание VEGF в эндотелиоцитах капилляров мозга, TNF-α в ткани мозга и цитокиновый профиль в сыворотке крови.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов с ФРЭ, которым проведена передняя темпоральная блок-резекция. Исследованы гистологические образцы головного мозга для оценки содержания VEGF и TNF-α; определена концентрация цитокинов в сыворотке крови.

Результаты. В группе ФРЭ денситометрическая плотность клеток, экспрессирующих VEGF и содержание TNF-α в эпилептическом очаге, была выше, чем в контрольных группах (p < 0,001; p < 0,05). По сравнению с контролем в сыворотке крови пациентов с ФРЭ концентрация IL-2 (0,98 ± 0,28 против 2,80 ± 0,71 пг/мл; p < 0,001), IL-8 (14,04 ± 1,46 против 26,13 ± 3,80 пг/мл; p < 0,001) и EGF (43,72 ± 5,63 против 83,62 ± 24,06 пг/мл; p < 0,05) была статистически значимо ниже, а содержание TNF-α (33,09 ± 1,23 против 24,85 ± 1,32 пг/мл, p < 0,05), IL-4 (43,73 ± 2,57 против 32,37 ± 5,80 пг/мл; p < 0,05), IL-5 (43,73 ± 2,57 против 32,37 ± 5,80 пг/мл; p < 0,05), IL-7 (16,65 ± 3,07 против 8,13 ± 1,67 пг/мл; p < 0,05), GRO (growth-regulated protein) (3054,0 ± 200,8 против 1367,0 ± 187,3 пг/мл; p < 0,001), VEGF (316,10 ± 55,28 против 95,22 ± 15,78 пг/мл; p < 0,01) статистически значимо выше. Существенных различий по концентрации IL-1 β , IL-1RA, IL-10 и IFN- γ между группами ФРЭ и контролем не установлено.

Заключение. Исходя из изученного цитокинового профиля можно заключить, что у пациентов с ФРЭ отсутствует системное воспаление. Установленная гиперэкспрессия VEGF в головном мозге и увеличение концентрации его в крови в сочетании со снижением концентраций EGF в сыворотке крови и повышением GRO, а также провоспалительных факторов свидетельствует о повреждении ГЭБ. Высокое содержание TNF-а непосредственно в эпилептическом очаге свидетельствует о нейровоспалении, и в условиях дисфункции ГЭБ можно обнаружить повышенную концентрацию TNF-а в крови пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия; гематоэнцефалический барьер; VEGF; цитокины; нейровоспаление; плотные контакты Рубрики MeSH:

ЭПИЛЕПСИИ ФОКАЛЬНЫЕ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА – КРОВЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЯ

Для цитирования: Ситовская Д.А., Литовченко А.В., Бажанова Е.Д., Скитева Е.Н., Забродская Ю.М. Исследование цитокинового профиля в периферической крови и головном мозге у пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией. Сеченовский вестник. 2021; 12(4): 39–50. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.39-50

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ситовская Дарья Александровна, врач-патологоанатом, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала НМИЦ им. В.А. Алмазова; ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». Адрес: ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, 191014, Россия Tel.: +7 (981) 761-31-97 E-mail: daliya_16@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование цитокинов выполнено в рамках гранта РФФИ № 20-015-00127 и на оборудовании ЦКП ИЭФБ РАН. Иммуногистохимическое исследование проводилось в рамках Госзадания №121031000359-3 «Разработка новых подходов в диагностике медиобазальной фармакорезистентной эпилепсии на основе гистопротеомики эпилептических очагов».

Поступила: 31.05.2021 Принята: 06.09.2021 Дата печати: 29.11.2021

Cytokine profile in the peripheral blood and the brain in patients with focal drug-resistant epilepsy

 Daria A. Sitovskaia^{1,2,∞}, Anastasia V. Litovchenko³, Elena D. Bazhanova³, Ekaterina N. Skiteva¹, Yulia M. Zabrodskaia^{1,4,6}
 ¹ Polenov Neurosurgical Institute – Branch of Almazov National Medical Research Centre 12, Mayakovskogo str., Saint-Petersburg, 191014, Russia
 ² Saint Petersburg State Pediatric Medical University 2, Litovskaya str., Saint-Petersburg, 194100, Russia
 ³ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences 44, Toreza av., Saint-Petersburg, 194223, Russia
 ⁴ Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency 1, Bechtereva str., Saint-Petersburg, 192019, Russia
 ⁵ Astrakhan state university 20a, Tatischeva str., Astrakhan, 414000, Russia
 ⁶ S.M. Kirov Military Medical Academy 6, Academician Lebedev str., Saint-Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Aim. To study markers of blood-brain barrier dysfunction (BBB) in patients with pharmacoresistant epilepsy (PhRE) – the amount of VEGF in endotheliocytes of brain capillaries, TNF- α in brain tissue and cytokine profile in blood serum.

Materials and methods. The study included 30 patients with PhRE who underwent anterior temporal bloc resection. Histological samples of the brain were examined to assess the amount of VEGF and TNF- α ; the concentration of cytokines in the blood serum was determined.

Results. In the PhRE group, the densitometric density of cells expressing VEGF and the amount of TNF- α in the epileptogenic focus were higher than in the control groups (p < 0.001; p < 0.05). Compared with the control, the serum concentrations of IL-2 (0.98 ± 0.28 pg/ml vs. 2.80 ± 0.71 pg/ml; p < 0.001), IL-8 (14.04 ± 1.46 pg/ml vs. 26.13 ± 3.80 pg/ml; p < 0.001) and EGF (43.72 ± 5.63 pg/ml vs. 83.62 ± 24.06 pg/ml; p < 0.05) were statistically significantly lower in the PhRE group, and the amount of TNF- α (33.09 ± 1.23 pg/ml vs. 24.85 ± 1.32 pg/ml, p < 0.05), IL-4 (43.73 ± 2.57 pg/ml vs. 32.37 ± 5.80 pg/ml; p < 0.05), IL-5 (43.73 ± 2.57 pg/ml vs. 32.37 ± 5.80 pg/ml; p < 0.05), IL-7 (16.65 ± 3.07 pg/ml vs. 8.13 ± 1.67 pg/ml;

p < 0.05), GRO (growth-regulated protein) (3054.0 ± 200.8 pg/ml vs. 1367.0 ± 187.3 pg/ml; p < 0.001), VEGF (316.10 ± 55.28 pg/ml vs. 95.22 ± 15.78 pg/ml; p < 0.01) are statistically significantly higher. There were no significant differences in the concentration of IL-1 β , IL-1RA, IL-10 and IFN- γ between the PhRE group and the control.

Conclusion. Based on the studied cytokine profile, there is no systemic inflammation in patients with PhRE. The established overexpression of VEGF in the brain and an increase in its concentration in the blood, combined with a decrease in serum EGF concentrations and an increase in GRO, as well as pro-inflammatory factors, indicates damage to the BBB. A high amount of TNF- α in the epileptic focus indicates neuroinflammation, and an increased concentration of this marker can be found in the blood of patients with BBB dysfunction.

Keywords: epilepsy; blood-brain barrier; VEGF; cytokines; neuroinflammation; tight junctions

MeSH terms:

EPILEPSIES, PARTIAL – PHYSIOPATHOLOGY DRUG RESISTANCE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION – PHYSIOPATHOLOGY VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS – BLOOD BLOOD-BRAIN BARRIER – PHYSIOPATHOLOGY IMMUNOHISTOCHEMISTRY

For citation: Sitovskaia D.A., Litovchenko A.V., Bazhanova E.D., Skiteva E.N., Zabrodskaia Y.M. Cytokine profile in the peripheral blood and the brain in patients with focal drug-resistant epilepsy. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(4): 39–50. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.39-50

CONTACT INFORMATION:

Daria A. Sitovskaia, pathologist, researcher, Research Laboratory of Nervous System Pathomorphology, Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National Medical Research Centre; Assistant Professor, Department of Pathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University. Address: 12, Mayakovskogo str., Saint-Petersburg, 191014, Russia

Tel.: +7 (981) 761-31-97

E-mail: daliya_16@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study of citokines was carried out within the framework of the RFBR grant N_{2} 20-015-00127 and on the equipment of the CCU of the IEFB RAS. Immunohistochemical study was performed within the framework State task No. 121031000359-3 "Development of new approaches in the diagnosis of mediobasal pharmacoresistant epilepsy based on histoproteomics of epileptic foci".

Received: 31.05.2021 **Accepted:** 06.09.2021 **Date of publication:** 29.11.2021

Список сокращений:	
VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста	oncogene, белок регулировки роста
эндотелия сосудов	TNF-α – tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опу-
IFN-ү – interferon gamma, интерферон гамма	холи альфа
IL – interleukin, интерлейкин	ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
EGF – epidermal growth factor, эпидермальный фактор	ИГХ – иммуногистохимическое исследование
роста	ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия
GRO – growth-regulated protein / growth-regulated	ЦНС – центральная нервная система

Эпилепсия является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире. Доля пациентов с эпилепсией составляет 1% от общего числа всех заболеваний [1]. Несмотря на успехи фармакологии, у более чем 30% пациентов заболевание прогрессирует до формирования лекарственно-устойчивой эпилепсии и нуждается в хирургическом лечении [2]. Развитие резистентности к противоэпилептическим средствам может быть связано с нарушениями проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

ГЭБ изменяется при многих патологиях центральной нервной системы (ЦНС), и эти изменения включают активацию молекул адгезии в просвете сосудов, повышенную адгезию и трансмиграцию лейкоцитов, повышенную проницаемость плотных контактов и экстравазацию белков плазмы [3]. Ранее в экспериментальных и клинических работах было установлено, что в очагах длительно протекающей эпилепсии увеличивается проницаемость ГЭБ, а искусственно вызванная дисфункция ГЭБ приводит к появлению эпилептических очагов в ранее здоровом мозге [4, 5].

На проницаемость ГЭБ значимое влияние оказывают медиаторы воспаления и цитокины [6]. Так, фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A – vascular endothelial growth factor A, далее VEGF) является промотором неоваскуляризации и его увеличение приводит к повышению проницаемости сосудов и нарушению целостности ГЭБ из-за дестабилизации плотных контактов [7, 8], мобилизации воспалительных клеток к месту повреждения, поддержанию местного воспалительного процесса и индукции синтеза проангиогенных факторов эндотелиальными клетками [8, 9]. VEGF секретируется эндотелиальными и другими клетками в ответ на кислородное голодание. Показано, что в неокортексе пациентов с фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсией (ФРЭ) увеличивается концентрация белков VEGF-A, VEGF-B и VEGF-C, их специфических рецепторов VEGFR-2 и VEGFR-3, корецепторов киназы NRP-1 и NRP-2 (neuropilin-1 and -2, нейропилин-1 и -2), а также киназы PI3 (phosphoinositide 3-kinases, фосфоинозитид-3-киназы) и Akt (alpha serine/threonine-protein kinase, альфа серин/треонин протеинкиназа) [10]. Это подчеркивает потенциальную роль системы VEGF в патогенезе ФРЭ.

Установлено, что уровень интерлейкина-1 альфа (IL-1α, interleukin 1 alpha) – провоспалительного цитокина – у пациентов с эпилепсией выше, чем в контрольной группе (без эпилепсии) [11], независимо от наличия склероза гиппокампа [12]. Повышенная экспрессия IL-1β обнаружена у пациентов с височной эпилепсией по сравнению с контрольной группой аутопсии [13], наиболее высокий уровень экспрессии отмечен у пациентов со склерозом гиппокампа [14].

В отличие от данных, обнаруженных в ткани мозга, уровень IL-1 β в сыворотке пациентов с височной эпилепсией не был повышен по сравнению со здоровым контролем [15]. Вместе с этим сообщалось о снижении соотношения антагониста рецептора интерлейкина-1 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA) IL-1RA/IL-1 β после приступа, что приводит к усилению влияния IL-1 β и может указывать на провоспалительное состояние в головном мозге [16]. Противосудорожный эффект IL-1RA показан на пилокарпиновой мышиной модели и у лиц с тяжелыми формами эпилепсии [17].

Другими медиаторами воспаления, которые могут нарушать работу плотных контактов, являются интерферон гамма (interferon gamma, IFN- γ) и IL-17A, цитокины, продуцируемые T-хелперами (T-helper) Th17 и Th1, а также другими субпопуляциями лейкоцитов. IFN-ү и IL-17А вовлечены в патогенез заболеваний ЦНС, включая рассеянный склероз, эпилепсию и инсульт [18]. Кроме того, показано, что IFN-ү, IL-17А или зонулин могут быстро увеличивать проницаемость ГЭБ *in vitro*, модифицируя плотные контакты и лежащий в основе актиновый цитоскелет [19].

Было показано, что фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF-а) увеличивает среднюю частоту АМРА-зависимых (alphaamino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole, α-амино-3гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов в нейронах гиппокампа и снижает GABAA-опосредованную (у-aminobutyric acid type А, у-аминомасляная кислота А рецептор) тормозную силу синапсов. Эти эффекты, вероятно, опосредованы способностью TNF-α активировать рекрутирование рецепторов АМРА, лишенных субъединицы GluR2, на мембранах нейронов, и таким образом, в молекулярной конформации, которая способствует притоку Са2⁺ в нейроны и индуцирует эндоцитоз рецепторов GABAA [20, 21]. Эти быстрые посттрансляционные эффекты воспалительных цитокинов представляют собой новые пути, с помощью которых воспалительные молекулы, продуцируемые в пораженной ткани, могут влиять на нейротрансмиссию и способствовать повышенной возбудимости и связанной с ней неврологической симптоматике.

При ФРЭ нарушение структуры плотных контактов и, как следствие, дисфункция ГЭБ могут быть обусловлены медиаторами воспаления. Прямое воздействие на эндотелий сосудов головного мозга провоспалительных цитокинов рассматривается как одна из причин судорог, не поддающихся контролю противоэпилептическими препаратами [22].

Цель исследования: изучить у пациентов с ФРЭ маркеры дисфункции ГЭБ: содержание VEGF в эндотелиоцитах капилляров мозга, TNF-α в ткани мозга и цитокиновый профиль в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено этическим Комитетом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова – филиала НМИЦ им. В.А. Алмазова Санкт-Петербурга (протокол № 0305-2016 от 16.05.2016) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Предоперационное обследование и хирургическое лечение пациентов проводилось в соответствии с Клиническими рекомендации Ассоциации нейрохирургов России 2015 г.¹

Все пациенты, поступившие на хирургическое лечение с 03.09.2018 по 06.04.2020 с диагнозом по МКБ-10 «G40.2 Височно-долевая фокальная

¹ https://www.ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy.pdf

эпилепсия структурной этиологии с частыми полиморфными приступами, фармакорезистентное течение» (n = 74), проспективно оценены по критериям включения, невключения и исключения.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- эпилептиформная активность преимущественно в височной доле головного мозга;
- установленная фармакорезистентность заболевания (приступы сохраняются после применения двух одобренных базовых для данной формы эпилепсии антиэпилептических препаратов в максимально переносимых дозах в виде последовательной монотерапии или в комбинации);
- отсутствие первичного патологического субстрата;
- подтверждение диагноза с помощью инвазивного электроэнцефалографического мониторинга;
- подписанное информированное согласие на взятие, транспортировку, хранение и исследование биологических материалов.

Инвазивный электроэнцефалографический мониторинг проводился с использованием комплекса Меdtronic NIM-Eclipse[™] Е4 System (Medtronic plc., США) с фильтром верхних частот 70 Гц при постоянной времени 0,1 с. Электрокортикография регистрировалась восьмиконтактным стрип-электродом, установленным на коре височной доли головного мозга.

Критерии невключения:

- наличие опухолей, сосудистых мальформаций или инфекционных заболеваний головного мозга;
- ишемические заболевания головного мозга;
- аутоиммунные заболевания головного мозга;
- эпилепсия с поражением других отделов головного мозга (лобной, теменной доли);
- острые инфекционные, хронические воспалительные заболевания.

Критерий исключения:

 недостаточное количество гистологического материала для проведения исследований.

Исходно на критерии включения/невключения/ исключения оценены 74 пациента. У 6 пациентов обнаружены опухоли, у 3 – сосудистые мальформации, у 3 – инфекционные заболевания головного мозга;



РИС. 1. Потоковая диаграмма включения пациентов в исследование **FIG. 1.** Flowchart of patient inclusion in the study

у 2 – ишемические, у 1 – аутоиммунные заболевания; еще у 22 диагностирована эпилепсия с поражением других отделов головного мозга (лобной, теменной доли) (рис. 1).

Критериям включения соответствовали 37 пациентов. Всем им проведена передняя темпоральная блок-резекция. Во время операции взяты биоптаты коры и белого вещества височной доли головного мозга для оценки содержания VEGF и TNF-а. У 7 количество биоматериала оказалось недостаточным для этих исследований (исключенные пациенты).

В анализ включены 30 пациентов (группа ФРЭ): 17 мужчин и 13 женщин, медиана возраста 27,5 года [25; 32], 14 с левосторонним, 16 – с правосторонним поражением.

Фиксацию биоптата осуществляли в забуференном нейтральном формалине 10% HISTOSAFE[®] («БиоВитрум», Россия), затем изготавливались парафиновые срезы по общепринятой методике толщиной 3–5 мкм.

Все исследования биоптатов и сыворотки крови проводились на базе Лаборатории сравнительной биохимии и клеточных функций Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук.

Исследование гистологических образцов головного мозга

Морфометрический анализ содержания VEGF в эндотелиоцитах капилляров мозга проводили с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ) по стандартной методике с демаскировкой белков в цитратном буфере при нагревании до 95 °C с использованием антител к VEGF (DAKO, Дания). Для визуализации использовали систему Streptavidin-Peroxidase Polymer, Ultrasensitive и хромоген DAB (Sigma-Aldrich, CША), срезы докрашивали гематоксилином Джилла, заключали в синтетическую заливочную среду Bio Mount HM (Bio-Optica, Италия). Оценка результата реакции проводилась путем подсчета денситометрической плотности окрашенных клеток относительно фоновых областей в 10 полях зрения в программе PhotoM 1.21².

В качестве группы сравнения (Контроль 1) использовался аутопсийный материал от 10 пациентов, умерших от соматических заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда, поликистоз почек с развитием терминальной почечной недостаточности, язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением, мезентериальный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии, и не имевших в анамнезе неврологических расстройств. Посмертная задержка до вскрытия составляла не более 12 часов.

Материал, не вошедший в ИГХ-исследование, был заморожен и передан для проведения

³ https://imagej.nih.gov/ij/

иммуноблоттинга. Из замороженных образцов при низких температурах отбирался фрагмент массой от 0,03 до 0,05 г, который смешивался с лизатным буфером в соотношении 1:10 и с ингибиторами протеаз – Protease Inhibitor Cocktail (Sigma-Aldrich, США) и фосфатаз - PhosSTOP (Sigma-Aldrich, США), добавленными в лизатный буфер непосредственно во время приготовления проб. После этого образцы центрифугировали 15 минут при температуре 4 °С с относительным центробежным ускорением 12 000 g. По окончании центрифугирования отбирали полученный супернатант, смешивали с буферным раствором Лэммли и инкубировали в течение 5 минут при 95 °С. Полученные образцы изучали методом иммуноблоттинга по стандартной методике, определяли уровень белков: TNF-а (1:1000) (Abcam, США) и тубулина (tubulin) 1:1000 (CellSignalling, США). Для получения количественных данных использовалась программа ImageJ³, с помощью которой рассчитывалось отношение TNF-α/tubulin. Данный параметр наиболее корректно отображает реальное содержание искомого белка в образце, так как мы делаем поправку на содержание тубулина, одного из белков «домашнего хозяйства», используемых для контроля общего содержания белка.

В группу сравнения (Контроль 2) включены 6 пациентов 28 [30,8; 26,8] лет без эпилепсии, прооперированные в отдаленном периоде (6–12 мес.) после черепно-мозговой травмы. Образцы коры и белого вещества височной и лобной долей головного мозга получены во время плановых реконструктивных вмешательств, таких как иссечение спаек в зоне глиомезодермального рубца.

Исследование цитокинов в сыворотке крови

Образцы сыворотки крови для исследования цитокинов брались до операции, в утренние часы, натощак, на фоне отсутствия приступов. Исследование проведено у 20 пациентов, у 10 регистрировались частые припадки и бессудорожный период не был зафиксирован. Мультиплексный анализ содержания цитокинов и хемокинов проводился на аппарате Luminex MagPix (Merck Millipore, CIIIA) с использованием панели Milliplex MAP Human Cytokine/ Chemokine 35-Plex Panel. Из 35 параметров панели в анализ включены: EGF (epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста), GRO (growth-regulated protein, белок регулировки роста), IFN-γ, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, VEGF.

Методика исследования проведена по всем стандартам и протоколу, рекомендуемому производителем. Кровь для исследования забирали в пробирки с активатором свертывания, оставляли при комнатной температуре, позволяя крови свернуться, после чего центрифугировали 20 минут при скорости

² http://www.t_lambda.chat.ru/download.html

2700 об./мин. Сыворотку отделяли, аликвотировали в эппендорфах, замораживали и хранили при –20 °С.

Концентрацию IL-1β, IL-8, IL-10 и TNF-α определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 с помощью наборов производителя Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Великобритания. Согласно прилагаемым инструкциям чувствительность метода для IL-1β составляет 1,5 пг/мл, IL-8 – 5 пг/мл, IL-10 – 1 пг/мл, TNF-α – 1,7 пг/мл.

В группу сравнения (Контроль 3) включены 12 добровольцев, медиана возраста 28 [27; 30,8] лет, подписавших информированное добровольное согласие. Критериями исключения являлись: неврологические заболевания, острые или хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, перенесенная за последний месяц острая респираторная вирусная инфекция, аутоиммунные заболевания или иммунодефицитные состояния, беременность. Биологический материал забирался натощак в утренние часы.

Статистический анализ

Тест на нормальность для всех изученных параметров проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, не соответствующие – в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75 процентили). Сравнение количественных данных проводилось с помощью



непарного критерия Стьюдента, критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ Морфометрический анализ содержания VEGF в эндотелиоцитах капилляров мозга

У всех пациентов в группе ФРЭ наблюдалась резко выраженная экспрессия VEGF, локализованного преимущественно в цитоплазме эндотелиоцитов, умеренно выраженный периваскулярный отек и утолщение стенки капилляров (рис. 2). Денситометрическая плотность клеток, экспрессирующих VEGF, в группе ФРЭ составила 0,41 ± 0,01 против 0,19 ± 0,02 в группе Контроль 1 (p < 0,001).

Содержание TNF-α в эпилептогенном очаге

Во всех изученных образцах пациентов с $\Phi P \exists$ выявлено повышенное содержание TNF- α в коре и белом веществе эпилептогенного очага, в коре и в прилежащем белом веществе височной доли головного мозга (рис. 3).

Содержание цитокинов в сыворотке

В исследуемых образцах сыворотки крови содержание провоспалительного IL-1β и его естественного антагониста IL-1RA существенно не отличалось от их содержания в группе Контроль 3 (табл.). В группе ФРЭ концентрация IL-2, IL-8 и EGF



РИС. 2. Морфологические изменения в белом веществе головного мозга

Окраска VEGF антителами, докрашивание гематоксилином, увеличение ×400.

А – умеренно расширенное периваскулярное пространство (толстая стрелка), ярко выраженная положительная реакция на ИГХ-окрашивание VEGF (тонкие стрелки) у женщины 31 года с ФРЭ;

В – отсутствие положительной реакции на окрашивание VEGF у мужчины 39 лет с язвенной болезнью желудка из группы Контроль 1.

FIG. 2. Morphological changes in the white matter of the brain

VEGF antibody staining, hematoxylin counterstaining, magnification ×400.

A – moderately expanded perivascular space (thick arrow), a pronounced positive reaction to IHC staining of VEGF (thin arrows) in a 31-year-old woman with PhRE;

B - no positive reaction to VEGF staining in 39-year-old man with a gastric ulcer from the Control group 1.

Примечание: VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов; ИГХ – иммуногистохимическое исследование; ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия.

Note: VEGF - vascular endothelial growth factor; IHC - immunohistochemistry; PhRE - pharmacoresistant epilepsy.



РИС. 3. Относительное содержание TNF-α в сером и белом веществе эпилептогенного очага височной доли A – содержание в сером и белом веществе;

В – иммуноблоты.

FIG. 3. Relative content of TNF- α in the gray and white matter of the epileptogenic focus of the temporal lobe

A – contents in the gray and white matter;

B-immunoblots.

Примечание: ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия. Note: PhRE – pharmacoresistant epilepsy.

была статистически значимо меньше, чем в группе Контроль 3. При этом содержание TNF-α, IL-4, IL-5, IL-7, GRO, а также VEGF было статистически значимо выше в группе ФРЭ. Содержание противовоспалительных цитокинов IL-10 и IFN-γ значимо не отличалось между группами.

обсуждение

У наших пациентов из группы ФРЭ была выявлена высокая концентрация VEGF в сыворотке крови, что в дальнейшем может помочь в разработке диагностических тестов по предупреждению развития терапевтической резистентности. Также этот показатель может служить в клинике одним из маркеров нарушения проницаемости ГЭБ [23]. На фоне выявленного нами высокого содержания циркулирующего белка VEGF в плазме крови, индуцирующего эндотелиальную гиперпроницаемость прямым действием на эндотелиальные клетки, высокая экспрессия рецепторов VEGF непосредственно эндотелиоцитами капилляров в головном мозге свидетельствует о том, что эти клетки не получают достаточного количества кислорода в ответ на кислородное голодание [24].

Таблица. Уровень цитокинов и хемокинов в сыворотке крови пациентов с фармакорезистентной эпилепсией по сравнению с группой контроля 3

Table. The level of cytokines and chemokines in the serum of patients with pharmacoresistant epilepsy in comparison with the control group 3

Цитокины (пг/мл) / Cytokines, pg/mL	Группа ФРЭ / PhRE group	Контроль 3 / Control 3	Значение <i>p p</i> value
IL-1β	1,26 ± 0,33	1,32 ± 0,41	n.s.
IL-1RA	32,99 ± 4,15	$32,36 \pm 6,49$	n.s.
IL-2	0,98 ± 0,28	2,80 ± 0,71	< 0,001
IL-4	43,73 ± 2,57	32,37 ± 5,80	< 0,05
IL-5	43,73 ± 2,57	$32,37 \pm 5,80$	< 0,05
IL-7	16,65 ± 3,07	8,13 ± 1,67	< 0,05
IL-8	14,04 ± 1,46	26,13 ± 3,80	< 0,001
IL-10	5,61 ± 0,89	4,31 ± 1,15	n.s.
TNF-α	33,09 ± 1,23	24,85 ± 1,32	< 0,05
VEGF	316,10 ± 55,28	95,22 ± 15,78	< 0,01
GRO	3054,0 ± 200,8	1367,0 ± 187,3	< 0,001
EGF	43,72 ± 5,63	83,62 ± 24,06	< 0,05
IFN-γ	13,45 ± 2,05	14,17 ± 2,20	n.s.

Примечание: ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия; n.s. – not significant, не значимо.

Note: PhRE – pharmacoresistant epilepsy; n.s. – not significant.

VEGF является потенциальным митогеном для эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов. Известно, что транскрипция его матричной РНК индуцируется такими цитокинами, как PDGF (platelet-derived growth factor), EGF, TNF- α , TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1, трансформирующий фактор роста бета 1), IL-1β [25]. В норме VEGF содержится в тканях в незначительном количестве, его экспрессия оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, является мощным ангиогенным белком и принимает участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях [26]. Экспрессированный VEGF также способствует мобилизации воспалительных клеток в место повреждения, поддерживая местный воспалительный процесс [9]. Из полученных нами результатов видно, что повышенные уровни белка VEGF обнаруживаются в микрососудах головного мозга при ФРЭ и, скорее всего, могут влиять на основные структурные компоненты плотных контактов. Этот факт в совокупности с выявленным проникновением в кровоток провоспалительных белков, вероятно, свидетельствует о повреждении ГЭБ.

Повышенная концентрация VEGF может служить в клинике одним из маркеров нарушения проницаемости ГЭБ [23]. На фоне выявленного нами высокого содержания циркулирующего белка VEGF в плазме крови, индуцирующего эндотелиальную гиперпроницаемость прямым действием на эндотелиальные клетки, высокая экспрессия рецепторов VEGF непосредственно эндотелиоцитами капилляров в головном мозге свидетельствует о том, что эти клетки не получают достаточного количества кислорода в ответ на кислородное голодание [24].

Хемокин GRO имеет структурное и функциональное сходство с IL-8 и участвует как в воспалении, так и в процессах регулировки роста. По имеющимся литературным данным концентрация GRO может повышаться также при онкологических заболеваниях, в частности при раке яичника или при эссенциальной тромбоцитемии, где повышение провоспалительных цитокинов отражает состояние опухолевого микроокружения и является предиктором неблагоприятного исхода [27, 28]. В контексте эпилепсии данный хемокин изучен недостаточно [29]. В нашем исследовании уровень GRO был статистически значимо выше в группе ФРЭ, что отражает активность воспалительного процесса при наличии эпилепсии и может использоваться в качестве маркера повреждения ГЭБ.

Известно, что под действием цитокинов может нарушаться целостность ГЭБ, а также активироваться и поддерживаться нейровоспаление [30]. Воспаление может быть вовлечено как в возникновение эпилепсии, так и в формирование фармакорезистентности. Нами было установлено, что в исследуемых образцах плазмы крови содержание провоспалительного IL-1β и его естественного антагониста антиконвульсанта IL-1RA существенно не отличалось от содержания их в группе пациентов без эпилепсии, что свидетельствует об отсутствии системного воспаления у пациентов с ФРЭ. Однако в исследовании I.F. Uludag и соавт. установлено снижение IL-1RA/IL-1β [16]. Различия между данными нашего исследования и исследований других авторов могут быть обусловлены временем забора крови: в нашем исследовании забор крови производился в период отсутствия припадков, в исследовании I.F. Uludag и соавт. [16] – после приступа.

Нами зарегистрировано снижение уровня IL-2, важнейшего иммунорегуляторного цитокина, который экспрессируется как клетками иммунной системы, так и клетками головного мозга. Известно, что IL-2 способствует регенерации нейронов после их повреждения, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроглиоцитов, его недостаточность в крови пациентов с ФРЭ может быть одним из факторов снижения биодоступности терапевтических препаратов, зависящей от функции ГЭБ [22].

При отсутствии в исследуемой группе с ФРЭ сопутствующих острых инфекционных или хронических заболеваний причиной повышения содержания в крови провоспалительных цитокинов может быть повреждение ГЭБ. Свойства ГЭБ регулируются астроцитами, секретирующими хемокины, такие как EGF, TGF-β и VEGF, которые действуют на эндотелиальные клетки, чтобы либо способствовать образованию плотных контактов, либо регулировать проницаемость ГЭБ [24, 31]. VEGF индуцирует эндотелиальную гиперпроницаемость прямым действием на эндотелиальные клетки. Наблюдаемое у наших пациентов с ФРЭ меньшее содержание по сравнению с контролем EGF, отвечающего за рост и деление эндотелиальных клеток, в совокупности с существенно более высоким уровнем VEGF может свидетельствовать о нарушении проницаемости ГЭБ.

Циркуляция в кровотоке таких цитокинов, как TNF-α, IL-1, IL-8, говорит обычно об острой фазе ответа организма на воспаление, которое очень тонко регулируется цитокинами, проявляющими как провоспалительные свойства (IFN-γ), так и действующими как отрицательные регуляторы, ингибируя воспаление (IL-10) [6]. Наши результаты демонстрируют нормальный уровень противовоспалительного IL-10, при этом отмечается повышенное содержание TNF-α и сниженное IL-2 по сравнению с контролем.

Выявленное нами увеличение уровня IL-4, ответственного в организме за уравновешивание возникающего нейровоспаления, может говорить об ответе на появление TNF-α в крови и замедлении синтеза цитокинов первичного ответа. Сниженное содержание стимулятора аниогенеза IL-8 в сыворотке может косвенно указывать на его функциональный дефицит [6], развившийся вследствие хронизации эпилептического процесса.

Обнаруженное нами у пациентов с ФРЭ увеличение в системной циркуляции содержания провоспалительных TNF-α, IL-7 с компенсаторным увеличением концентрации противовоспалительного IL-4, вероятно, отражает реакцию клеток врожденного иммунитета и эндотелия, ассоциированную с повреждением тканей головного мозга [12].

Повышенное содержание TNF- α , одного из основных регуляторов нейровоспаления, в биоптатах коры и белого вещества эпилептогенного очага височных долей по сравнению с пациентами без эпилепсии может свидетельствовать как об активации иммунных клеток в мозге больных ФРЭ, так и о проникновении этого цитокина через ГЭБ. Присутствие TNF- α непосредственно в нервной ткани может говорить об имеющемся нейровоспалении, а попадание этого цитокина в кровоток может быть одним из свидетельств нарушения проницаемости ГЭБ.

Повреждение эндотелия может зависеть от выявленного нами сниженного уровня IL-8. Его снижение может способствовать повышению адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, уже активированным провоспалительными цитокинами, выделяемыми клетками мозга. Таким образом, повышенное образование провоспалительных цитокинов в нервной ткани способствует локальному повышению проницаемости ГЭБ.

Сниженные концентрации EGF относительно контроля говорят о нарушении стимуляции роста и дальнейшего деления эндотелиальных клеток. На фоне выявленного нами высокого содержания циркулирующего белка VEGF в плазме крови, индуцирующего эндотелиальную гиперпроницаемость

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Ситовская, А.В. Литовченко, Е.Н. Скитева разработали концепцию и дизайн исследования, осуществляли сбор и обработку материала, статистическую обработку данных и написали черновик рукописи. Е.Д. Бажанова и Ю.М. Забродская принимали участие в сборе и обработке материала, редактировании текста. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sheng J., Liu S., Qin H., et al. Drug-Resistant epilepsy and surgery. Curr Neuropharmacol. 2018; 16(1): 17–28. https:// doi.org/10.2174/1570159X15666170504123316. PMID: 28474565.
- Sone D. Making the Invisible Visible: Advanced Neuroimaging Techniques in Focal Epilepsy. Front Neurosci. 2021 Jul 27; 15: 699176. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.699176. PMID: 34385902.
- 3 Abbott N.J., Friedman A. Overview and introduction: the bloodbrain barrier in health and disease. Epilepsia. 2012 Nov; 53 Suppl 6(0 6): 1–6. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03696.x. PMID: 23134489.

прямым действием на эндотелиальные клетки, высокая экспрессия рецепторов VEGF эндотелиоцитами непосредственно в микрососудах головного мозга свидетельствует о том, что эти клетки не получают достаточного количества кислорода. Некоторые авторы описали, что проницаемость ГЭБ является одним из факторов, определяющих биодоступность терапевтических препаратов и устойчивость к различным антиэпилептическим препаратам, которые актуальны для пациентов с лекарственной устойчивостью [32].

К ограничениям исследования следует отнести использование аутопсийного гистологического материала в группе контроля с максимальным временем холодовой ишемии до 12 часов.

Дальнейшие исследования в этой области могут служить предпосылкой выявления новой терапевтической мишени в лечении пациентов с ФРЭ, в частности препаратов, нивелирующих эффекты VEGF, нормализующих баланс про- и противовоспалительных цитокинов, а также проницаемость ГЭБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из изученного цитокинового профиля можно заключить, что у пациентов с ФРЭ отсутствует системное воспаление. Установленная гиперэкспрессия VEGF в головном мозге и увеличение концентрации его в крови в сочетании со снижением в сыворотке крови концентрации EGF и повышением GRO, а также провоспалительных факторов свидетельствует о повреждении ГЭБ. Высокое содержание TNF- α непосредственно в эпилептическом очаге свидетельствует о нейровоспалении, и в условиях дисфункции ГЭБ можно обнаружить повышенную концентрацию TNF- α в крови пациентов.

AUTHOR CONTRIBUTION

Research concept and design, collection and processing of material, statistical data processing, text writing – Daria A. Sitovskaia, Anastasia V. Litovchenko, Ekaterina N. Skiteva. Collection and processing of material, text editing – Elena D. Bazhanova, Yulia M. Zabrodskaia. All authors approved the final version of the publication.

- 4 Friedman A., Heinemann U. Role of blood-brain barrier dysfunction in epileptogenesis. In: Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M.A., Olsen R.W., Delgado-Escueta A.V., editors. Jasper's Basic Mechanisms of the epilepsies. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 22787606.
- 5 Baruah J., Vasudevan A., Köhling R. Vascular Integrity and Signaling Determining Brain Development, Network Excitability, and Epileptogenesis. Front Physiol. 2020 Jan 22;10:1583. https:// doi.org/10.3389/fphys.2019.01583. PMID: 32038280.
- 6 Commins S.P., Borish L., Steinke J.W. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. J Allergy Clin

Immunol. 2010 Feb; 125(2 Suppl2): S53–72. https://doi.org/10.1016/j. jaci.2009.07.008. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19932918.

- 7 Geiseler S.J., Morland C. The Janus face of VEGF in stroke. Int J Mol Sci. 2018 May 4; 19(5): 1362. https://doi.org/10.3390/ ijms19051362. PMID: 29734653.
- 8 Sweeney M.D., Zhao Z., Montagne A., et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. Physiol Rev. 2019 Jan 1; 99(1): 21–78. https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017. PMID: 30280653.
- 9 Ureña-Guerrero M.E., Castañeda-Cabral J.L., Rivera-Cervantes MC, et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of EPO and VEGF: perspectives for new therapeutic approaches to neurological diseases. Curr Pharm Des. 2020; 26(12): 1263–1276. https://doi.org/10.2174/1381612826666200114104342. PMID: 31942853.
- 10 Castañeda-Cabral J.L., Beas-Zárate C., Rocha-Arrieta L.L., et al. Increased protein expression of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and their receptors in the temporal neocortex of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy patients. J Neuroimmunol. 2019 Mar 15; 328: 68–72. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.12.007. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30597392.
- 11 Kan A.A., de Jager W., de Wit M., et al. Protein expression profiling of inflammatory mediators in human temporal lobe epilepsy reveals co-activation of multiple chemokines and cytokines. J Neuroinflammation. 2012 Aug 30; 9: 207. https://doi. org/10.1186/1742-2094-9-207. PMID: 22935090.
- Aalbers M.W., Rijkers K., Majoie H.J., et al. The influence of neuropathology on brain inflammation in human and experimental temporal lobe epilepsy. J Neuroimmunol. 2014 Jun 15; 271(1–2): 36–42. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.03.016. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24746448.
- 13 Fiala M., Avagyan H., Merino J.J., et al. Chemotactic and mitogenic stimuli of neuronal apoptosis in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy. Pathophysiology. 2013 Feb; 20(1): 59–69. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.02.003. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22444245.
- 14 Omran A., Peng J., Zhang C., et al. Interleukin-1β and microRNA-146a in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2012 Jul; 53(7): 1215–1224. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03540.x. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22708826.
- 15 Nowak M., Bauer S., Haag A., et al. Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. Brain Behav Immun. 2011 Mar; 25(3): 423–428. https://doi. org/10.1016/j.bbi.2010.10.022. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20977934.
- 16 Uludag I.F., Bilgin S., Zorlu Y., et al. Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. Seizure. 2013 Jul; 22(6): 457–461. https://doi. org/10.1016/j.seizure.2013.03.004. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566695.
- Curia G., Longo D., Biagini G., et al. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. J Neurosci Methods. 2008 Jul 30; 172(2): 143–157. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.019. Epub 2008 Apr 26. PMID: 18550176.
- 18 Gao F., Gao Y., Zhang S.J., et al. Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy. Acta Neurol Scand. 2017 Jun; 135(6): 663–669. https://doi.org/10.1111/ane.12665. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27593211.
- 19 Rahman M.T., Ghosh C., Hossain M., et al. IFN-γ, IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: relevance for neuroinflammatory diseases. Biochem Biophys Res Commun.

2018 Dec 9; 507(1-4): 274-279. https://doi.org/10.1016/j. bbrc.2018.11.021. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30449598.

- 20 Beattie E.C., Stellwagen D., Morishita W., et al. Control of synaptic strength by glial TNFalpha. Science. 2002 Mar 22; 295(5563): 2282–2285. https://doi.org/10.1126/science.1067859. PMID: 11910117.
- 21 Stellwagen D., Beattie E.C., Seo J.Y., Malenka R.C. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. J Neurosci. 2005 Mar 23; 25(12): 3219–3228. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005. Erratum in: J Neurosci. 2005 Jun 1; 25(22): 1 p following 5454. PMID: 15788779.
- 22 Bazhanova E.D., Kozlov A.A., Litovchenko A.V. Mechanisms of drug resistance in the pathogenesis of epilepsy: role of neuroinflammation. A literature review. Brain Sci. 2021 May 19; 11(5): 663. https://doi.org/10.3390/brainsci11050663. PMID: 34069567.
- 23 Matkar P.N., Ariyagunarajah R., Leong-Poi H., Singh K.K. Friends turned foes: angiogenic growth factors beyond angiogenesis. Biomolecules. 2017 Oct 2; 7(4): 74. https://doi.org/10.3390/ biom7040074. PMID: 28974056.
- 24 Sladojevic N., Stamatovic S.M., Johnson A.M., et al. Claudin-1dependent destabilization of the blood-brain barrier in chronic stroke. J Neurosci. 2019 Jan 23; 39(4): 743–757. https://doi. org/10.1523/JNEUROSCI.1432-18.2018. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30504279.
- 25 Zhu H., Zhang Y., Zhong Y., et al. Inflammation-mediated angiogenesis in ischemic stroke. Front Cell Neurosci. 2021 Apr 21; 15: 652647. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.652647. PMID: 33967696.
- 26 Mühleder S., Fernández-Chacón M., Garcia-Gonzalez I., Benedito R. Endothelial sprouting, proliferation, or senescence: tipping the balance from physiology to pathology. Cell Mol Life Sci. 2021 Feb; 78(4): 1329–1354. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03664-y. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33078209.
- 27 Son D.S., Parl A.K., Rice V.M., Khabele D. Keratinocyte chemoattractant (KC)/human growth-regulated oncogene (GRO) chemokines and pro-inflammatory chemokine networks in mouse and human ovarian epithelial cancer cells. Cancer Biol Ther. 2007 Aug; 6(8): 1302–1312. https://doi.org/10.4161/cbt.6.8.4506. Epub 2007 May 26. PMID: 17712227.
- 28 Øbro N.F., Grinfeld J., Belmonte M., et al. Longitudinal cytokine profiling identifies GRO-α and EGF as potential biomarkers of disease progression in essential thrombocythemia. Hemasphere. 2020 May 21; 4(3): e371. https://doi.org/10.1097/HS9.00000000000371. PMID: 32647796.
- 29 Nii T., Yumoto H., Hirota K., Miyake Y. Anti-inflammatory effects of olanexidine gluconate on oral epithelial cells. BMC Oral Health. 2019 Nov 8; 19(1): 239. https://doi.org/10.1186/s12903-019-0932-0. PMID: 31703580.
- 30 Griffith J.W., Sokol C.L., Luster A.D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. Annu Rev Immunol. 2014; 32: 659–702. https://doi.org/10.1146/ annurev-immunol-032713-120145. PMID: 24655300.
- 31 Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E., et al. Structure and function of the blood-brain barrier. Neurobiol Dis. 2010 Jan; 37(1): 13–25. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030. Epub 2009 Aug 5. PMID: 19664713.
- 32 Pérez-Pérez D., Frías-Soria C.L., Rocha L. Drug-resistant epilepsy: From multiple hypotheses to an integral explanation using preclinical resources. Epilepsy Behav. 2021 Aug; 121(Pt B): 106430. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.031. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31378558.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ситовская Дарья Александровна[™], врач-патологоанатом, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9721-3827*

Литовченко Анастасия Владимировна – аспирант лаборатории сравнительной биохимии и клеточных функций ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН». *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7810-0832*

Бажанова Елена Давыдовна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сравнительной биохимии и клеточных функций ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН»; заведующая лабораторией морфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова ФМБА России»; старший научный сотрудник кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет». *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9763-504X*

Скитева Екатерина Николаевна – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7008-6389

Забродская Юлия Михайловна – д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии нервной системы ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова ФМБА России»; доцент кафедры патологической анатомии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6206-2133

Daria A. Sitovskaia[⊠], pathologist, researcher, Research Laboratory of Nervous System Pathomorphology, Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National Medical Research Centre; Assistant Professor, Department of Pathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9721-3827*

Anastasia V. Litovchenko –post-graduate student, Laboratory of Comparative Biochemistry and Cellular Functions, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7810-0832

Elena D. Bazhanova – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Comparative Biochemistry and Cellular Functions, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory of Morphology and Electron Microscopy, Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency; Senior Researcher, Department of Biochemistry, Astrakhan State University. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9763-504X*

Ekaterina N. Skiteva – junior researcher, Research Laboratory of Nervous System Pathomorphology, Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National Medical Research Centre.

ORCID:https://orcid.org/0000-0001-7008-6389

Yulia M. Zabrodskaia – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Nervous System Pathomorphology, Polenov Neurosurgical Institute – branch of Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Laboratory of Morphology and Electron Microscopy, Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor, Department of Pathology, S.M. Kirov Military Medical Academy. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6206-2133*

[™] Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

How i do it / Как я это делаю https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.51-63



How I do it: microsurgical clipping of carotid-ophthalmic aneurysms through minipterional approach with extradural resection of the anterior clinoid process

Albert A. Sufianov^{1,2}, Egor S. Markin¹, Ivan S. Sheliagin^{1,2,⊠}, Rinat A. Sufianov^{2,3}

¹Federal Centre of Neurosurgery, Tyumen 5, 4th km Chervishevskogo tract, Tyumen, 625032, Russia ²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia ³Burdenko Neurosurgical Institute 16, 4th Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russia

Abstract

Background. In modern neurosurgery, preference is given to less invasive procedures. A classic example is switching from standard surgical approaches to keyhole approaches, in particular transition from pterional to minipterional approach. In turn, addition of extradural resection of the anterior clinoid process to the minipterional approach significantly expands the range of its indications.

Method. The paper analyses the stages and main features of microsurgical clipping of carotid-ophthalmic aneurysms through the minipterional approach with extradural anterior clinoidectomy in patients operated in the Federal Centre of Neurosurgery (Tyumen, Russia) by professor Sufianov.

Conclusion. The technique described in this research is a safe surgical approach, which demonstrates the efficacy of adding some skull base surgery elements to keyhole approaches. This type of craniotomy could become a method of choice for many neurosurgical conditions.

Keywords: vascular neurosurgery; skull base surgery; keyhole surgery; anterior clinoid process; internal carotid artery; aneurysm

MeSH terms:

ANEURYSM – DIAGNOSIS ANEURYSM – SURGERY CAROTID ARTERY, INTERNAL – SURGERY CAROTID ARTERY DISEASES – DIAGNOSIS CAROTID ARTERY DISEASES – SURGERY SPHENOID BONE – SURGERY MICROSURGERY – METHODS

For citation: Sufianov A.A., Markin E.S., Sheliagin I.S., Sufianov R.A. How I do it: microsurgical clipping of carotid-ophthalmic aneurysms through minipterional approach with extradural resection of the anterior clinoid process. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(4): 51–63. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.51-63

CONTACT INFORMATION:

Ivan S. Sheliagin, neurosurgeon, Federal Center of Neurosurgery; Postgraduate at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Address: 5, 4th km Chervishevskogo tract, Tyumen, 625032, Russia
Tel.: +7 (919) 954 53 81
E-mail: sheliaginivan@outlook.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests. **Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

Received: 16.07.2021 **Accepted:** 22.08.2021 **Date of publication:** 29.11.2021 УДК: 616.133.3-007.64-089:057.086.86

Как я это делаю: микрохирургическое клипирование каротидно-офтальмических аневризм через мини-птериональный доступ с экстрадуральной резекцией переднего наклоненного отростка

 А.А. Суфианов^{1,2}, Е.С. Маркин¹, И.С. Шелягин^{1,2,⊠}, Р.А. Суфианов^{2,3} ¹ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России 4-й км Червишевского тракта, 5, Тюмень, 625032, Россия
 ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия
 ³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, г. Москва, 125047, Россия

Аннотация

Актуальность. В современной нейрохирургии предпочтение отдается снижению инвазивности проводимых процедур. Классическим примером является переход от стандартных операционных доступов к keyhole-доступам, в частности переход от птерионального доступа к мини-птериональному. В свою очередь, добавление к мини-птериональному доступу экстрадуральной резекции переднего наклоненного отростка значительно расширяет спектр показаний к его выполнению.

Методы. Представлены этапы и основные особенности микрохирургического клипирования каротидно-офтальмологических аневризм с применением мини-птерионального доступа с экстрадуральной передней клиноидэктомией на основании выполнения данных оперативных вмешательств в условиях Федерального центра нейрохирургии (Россия, Тюмень) профессором А.А. Суфиановым.

Заключение. Мини-птериональный доступ с экстрадуральной резекцией переднего наклоненного отростка является безопасным операционным доступом, служащим одним из примеров добавления к keyhole-доступам элементов хирургии основания черепа. Данный тип краниотомии может стать методом выбора в лечении широкого спектра нейрохирургической патологии.

Ключевые слова: сосудистая нейрохирургия; хирургия основания черепа; keyhole-доступ; передний наклоненный отросток; внутренняя сонная артерия; аневризма

Рубрики MeSH: АНЕВРИЗМА – ДИАГНОСТИКА АНЕВРИЗМА – ХИРУРГИЯ СОННАЯ АРТЕРИЯ ВНУТРЕННЯЯ – ХИРУРГИЯ СОННОЙ АРТЕРИИ БОЛЕЗНИ – ДИАГНОСТИКА СОННОЙ АРТЕРИИ БОЛЕЗНИ – ХИРУРГИЯ КЛИНОВИДНАЯ КОСТЬ – ХИРУРГИЯ

МИКРОХИРУРГИЯ – МЕТОДЫ

Для цитирования: Суфианов А.А., Маркин Е.С., Шелягин И.С., Суфианов Р.А. Как я это делаю: микрохирургическое клипирование каротидно-офтальмических аневризм через мини-птериональный доступ с экстрадуральной резекцией переднего наклоненного отростка. Сеченовский вестник. 2021; 12(4): 51–63. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.4.51-63

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шелягин Иван Сергеевич, нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России; соискатель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 4-й км Червишевского тракта, 5, Тюмень, 625032, Россия Тел.: +7 (919) 954 53 81 E-mail: sheliaginivan@outlook.com Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 16.07.2021 Принята: 22.08.2021 Дата печати: 29.11.2021

List of abbreviation ACP – anterior clinoid process

ICA – internal carotid artery

The conventional pterional approach is the "gold standard" in the surgical treatment of most neurosurgical pathologies [1, 2]. However, in modern neurosurgery, there has been a tendency to develop minimally invasive procedures. A classic example is the transition from standard surgical approaches to keyhole approaches, 3–5 cm in size, and in particular, the transition from pterional approach to minipterional approach [3–5].

Along with a wide range of advantages of these approaches, there are several limitations. The



FIG. 1. Schematic representation of the pillars of the anterior clinoid process.

РИС. 1. Схематичное изображение ножек переднего наклоненного отростка.

Note: ACP – anterior clinoid process; IP – inferior pillar (optic strut); LP – lateral pillar (sphenoid wing); OC – optic canal; MP – medial pillar (roof of the optic canal); SOF – superior orbital fissure.

Примечание: ACP (anterior clinoid process) – передний наклоненный отросток; IP (inferior pillar) [optic strut] – нижняя ножка [зрительная перегородка]; LP (lateral pillar) [sphenoid wing] – латеральная ножка [крыло клиновидной кости]; OC (optic canal) – канал зрительного нерва; MP (medial pillar) [roof of the optic canal] – медиальная ножка [крыша канала зрительного нерва]; SOF (superior orbital fissure) – верхняя глазничная щель.

combination of keyhole approaches with elements of skull base surgery can significantly expand the range of indications [6].

Using the combination of minipterional approach (keyhole approach) with extradural resection of the anterior clinoid process (ACP) – an element of skull base surgery – we can significantly expand the range of indications for this approach. The main indications are: paraclinoid aneurysms of the internal carotid artery in patients having contraindications for endovascular treatment; small lesions of the *sella turcica*, the area of the sphenoid bone wings, and the anterior clinoid process; optic nerve gliomas; pathologies requiring decompression of the optic canal [7-10].

The article describes the technique and features of performing the minipterional approach with extradural clinoidectomy demonstrated by the case of the carotidophthalmic aneurysm clipping.



FIG. 2. Patient positioning, skin incision planning. An arcuate skin incision is made just behind the hairline, 1 cm above the zygomatic bone.

РИС. 2. Планирование кожного разреза. Дугообразный разрез кожи делается сразу за линией роста волос, на 1 см выше скуловой кости.

Note: STL – superior temporal line; SW – sphenoid wing; ZA – zygomatic arch.

Примечание: STL (superior temporal line) – верхняя височная линия; SW (sphenoid wing) – крыло клиновидной кости; ZA (zygomatic arch) – скуловая дуга.

ANATOMICAL FEATURES

The superior orbital fissure is bounded laterally by a fold formed by the dura covering the frontal and temporal lobes, called the meningo-orbital band, which attaches the temporal lobe to the wall of the cavernous sinus and the ACP.

Anatomically, the ACP is attached to the wing of the sphenoid bone by three bony structures (pillars) (Fig. 1):

(1) a lateral pillar, which is formed by a wedgeshaped ridge and is bounded from below by the superior orbital fissure;

(2) the medial pillar that forms the roof of the optic canal;

(3) the inferior pillar (or optic strut), which separates the supraclinoid portion of the internal carotid artery (ICA) inferolaterally from the superior medial optic nerve.

SURGICAL TECHNIQUE Patient positioning and skin incision

The patient's head is fixed in the Mayfield® skull clamp in the same way as described for the classic pterional approach. A 5–7 cm curvilinear skin incision along the hairline is usually sufficient to expose an area of the bone for the craniotomy (Fig. 2).

To prevent intraoperative damage to the branches of the facial nerve, dissection of interaponeurotic fatty tissue is performed along the border between the latter and the temporal muscle. The temporalis muscle can then be safely dissected downwards without the risk of damaging the branches of the facial nerve that remain in the adipose tissue (Fig. 3a, 3b).

The temporalis muscle is dissected using an interfascial technique and retracted downward until the superior orbital margin and pterion are exposed.



FIG. 3. Schematic representation of the dissection of interaponeurotic fatty tissue along the border with the temporal muscle to prevent damaging the branches of the facial nerve.

A. The aponeurotic skin flap is separated along the border between the interaponeurotic fatty tissue and the temporalis muscle. The facial nerve is intact.

B. The aponeurotic skin flap is separated along the border with the interaponeurotic fatty tissue, and the branches of the facial nerve are crossed.

РИС. 3. Схематичное изображение диссекции жирового комка по границе с височной мышцей для предотвращения повреждения веток лицевого нерва.

А. Кожно-апоневротический лоскут отделен по границе между межапоневротической жировой клетчаткой и височной мышцей, лицевой нерв цел.

В. Кожно-апоневротический лоскут отделен по границе с межапоневротической жировой клетчаткой, ветки лицевого нерва пересечены.

Note: F – interaponeurotic fatty tissue; FN – facial nerve; S – skin; SFT – subcutaneous fatty tissue; TB – temporal bone; TM – temporal muscle; ZA – zygomatic arch.

Примечание: F (fat) – межапоневротическая жировая клетчатка; FN (facial nerve) – лицевой нерв; S (skin) – кожа; SFT (subcutaneous fatty tissue) – подкожная жировая клетчатка; TB (temporal bone) – височная кость; TM (temporal muscle) – височная мышца; ZA (zygomatic arch) – скуловая дуга.

Craniotomy

Classic pterional craniotomy involves approaching from within the frontal, parietal, temporal, and sphenoid bones, and its superior border extends beyond the superior temporal line. Minipterional craniotomy is a 3×5 cm craniotomy, and its upper border does not go beyond the superior temporal line (Fig. 4).

A 3×5 cm craniotomy is performed below the superior temporal line (minipterional craniotomy) (Fig. 5).

The dura mater, covering the temporal and frontal lobes, and the lesser wing of the sphenoid bone are exposed.

Then, using a cutting burr, the lesser wing of the sphenoid bone is resected to the outer edge of the superior orbital fissure. This allows the lateral pedicle of the ACP to be removed.

Extradural part of approach

The meningo-orbital band is coagulated and dissected. In this case, the periosteal layer of the dura mater is dissected above the lateral wall of the cavernous sinus. This allows the surgeon to get into the layer between the dura mater layers and, if necessary, perform the "peeling" of the cavernous sinus wall. At the same time, it is possible to mobilize the dura mater of the temporal lobe outwards, and completely expose the ACP.

Extradural anterior clinoidectomy

At this stage, only the medial and inferior pedicles are still holding the ACP in place, as the lateral pedicle was removed during the resection of the lesser wing of the sphenoid bone and part of the roof of the superior orbital fissure.

Removal of the optic septum and medial stem of the ACP is most safely performed using specialized bone clippers (Muranaka, Japan) (Fig. 6A, 6B). After resection of all bone pillars, the ACP becomes mobile and is fixed mainly due to the petroclinoidal and interclinoidal ligaments. A complete dissection of the ACP is performed by sharply dissecting these ligaments with microscissors or a specialized sickle-shaped microdissector (Feather, Japan) (Fig. 6C, 6D).

Then, the ACP is removed and the paraclinoid portion of the internal carotid artery is exposed (Fig. 7A–C).



FIG. 4. Schematic representation of the stages of minipterional craniotomy.

(1) The first stage of craniotomy is performed in an arcuate manner from the burr hole along the superior temporal line to the large wing of the sphenoid bone;

(2) The second stage of the craniotomy is performed in an arcuate manner from the milling hole to the large wing of the sphenoid bone;

(3) Resection of the outer plate of the greater wing of the sphenoid bone with a cutting bur.

РИС. 4. Схематическое изображение этапов выполнения мини-птериональной краниотомии.

(1) Первый этап краниотомии выполняется дугообразно от фрезевого отверстия вдоль верхней височной линии к большому крылу клиновидной кости;

(2) Второй этап краниотомии выполняется дугообразно от фрезевого отверстия к большому крылу клиновидной кости;

(3) Резекция наружной пластинки большого крыла клиновидной кости режущим бором.

Note: TB – temporal bone; SB – sphenoid bone; FB – frontal bone; ZA – zygomatic arch; SqS – squamous suture; CS – coronal suture; SFS – spheno-frontal suture; SSqS – spheno-squamous suture.

Примечание: TB (temporal bone) – височная кость; SB (sphenoid bone) – клиновидная кость; FB (frontal bone) – лобная кость; ZA (zygomatic arch) – скуловая дуга; SqS (squamous suture) – чешуйчатый шов; CS (coronal suture) – венечный шов; SFS (sphenofrontal suture) – клиновидно-лобный шов; SSqS (sphenosquamous suture) – клиновидно-чешуйчатый шов.



FIG. 5. Intraoperative image of a minipterional craniotomy.

A. Intraoperative image of dissection of interaponeurotic fatty tissue along the border with the temporalis muscle to prevent damage to the branches of the facial nerve: the aponeurotic skin flap is separated along the border with interaponeurotic fatty tissue.

B. Intraoperative image of dissection of interaponeurotic fatty tissue along the border with the temporalis muscle to prevent damage to the branches of the facial nerve: The aponeurotic skin flap is separated along the border between the interaponeurotic fatty tissue and the temporalis muscle, the facial nerve is intact, and the temporalis muscle can be safely dissected downward without the risk of damaging the branches of the facial nerve that remain in the adipose tissue.

C. Intraoperative view of the temporalis muscle dissection: The temporalis muscle is widely dissected from top to bottom, the upper orbital margin and pterion are exposed.

D. Intraoperative image of a minipterional craniotomy: a burr hole is made in the projection of the Sylvian fissure, the upper edge of which is the outer edge of the minipterional craniotomy:

(1) the first stage of the craniotomy is performed in an arcuate manner from the burr hole along the superior temporal line to the large wing of the sphenoid bone;

(2) the second stage of the craniotomy is performed in an arcuate manner from the milling hole to the large wing of the sphenoid bone;

(3) resection of the outer plate of the greater wing.

E. A minipterional craniotomy with bone graft 3×5 cm was performed.

F. A minipterional craniotomy was performed, the bone flap removed: the dura mater is visible, covering the frontal and temporal lobes of the brain, the course of the Sylvian fissure is traced, the lesser wing of the sphenoid bone is visualized.

РИС. 5. Интраоперационное изображение выполнения мини-птериональной краниотомии.

А. Интраоперационное изображение диссекции жирового комка по границе с височной мышцей для предотвращения повреждения веток лицевого нерва: кожно-апоневротический лоскут отделен по границе с жировым комком.

В. Интраоперационное изображение диссекции жирового комка по границе с височной мышцей для предотвращения повреждения веток лицевого нерва: кожно-апоневротический лоскут отделен по границе между жировым комком и височной мышцей, лицевой нерв цел, височную мышцу можно безопасно рассекать книзу без риска повреждения веток лицевого нерва, которые остаются в жировой ткани.

С. Интраоперационное изображение диссекции височной мышцы: височная мышца широко рассечена книзу, обнажен верхний глазничный край и птерион.

D. Интраоперационное изображение выполнения мини-птериональной краниотомии: выполнено фрезевое отверстие в проекции сильвиевой борозды, верхним краем которого является наружный край мини-птериональной краниотомии:

(1) первый этап краниотомии выполняется дугообразно от фрезевого отверстия вдоль верхней височной линии к большому крылу клиновидной кости;

(2) второй этап краниотомии выполняется дугообразно от фрезевого отверстия к большому крылу клиновидной кости;

(3) резекция наружной пластинки большого крыла клиновидной кости режущим бором.

Е. Интраоперационное изображение выполнения мини-птериональной краниотомии: выполнена мини-птериональная краниотомия с костным лоскутом 3×5 см.

F. Интраоперационное изображение выполнения мини-птериональной краниотомии: выполнена мини-птериональная краниотомия, костный лоскут убран. Видна твердая мозговая оболочка, покрывающая лобную и височную доли головного мозга, прослеживается ход сильвиевой борозды, визуализируется малое крыло клиновидной кости.

Note: F – interaponeurotic fatty tissue; FL – frontal lobe; KP – key point; Pt – pterion; SF – Sylvian fissure; SW – sphenoid wing; TB – temporal bone; TL – temporal lobe; TM – temporal muscle.

Примечание: F (fat) – межапоневротическая жировая клетчатки; FL (frontal lobe) – лобная доля; KP (key point) – ключевая точка; Pt (pterion) – птерион; SF (sylvian fissure) – сильвиева (латеральная) борозда; SW (sphenoid wing) – крыло клиновидной кости; TB (temporal bone) – височная кость; TL (temporal lobe) – височная доля; TM (temporal muscle) – височная мышца.

В







FIG. 6. Microsurgical instruments for extradural anterior clinoidectomy.

A. Bone clippers used for extradural clinoidectomy (Muranaka, Japan) (a general view of the instrument with an original bayonet design that facilitates its use).

B. Bone clippers used for extradural clinoidectomy (Muranaka, Japan) (view of the tool tip.

C. Crescent microdissector for transection of ACP ligaments (Feather, Japan) (general view of a tool with a bayonet grip).

D. Crescent microdissector for transection of ACP ligaments (Feather, Japan) (view of a sickle-shaped blade)

РИС. 6. Микрохирургические инструменты, используемые для выполнения экстрадуральной передней клиноидэктомии. А. Костные кусачки, используемые для экстрадуральной клиноидэктомии (Muranaka, Japan) (общий вид инструмента с оригинальной байонетной конструкцией, улучшающей удобство использования). В. Костные кусачки, используемые для экстрадуральной клиноидэктомии (Muranaka, Japan) (вид кончика инструмента).

С. Серповидный микродиссектор для пересечения связок ПНО (Feather, Japan) (общий вид инструмента с байонетной ручкой).

D. Серповидный микродиссектор для пересечения связок ПНО (Feather, Japan) (вид лезвия серповидной формы).

Note: ACP - anterior clinoid process.

Примечание: ACP (anterior clinoid process) – передний наклоненный отросток (ПНО).

A



В



- FIG. 7. Extradural anterior clinoidectomy.
- A. Schematic representation of the stages of extradural anterior clinoidectomy.
- B. Microsurgical stages of extradural anterior clinoidectomy (bone stage of ACP mobilization).
- C. Microsurgical stages of extradural anterior clinoidectomy (removal of ACP).
- РИС. 7. Экстрадуральная передняя клиноидэктомия.
- А. Схематическое изображение этапов выполнения экстрадуральной передней клиноидэктомии.
- В. Микрохирургический этап выполнения экстрадуральной передней клиноидэктомии (костный этап мобилизации ПНО).
- С. Микрохирургический этап выполнения экстрадуральной передней клиноидэктомии (удаление ПНО).

Note: A1 – A1 segment of anterior cerebral artery (ACA); A2 – A2 segment of ACA; ACoA (anterior communicating artery); ACP – anterior clinoid process; ICA – internal carotid artery: C4 – cavernous segment, C5 – clinoid segment, C6 – ophthalmic segment, C7 – communicating segment; M1 – M1 segment of middle meningeal artery; OA – ophthalmic artery; ON – optic nerve; OS – optic strut; SW – sphenoid wing.

Примечание: A1 – A1 сегмент передней мозговой артерии; A2 – A2 сегмент передней мозговой артерии; ACoA (anterior communicans artery) – передняя соединительная артерия; ACP (anterior clinoid process) – передний наклоненный отросток (ПНО); ICA (internal carotid artery) – внутренняя сонная артерия: C4 – пещеристый сегмент, C5 – клиноидный сегмент, C6 – офтальмический сегмент, C7 – коммуникативный сегмент; M1 – M1 сегмент средней мозговой артерии; OA (ophthalmic artery) – офтальмическая артерия; ON (optic nerve) – зрительный нерв; OS (optic strut) – зрительная перегородка; SW (sphenoid wing) – крыло клиновидной кости. Venous bleeding at this point is stopped with fibrin glue and irrigation.

Dura mater incision

The dura mater is dissected in a Y-shape. The Y-shaped section of the dura mater is supplemented with a linear one up to the optic nerve. Then the carotid optic cistern is opened microsurgically, the falciform ligament and the distal dural ring are dissected to ensure mobilization of the supraclinoid part of the internal carotid artery and the optic nerve, and the aneurysm, especially its neck, is adequately exposed. When dissecting the distal dural ring of the dura mater, special attention should be paid to the verification of the ophthalmic artery. In unruptured aneurysms, the opening of the optic carotid cistern and drainage of the cerebrospinal fluid cause enough brain relaxation to manipulate ICA aneurysms located in the paraclinoid region, which is necessary to proceed safely with the intradural stage of the operation.

Intradural stage of the operation

А

The extradural stage provides a direct approach to the paraclinoid region and guarantees proximal control at all subsequent stages. An arachnoid dissection is then performed at the neck of the aneurysm to expose it sufficiently (Fig. 8A). After the neck of the aneurysm has been identified, the clipping of the aneurysm is performed. At this stage, special attention should be paid to the preservation of blood flow in the ophthalmic artery, and to avoid clipping it (Fig. 8B, 9, 10).

Closing the surgical wound

The dura mater is hermetically sealed, and small defects in the dura mater are closed with the temporal fascia and fibrin glue. This is especially true for the zone of the optic strut and the dissected distal dural ring, and falciform ligament. Since hermetic suturing is not possible, the defect is tamponed with autologous tissue to prevent postoperative CSF leak. The bone flap is fixed with two craniofixes or bone sutures.

The wound is sutured in layers, and the skin with an intradermal cosmetic suture (Fig. 11).

INDICATIONS

This research paper describes the use of minipterional approach with extradural resection of the anterior clinoid process illustrated with the surgical clipping of carotid-ophthalmic aneurysms. However, the range of indications for this technique is quite wide, with the main ones being other aneurysms of the paraclinoid internal carotid artery that cannot be 'turned off' endovascularly; small



FIG. 8. Schematic representation of the clipping of an aneurysm of the ophthalmic segment of the internal carotid artery.

A. Aneurysm of the ophthalmic segment of the ICA with a wide neck covered by the anterior clinoid process.

B. Clipping of the aneurysm of the ophthalmic segment of the ICA (a permanent clip is placed on the aneurysm neck to block the blood flow in the aneurysm, the blood flow in the ophthalmic artery is preserved).

РИС. 8. Схематичное изображение клипирования аневризмы офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. А. Аневризма офтальмического сегмента ВСА с широкой шейкой, прикрытой ПНО.

В. Клипирование аневризмы офтальмического сегмента ВСА (на шейку аневризмы наложен клипс, кровотока в аневризме нет, кровоток в офтальмической артерии сохранен).

Note: A – aneurysm; A1 – A1 segment of anterior cerebral artery (ACA); ACP – anterior clinoid process; ICA – internal carotid artery; M1 – M1 segment of middle cerebral artery (MCA); OA – ophthalmic artery; OC – optic chiasm; SOF – superior orbital fissure.

Примечание: A (aneurism) – аневризма; A1 – A1 сегмент передней мозговой артерии; ACP (anterior clinoid process) – передний наклоненный отросток (ПНО); ICA (internal cerebral artery) – внутренняя сонная артерия (ВСА); M1 – M1 сегмент средней мозговой артерии; OA (ophthalmic artery) – офтальмическая артерия; OC (optic chiasm) – перекрест зрительных нервов; SOF (superior orbital fissure) – верхняя глазничная щель.

А



В



FIG. 9. The clipping of the aneurysm of the ophthalmic segment of the internal carotid artery.

A. Microsurgical image of clipping of the aneurysm of the ophthalmic segment of the ICA (a permanent clip is placed on the aneurysm neck to obstruct the blood flow in the aneurysm, the blood flow in the ophthalmic artery is preserved).

B. ICG fluorescence imaging of the clipped aneurysm of the ICA ophthalmic segment, proximal control (a permanent clip is placed on the neck of the aneurysm, the dome of the aneurysm is not filled with a contrast agent, the blood flow in the ICA is preserved). C. ICG fluorescence imaging of the clipped aneurysm of the ICA ophthalmic segment, distal control (a permanent clip is placed on the neck of the aneurysm, the dome of the aneurysm is not filled with a contrast agent, the blood flow in the ophthalmic artery is preserved).

РИС. 9. Клипирование аневризмы офтальмического сегмента внутренней сонной артерии.

А. Микрохирургический этап клипирования аневризмы офтальмического сегмента ВСА (на шейку аневризмы наложен постоянный клипс, кровотока в аневризме нет, кровоток в офтальмической артерии сохранен).

В. ICG-флуоресцентная визуализация клипирования аневризмы офтальмического сегмента BCA (на шейку аневризмы наложен постоянный клипс, купол аневризмы контрастным веществом не заполняется, кровоток в BCA сохранен).

С. ICG-флуоресцентная визуализация клипирования аневризмы офтальмического сегмента BCA (на шейку аневризмы наложен постоянный клипс, купол аневризмы контрастным веществом не заполняется, кровоток в офтальмической артерии сохранен).

Note: A – aneurysm; Clips – clips are placed on the neck of the aneurysm; OA – ophthalmic artery; ICA – internal carotid artery; ON – optic nerve. Примечание: A (aneurism) – аневризма; Clips – наложенный на шейку аневризмы клипс; OA (ophthalmic artery) – офтальмическая артерия; ICA (internal carotid artery) – внутренняя сонная артерия; ON (optic nerve) – зрительный нерв.



FIG. 10. Results of computed tomography angiography of a patient with an aneurysm of the ophthalmic segment of the internal carotid artery before and after the surgical treatment.

A. preoperative angiogram, a visualized aneurysm of the ICA ophthalmic segment (arrow).

B. postoperative angiogram, the clip is placed on the neck of the aneurysm, the dome of the aneurysm is not filled with a contrast agent.

РИС. 10. Результаты компьютерной томографической ангиографии пациента с аневризмой офтальмического сегмента внутренней сонной артерии до и после оперативного вмешательства.

А. Результаты КТ-ангиографии до оперативного вмешательства, визуализируется аневризма офтальмического сегмента ВСА (указана стрелкой).

В. Результаты КТ-ангиографии после оперативного вмешательства, визуализируется клипс, наложенный на шейку аневризмы, купол аневризмы контрастным веществом не заполняется.

Note: ICA – internal carotid artery.

Примечание: ICA (internal carotid artery) – внутренняя сонная артерия (BCA).

A





FIG. 11. Postoperative view of the skin wound and good cosmetic effect, no face asymmetry. A. Frontal view. B. Side view.

РИС. 11. Послеоперационный вид кожной раны и хороший косметический эффект, отсутствие асимметрии лица. А. Вид спереди. В. Вид сбоку.

mass lesions of the *sella turcica*, the areas of the sphenoid bone wings, and the anterior clinoid process; ophthalmic nerves gliomas; necessity for the optic canal decompression, etc.

MAIN ADVANTAGES

Excellent cosmetic effect (skin incision 5–7 centimeters long behind the hairline, maintaining the integrity of the branches of the facial nerve, craniotomy with a diameter of 3–5 centimeters). Additional resection of bone tissue at the extradural stage provides additional volume for surgical manipulations and optimal angles of attack for this keyhole approach, which determines the absence of direct manipulations with brain tissue during extradural clinoidectomy, and, accordingly, the absence of brain injury.

Early proximal control obtained after ACP resection allows for safe clipping of aneurysms that have a high risk of rupture, and in the case of an intraoperative rupture, a temporary clip can easily be applied to the ICA region, proximal to the aneurysm.

MAIN LIMITATIONS

The main limitation of the minipterional approach with extradural ACP resection is the possible intraoperative rupture of the aneurysm during rough clinoidectomy. However, the learning curve of the operating neurosurgeon and the use of delicate specialized neurosurgical instrumentation minimizes the possibility of this complication.

The small size of the craniotomy makes it difficult for two neurosurgeons to work simultaneously, which requires relevant surgical training and experience, along with appropriate neurosurgical instruments.

In addition, it is always necessary to be aware of possible bleeding from the cavernous sinus located in the immediate vicinity of the surgical manipulation area, and to have the necessary means and experience to perform a thorough hemostasis.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Albert A. Sufianov carried out the surgical procedure described in the submitted publication, made a major contribution to the conception and design, and supervised the scientific article writing and editing process; Egor S. Markin, Ivan S. Shelyagin and Rinat A. Sufianov participated in the conception and design of the publication, preparation of materials, writing and editing the text, as well as preparing the illustrations. All authors approved the final version of the article and are ready to take responsibility for all aspects of the submitted publication.

Compliance with ethical standards

Consent statement. The patient has consented to the submission of this "How I do it" to the Sechenov Medical Journal.

SPECIFIC INFORMATION TO PROVIDE THE PATIENT WITH REGARDING THE SURGERY AND POTENTIAL RISKS

The information to be given to the patient before the surgical intervention is essentially the same as in the case of microsurgical clipping of aneurysms, but the potential risks are higher due to the nature of the craniotomy performed. The risk of intraoperative aneurysm rupture is increased by extradural clinoidectomy, and the patient should be informed of this before the operation, but the risk is still low, and such complications have not occurred in our practice. The risk of haemorrhagic complications also increases with the surgical procedures described and may be associated with some heavy bleeding from the cavernous sinus, which must also be communicated to the patient before the operation. The small size of the craniotomy can make it difficult to seal the dura mater and lead to early postoperative complications in the form of CSF leakage and infectious inflammatory changes. Nevertheless, if the operating surgeons have enough experience, the risk is insignificant and such cases have not occurred in our series.

CONCLUSION

The minipterional approach with extradural resection of the ACP is a safe surgical approach, which can exemplify the efficacy of adding some elements of skull base surgery to keyhole approaches. This combined approach contributes to a significant expansion of the range of neurosurgical pathologies which could benefit from this type of craniotomy. However, this technique is more demanding both from the point of view of the manual skills of the surgeon and the instrumental support needed. But with qualified personnel, as well as all the necessary tools, for example, in neurosurgical clinics, as well as in modern neurosurgical departments of multidisciplinary clinical centers, this approach can become a "method of choice" in the treatment of a wide range of neurosurgical pathology.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Суфианов выполнил описываемое в представленной публикации оперативное вмешательство, внес основной вклад в разработку концепции и принял на себя руководство написанием научной статьи и редакцией ее текста. Е.С. Маркин, И.С. Шелягин и Р.А. Суфианов приняли участие в разработке концепции публикации, подготовке материалов, написании и редактировании текста, а также подготовке иллюстраций. Все авторы утвердили окончательную версию статьи и готовы принять на себя ответственность за все аспекты представленной публикации.

Соблюдение этических норм

Заявление о согласии. Пациент дал согласие на публикацию представленной выше статьи «Как я это делаю» в журнале «Сеченовский вестник».

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Xin W.Q., Wang W.H., Yin Q., et al. Meta-analysis of pterional versus supraorbital keyhole approach for clipping intracranial aneurysms: direct comparison of approach-related Complications. World Neurosurg. 2020 Mar; 135: e246–e257. https://doi. org/10.1016/j.wneu.2019.11.134. Epub 2019 Nov 29. Erratum in: World Neurosurg. 2020 Jul; 139: 789. PMID: 31790840.
- 2 Rodriguez-Rubio R., Chae R., Vigo V., et al. Immersive Surgical Anatomy of the Pterional Approach. Cureus. 2019 Jul 23; 11(7): e5216. https://doi.org/10.7759/cureus.5216. PMID: 31555496.
- 3 Rychen J., Croci D., Roethlisberger M., et al. Keyhole approaches for surgical treatment of intracranial aneurysms: a short review. Neurol Res. 2019 Jan; 41(1): 68–76. https://doi.org/10.1080/0161 6412.2018.1531202. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30311865.
- 4 Rychen J., Croci D., Roethlisberger M., et al. Minimally Invasive Alternative Approaches to Pterional Craniotomy: A Systematic Review of the Literature. World Neurosurg. 2018 May; 113: 163– 179. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.016. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452317.
- 5 Mura J., Perales I., Rabelo N.N., et al. Extradural minipterional approach: Evolving indications of the minipterional craniotomy. Surg Neurol Int. 2020 May 16; 11: 109. https://doi.org/10.25259/ SNI_169_2020. PMID: 32494386.
- 6 Martínez-Pérez R., Mura J.M. The Extradural Minipterional Approach: "Think Small, Play Wider". World Neurosurg. 2019

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Albert A. Sufianov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Federal Centre of Neurosurgery; Head of the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7580-0385

Egor S. Markin, neurosurgeon, Federal Centre of Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-4423-5165

Ivan S. Sheliagin[⊠], neurosurgeon, Federal Centre of Neurosurgery; Postgraduate at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0877-7442*

Rinat A. Sufianov, Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Postgraduate of the 7th neurosurgical department (glial tumors), Burdenko Neurosurgical Institute.

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4031-0540

May; 125: 534–535. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.240. PMID: 31262431.

- 7 Martínez-Pérez R., Albonette-Felicio T., Zachariah M.A., et al. Quantitative Anatomic Study of the Minipterional Craniotomy in the Paraclinoid Region: Benefits of Extradural Anterior Clinoidectomy. World Neurosurg. 2020 Mar; 135: e221–e229. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.11.120. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786378.
- 8 Alkhalili K.A., Hannallah J.R., Alshyal G.H., et al. The minipterional approach for ruptured and unruptured anterior circulation aneurysms: Our initial experience. Asian J Neurosurg. 2017 Jul-Sep; 12(3): 466–474. https://doi.org/10.4103/1793-5482.180951. PMID: 28761525.
- 9 Salgado López L., Muñoz Hernández F., Asencio Cortés C., et al. Extradural anterior clinoidectomy in the management of parasellar meningiomas: Analysis of 13 years of experience and literature review. Neurocirugia (Astur). 2018 Sep-Oct; 29(5): 225–232. English, Spanish. https://doi.org/10.1016/j.neucir.2018.04.002. Epub 2018 May 9. PMID: 29753644.
- 10 Szmuda T., Sloniewski P., Ali S., et al. Extent of anterior clinoidectomy for clipping of carotid-ophthalmic aneurysms predicted on three-dimensional computerised tomography angiography. Neurol Neurochir Pol. 2020; 54(2): 138–149. https://doi.org/10.5603/ PJNNS.a2020.0017. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32101325.

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России; зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7580-0385*

Маркин Егор Сергеевич, нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России. *ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-4423-5165*

Шелягин Иван Сергеевич[⊠], нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России; соискатель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0877-7442*

Суфианов Ринат Альбертович, ассистент кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); аспирант 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4031-0540

[™] Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Клинический случай / Clinical case УДК 616.133.32-007.64-001.5-089.81 https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.277.02



Случай этапного комбинированного лечения пациентки с разорвавшейся аневризмой офтальмического сегмента внутренней сонной артерии

Д.В. Литвиненко^{1,,,,} Е.И. Зяблова¹, В.В. Ткачев^{1,2}, Г.Г. Музлаев²

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия ² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России ул. им. М. Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Аневризмы внутренней сонной артерии (BCA) занимают второе место по встречаемости среди церебральных аневризм. При расположении аневризмы в офтальмическом сегменте BCA внутрисосудистый метод лечения является приоритетным. Вместе с тем тактика лечения рецидивных и нерадикально выключенных аневризм данной локализации остается предметом дискуссий.

Описание случая. Представляем 42-летнюю пациентку с разорвавшейся офтальмической аневризмой ВСА, поступившую в тяжелом состоянии. Первоначально произведена частичная окклюзия полости аневризмы микроспиралями. При контрольной церебральной ангиографии через 3 месяца после кровоизлияния была верифицирована реканализация аневризмы, что послужило показанием к проведению повторного оперативного вмешательства. Было отдано предпочтение микрохирургическому методу лечения. Контрольное ангиографическое исследование через 1 год после повторной операции подтвердило радикальность выключения аневризмы.

Обсуждение. Представленный случай иллюстрирует необходимость гибкого подхода в лечении сложных аневризм параклиноидной локализации. Выбор внутрисосудистого метода лечения таких аневризм в остром периоде кровоизлияния оправдан как наиболее щадящий, хотя и менее радикальный. В зависимости от радикальности выполненной эмболизации сроки контрольного ангиографического обследования должны подбираться индивидуально и могут быть сокращены до 2 месяцев. При наличии показаний к повторному оперативному вмешательству оно должно быть выполнено наиболее безопасным методом, обеспечивающим тотальное выключение аневризмы и уменьшение объемного воздействия купола аневризмы на зрительный нерв.

Ключевые слова: аневризма внутренней сонной артерии; лечение аневризм головного мозга; офтальмическая аневризма; разрыв аневризмы сосудов головного мозга; клипирование аневризмы; эмболизация аневризмы; церебральная ангиография

Рубрики MeSH:

АНЕВРИЗМЫ РАЗРЫВ – ДИАГНОСТИКА АНЕВРИЗМЫ РАЗРЫВ – ХИРУРГИЯ СОННАЯ АРТЕРИЯ ВНУТРЕННЯЯ – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ СОННАЯ АРТЕРИЯ ВНУТРЕННЯЯ – ХИРУРГИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ПОВТОРНАЯ ОПЕРАЦИЯ – МЕТОДЫ МИКРОХИРУРГИЯ – МЕТОДЫ

Для цитирования: Литвиненко Д.В., Зяблова Е.И., Ткачев В.В, Музлаев Г.Г. Случай этапного комбинированного лечения пациентки с разорвавшейся аневризмой офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. Сеченовский вестник. 2021; 12(4): 64–71. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.277.02

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Литвиненко Дмитрий Викторович, канд. мед. наук, врач нейрохирургического отделения № 2 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края Адрес: ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия Тел.: +7 (928) 217-86-34

E-mail: dlmalit73@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 24.03.2021 Принята: 11.04.2021 Дата публикации онлайн: 23.09.2021 Дата печати: 29.11.2021

Case of step-by-step combined treatment of a patient with a ruptured aneurysm of the ophthalmic segment of the internal carotid artery

Dmitry V. Litvinenko^{1,∞}, Elena I. Zyablova¹, Vyacheslav V. Tkachev^{1,2}, Gerasim G. Muzlaev²

¹ Scientific Research Institute Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1

167, May 1 str., Krasnodar, 350086, Russia
²Kuban State Medical University
4, M. Sedin str., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aneurysms of the internal carotid artery are the second most common among cerebral aneurysms. When an aneurysm is located in the ophthalmic segment of the internal carotid artery (ICA), the intravascular treatment method is a priority. At the same time, the treatment of recurrent and non-radially switched-off aneurysms of this localization remains a subject of discussion.

Case report. We present a 42-year-old patient with a ruptured ICA aneurysm who was admitted in a serious condition. Initially, the patient underwent partial occlusion of the aneurysm cavity with endovascular coiling. In the control cerebral angiography 3 months after the haemorrhage, the recanalization of the aneurysm was verified, which served as an indication for repeated surgical intervention. We preferred the microsurgical method of treatment. A control angiographic study 1 year after the second operation confirmed the radical shutdown of the aneurysm.

Discussion. The presented case illustrates the need for a flexible approach in the treatment of complex paraclinoid aneurysms. The choice of endovascular treatment of such aneurysms in the acute period of haemorrhage is justified as the most sparing, although less radical. Depending on the nature of the embolization performed, the timing of the control angiographic examination should be selected individually and can be reduced to 2 months. If there are indications for repeated surgical intervention, it should be performed by the safest method, providing total shutdown of the aneurysm and reducing the volumetric impact of the aneurysm dome on the optic nerve.

Keywords: internal carotid artery aneurysm; treatment of brain aneurysms; ophthalmic aneurysm; ruptured cerebral aneurysm; aneurysm clipping; aneurysm coiling; cerebral angiography

MeSH terms:

ANEURYSM, RUPTURED – DIAGNOSIS ANEURYSM, RUPTURED – SURGERY CAROTID ARTERY, INTERNAL – DIAGNOSTIC IMAGING CAROTID ARTERY, INTERNAL – SURGERY ENDOVASCULAR PROCEDURES REOPERATION – METHODS MICROSURGERY – METHODS **For citation:** Litvinenko D.V., Zyablova E.I., Tkachev V.V., Muzlaev G.G. Case of step-by-step combined treatment of a patient with a ruptured aneurysm of the ophthalmic segment of the internal carotid artery. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(4): 64–71. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.277.02 CONTACT INFORMATION:

Dmitry V. Litvinenko, Cand. of Sci. (Medicine), Department of Neurosurgery No. 2, Scientific Research Institute Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Address: 167, 1 May str., Krasnodar, 350086, Russia Тел.: +7 (928) 217-86-34 E-mail: dlmalit73@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest. **Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

Received: 24.03.2021 **Accepted:** 11.04.2021 **Published online:** 23.09.2021 **Date of publication:** 29.11.2021

Список сокращений: ВСА – внутренняя сонная артерия

Аневризмы внутренней сонной артерии (ВСА) занимают второе место по частоте встречаемости среди церебральных аневризм; до 5% от их общего количества составляют аневризмы офтальмического сегмента [1]. В связи с особенностями расположения эти аневризмы относятся к сложным для радикального выключения в остром периоде кровоизлияния объектам [2]. В нашем отделении на протяжении многих лет применяется стратегия раннего экстренного лечения, направленная на сокращение частоты неблагоприятных исходов лечения вследствие повторных кровотечений из разорвавшихся аневризм [3]. В настоящее время вопросы выбора метода выключения церебральных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния четко регламентированы рекомендациями зарубежных и отечественной профессиональных ассоциаций [4]. Вместе с тем тактика лечения пациентов с не полностью окклюзированными и частично реканализованными аневризмами после ранее проведенного внутрисосудистого или микрохирургического лечения остается предметом дискуссий [5-7]. Приводим описание такого клинического наблюдения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 42 лет поступила в региональный сосудистый центр 20.12.2016. Заболела остро на работе, когда на фоне резко возникшей головной боли потеряла сознание. Госпитализирована в первичное сосудистое отделение по месту жительства, где при компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлено субарахноидальное кровоизлияние, после чего переведена в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского».

При поступлении: общее состояние тяжелое. Соматический статус без значимой патологии. Неврологический статус: умеренное оглушение, на вопросы отвечает после нескольких повторений, КТ – компьютерная томография

выполняет простые инструкции, быстро истощается, умеренный менингеальный синдром, по шкале Hunt-Hess III ст. На КТ головного мозга определяется кровь в арахноидальном пространстве преимущественно левой сильвиевой щели, Fisher III ст. (рис. 1а). При церебральной ангиографии выявлена аневризма офтальмического сегмента левой ВСА с верхнемедиальным направлением купола, двумя дивертикулами (рис. 16).

Учитывая тяжесть состояния, труднодоступное для микрохирургического вмешательства расположение аневризмы, сроки от момента кровоизлияния, выполнено экстренное внутрисосудистое вмешательство – окклюзия полости аневризмы микроспиралями типа С по Raymond-Roy без имплантации внутричерепного стента (рис. 2a).

Течение послеоперационного периода без осложнений. При контрольной КТ головного мозга (от 23.12.2016) в паренхиме мозга очаговых изменений не выявляется. Слева параселлярно визуализируются металлические артефакты (спирали). Выписана на 9-е сутки от момента кровоизлияния с регрессом общемозговой и менингеальной симптоматики.

Учитывая высокий риск реканализации аневризмы при неполном ее выключении, через 2 месяца поступила для проведения контрольной ангиографии. Жалобы на периодическую головную боль, нарушение зрения; сохраняет практически прежний уровень активности и выполняет привычную работу. Состояние удовлетворительное, соматический статус без патологии. Неврологический статус: эмоционально лабильна, выпадение латерального поля зрения правого глаза, легкий прозопарез справа, незначительные нарушения координации, менингеальных симптомов не определяется. При контрольной церебральной ангиографии визуализируются микроспирали в куполе аневризмы, определяется реканализация пришеечной части и нижних отделов купола ранее эмболизированной аневризмы левой ВСА (рис. 2б).



РИС. 1. Данные визуальных методов исследования при поступлении 20.12.2016: а) компьютерная томограмма головного мозга. Стрелками указана кровь в арахноидальном пространстве; б) церебральная ангиография, проекция ³/₄. Стрелкой указана аневризма.

FIG 1. Imaging data on admission 20.12.2016: a) computed tomogram of the brain. The arrows indicate blood in the arachnoid space; 6) Cerebral angiography, projection ³/₄. The arrow indicates an aneurysm.



РИС. 2. Церебральная ангиография: а) на момент эмболизации аневризмы микроспиралями. Стрелкой указан купол аневризмы, заполненный микроспиралями; б) через 2 месяца. Стрелка указывает на реканализацию аневризмы. **FIG. 2.** Cerebral angiography: a) coil embolization of the aneurysm. The arrow indicates the dome of the aneurysm filled with coils; б) after 2 months. The arrow indicates the recanalized part of the aneurysm.

В ходе коллегиального обсуждения с участием нейрохирургов и рентген-хирургов принято решение об открытом оперативном лечении. 03.03.2017 выполнено превентивное выделение левой общей сонной артерии и ее ветвей на шее; левосторонняя птериональная краниотомия с экстрадуральной резекцией переднего наклоненного отростка, клипирование аневризмы левой глазной артерии. Послеоперационный период протекал без нарастания неврологической симптоматики, после снятия швов выписана в удовлетворительном состоянии.

По данным КТ, выполненной на следующие сутки после операции, визуализировалось состояние после

левосторонней птериональной трепанации, клипсы и микроспирали в области левой ВСА, незначительная зона пониженной плотности в левой лобной доле, субдурально определяются пузырьки воздуха, следы крови (рис. 3).

При поступлении через год на контрольную ангиографию: в соматическом и неврологическом статусах без грубых отклонений от нормы. По данным ангиографии от 10.05.2018 полость аневризмы не контрастируется, церебральный кровоток не скомпрометирован.

Состояние на март 2021 г.: пациентка социально адаптирована в прежнем объеме, клинически



РИС. 3. Компьютерная томография головного мозга через сутки после операции клипирования аневризмы внутренней сонной артерии 04.03.2017: а) клипсы (толстая стрелка) и микроспирали аневризмы внутренней сонной артерии (тонкая стрелка); б) пузырьки воздуха (пунктирные стрелки), следы крови в зоне операционного доступа (толстая стрелка), зона пониженной плотности левой лобной доли (тонкая стрелка).

FIG. 3. Computed tomography of the brain on the 1st day after the operation of clipping the internal carotid artery aneurysm 04.03.2017: a) the clips (thick arrow) and coil of the internal carotid artery aneurysm (thin arrow); δ) air bubbles (dotted arrows), traces of blood in the area of surgical access (thick arrow), the area of reduced density of the left frontal lobe (thin arrow).

без ухудшения состояния, запланировано контрольное обследование на август 2021 г.

ОБСУЖДЕНИЕ

При лечении аневризм офтальмического сегмента ВСА в остром периоде кровоизлияния внутрисосудистый метод выключения аневризмы признается приоритетным большинством авторов [8].

До настоящего времени принято считать, что применение стент-ассистенции в остром периоде кровоизлияния сопряжено с увеличением числа интраоперационных осложнений [9].

Поэтому сомнительна целесообразность «любой ценой» добиваться тотального выключения аневризмы из кровотока, если это сопряжено с увеличением риска развития тяжелых осложнений. В этой связи выполненная пациентке в первые сутки кровоизлияния субтотальная окклюзия аневризмы с последующим ранним ангиографическим контролем представляется нам методом выбора в данной клинической ситуации.

Вместе с тем выявление у пациентки молодого (по классификации Всемирной организации здравоохранения) возраста помимо «уплотнения» ранее имплантированных микроспиралей еще и значительного увеличения пришеечной части аневризмы являлось предметом для более детальной проработки хирургической тактики лечения в восстановительном периоде инсульта.

Нами рассматривались следующие варианты лечения: 1) повторное внутрисосудистое вмешательство путем доэмболизации аневризмы с баллон- или стент-ассистенцией; 2) имплантация поток перенаправляющего стента; 3) микрохирургическое выключение аневризмы.

В случае повторной внутрисосудистой операции путем доэмболизации аневризмы микроспиралями наряду со сложностью самого вмешательства с использованием баллон- или стент-ассистенции и высокой стоимостью применяемого расходного материала увеличивается риск церебральных тромбоэмболических осложнений. Данный тип операций не устраняет (в редких случаях может усугубить) объемное воздействие заполненного спиралями увеличенного купола аневризмы на прилежащий зрительный нерв, что не позволяло нам рассчитывать на регресс зрительных нарушений, имеющихся у пациентки.

Использование поток перенаправляющих стентов при лечении параклиноидных аневризм также не устраняет масс эффект от купола аневризмы на структуры зрительного анализатора. Более того, применение таких стентов может вызывать окклюзию и (или) тромбоз глазной артерии, приводящие к необратимому нарастанию зрительных нарушений, что напрямую связано с техническими особенностями их установки и большей (по сравнению с обычным стентом) площадью тромбогенной поверхности. Суммарная частота тяжелых осложнений при имплантации изменяющих поток устройств достигает 9,6% (4% – геморрагических, 5,6% – тромбоэмболических) [10]. Частота летальных исходов в крупных исследованиях варьирует от 1,3 до 5,4% [11, 12].

Помимо этого, использование поток перенаправляющих стентов более значимо увеличивает стоимость лечения, а выполнение данного типа операций в описываемый период времени было возможно только в условиях инокраевых федеральных лечебных учреждений, что откладывало на неопределенный срок проведение оперативного лечения, тем самым повышая риск повторного кровоизлияния.

Открытые операции имеют значительно меньшую себестоимость. Микрохирургическое вмешательство позволяет устранить объемное воздействие, вызываемое куполом аневризмы, а ее выполнение в восстановительном периоде кровоизлияния сопровождается значительно меньшей операционной травмой и лучшими функциональными исходами по сравнению с операциями, проводимыми в остром периоде кровоизлияния.

Положительной стороной микрохирургических вмешательств является их достоверно большая радикальность в сравнении с внутрисосудистыми [5]. Так, частота реканализации аневризм после внутрисосудистого лечения в первые годы после операции выявляется у 17,4% пациентов [13], а при длительном наблюдении – у 40% [14]. К недостаткам открытых операций можно отнести возможность развития тяжелых осложнений, связанных с нейрохирургическим доступом (оболочечные и внутримозговые гематомы, пневмоцефалия, ликворея, тракционная травма мозга); большую частоту инфекционных осложнений и длительность нахождения пациента в стационаре.

При выборе тактики лечения мы также учитывали собственный хирургический опыт. Отделение на указанном этапе располагало опытом открытых

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Литвиненко внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. В.В. Ткачев – концепция и руководство написанием статьи, Г.Г. Музлаев – редакция текста статьи. Е.И. Зяблова принимала участие в обследовании пациента, подготовке материалов клинического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

 Okuyama T., Sasamori Y., Takahashi H., et al. Study of multiple cerebral aneurysms comprised of both ruptured and unruptured aneurysm – an analysis of incidence rate with respect to site and size. No shinkei geka. 2004; 32(2): 121–125. PMID: 15031972 операций у 68 пациентов с параклиноидными аневризмами. В группе из 27 пациентов, оперированных на «холодных» и интактных аневризмах, осложнения, связанные с оперативным лечением, развились у 5 (19%). Из них лишь у одного из пациентов это привело к инвалидизации (4,3%), летальных исходов не было. Исходя из вышеизложенного, мы имели веские основания рассматривать открытое оперативное вмешательство как «метод выбора», имеющий сопоставимые с внутрисосудистым методом лечения риски развития тяжелых осложнений при меньшей летальности и большей радикальности.

В ходе коллегиального обсуждения мы отдали предпочтение микрохирургическому методу лечения, что позволило радикально окклюзировать аневризму, устранить в ходе операции объемное воздействие купола аневризмы на зрительный нерв и сохранить пациентке исходный уровень активности и качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение открытых операций остается методом выбора у большинства пациентов с остаточными и рецидивными церебральными аневризмами, подвергавшихся внутрисосудистому лечению в остром периоде кровоизлияния.

В условиях регионального здравоохранения с целью своевременного выявления рецидивных аневризм после проведенного микрохирургического и внутрисосудистого лечения мы рекомендуем контрольные ангиографические исследования через 6–12 месяцев при исходно радикальном выключении аневризмы. В остальных случаях период ожидания контрольного лучевого обследования целесообразно сократить до периода санации ликворопроводящих путей, разрешения отека мозга и вазоспазма (ориентировочно 2–3 мес.).

Вопросы диспансерного наблюдения, сроки и модальность контрольных лучевых исследований, хирургическая тактика в отношении больных данного контингента требуют дальнейшего изучения.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Litvinenko developed the main concept of the article, wrote the text, approved the final version, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Vyacheslav V. Tkachev – concept and guidance of writing the article, Gerasim G. Muzlaev – edition of the article text. Elena I. Zyablova took part in the examination of the patient, analysis and interpretation of data of the clinical case.

 Okuyama T., Sasamori Y., Takahashi H., et al. Study of multiple cerebral aneurysms comprised of both ruptured and unruptured aneurysm – an analysis of incidence rate with respect to site and size. No shinkei geka. 2004; 32(2): 121–125. PMID: 15031972

- 2 Шехтман О.Д., Элиава Ш.Ш., Пилипенко Ю.В., Коновалов А.Н. Планирование хирургического лечения больших и гигантских аневризм внутренних сонных артерий на основании их топографо-анатомических вариантов. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. 2017; 81(4): 17–25. https://doi.org/10.17116/neiro201781417-25. PMID: 28914867
- 3 Nieuwkamp D.J., De Gans K., Algra A., et al. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid haemorrhage – an observational study in The Netherlands. Acta neurochir (Wien). 2005; 147(8): 815–821. https://doi.org/10.1007/s00701-005-0536-0. PMID: 15944811
- 4 Steiner T., Juvela S., Unterberg A., et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc. Dis. 2013; 35(2): 93–112. https://doi.org/10.1159/000346087. PMID: 23406828
- 5 Molyneux A.J., Kerr R.S., Yu L.M., et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet. 2005; 366(9488): 809–817. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(05)67214-5. PMID: 16139655
- 6 *Крылов В.В., Григорьева Е.В.* КТ-ангиография аневризм головного мозга. М.: Принт-Студио, 2020, 216 с.
- 7 Connolly Jr E. S., Rabinstein A. A., Carhuapoma J.R., et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association. Stroke. 2012; 43(6): 1711–1737. https://doi.org/10.1161/ STR.0b013e3182587839. PMID: 22556195
- 8 Элиава Ш. Ш., Белоусова О. Б., Пилипенко Ю. В. и др. Хирургическое лечение больных с аневризмами сосудов головного мозга в острой стадии разрыва: динамика результатов за 2006–2018 гг. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. 2019; 83(5): 5–13. https://doi.org/10.17116/ neiro2019830515. PMID: 31825370
- 9 Kalani M.Y.S., Park M.S., Taussky P., McDougll C.G.Flow diversion of tandem cerebral aneurysms: a multi-institutional retrospective study. Description: New York: Thieme, 2018. P. 118–124.
- 10 Mitchell B., Aguilar-Salinas P., Aghaebrahim A.N., Sauvageau E. Low diverters for brain aneurysm treatment: intraprocedural complications and management. In book: Flow diversion of cerebral aneurysms. 1st Edition. Chapter: 15 Publisher: Thieme Medical Publishers Editors: Park M.S., Taussky Ph, Albuquerque F.C., McDougall C.G. 2018. P. 110–117.
- 11 Cagnazzo F., Perrini P., Dargazanli C., Lefevre P.-H. Treatment of Unruptured Distal Anterior Circulation Aneurysms with Flow-Diverter Stents: A Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2019 Apr; 40(4): 687–693. https://doi.org/10.3174/ajnr.a6002. PMID: 30872418
- 12 Brinjikji W., Murad M.H., Lanzino G., et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a metaanalysis. Stroke.2013; 44(2): 442–447. https://doi.org/10.1161/ STROKEAHA.112.678151. PMID: 23321438

- 2 Shekhtman O.D., Ehliava SH.SH., Pilipenko YU.V., Konovalov A.N. Planirovanie khirurgicheskogo lecheniya bol'shikh i gigantskikh anevrizm vnutrennikh sonnykh arteriľ na osnovanii ikh topografo-anatomicheskikh variantov. [On the classification of large and giant paraclinoid internal carotid artery aneurysms]. Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2017; 81(4): 17–25 (in Russian). https://doi.org/10.17116/neiro201781417-25. PMID: 28914867
- 3 Nieuwkamp D.J., De Gans K., Algra A., et al. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid haemorrhage – an observational study in The Netherlands. Acta neurochir (Wien). 2005; 147(8): 815–821. https://doi.org/10.1007/s00701-005-0536-0. PMID: 15944811
- 4 Steiner T., Juvela S., Unterberg A., et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc. Dis. 2013; 35(2): 93–112. https://doi.org/10.1159/000346087. PMID: 23406828
- 5 Molyneux A.J., Kerr R.S., Yu L.M., et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet. 2005; 366(9488): 809–817. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(05)67214-5. PMID: 16139655
- 6 Krylov V.V., Grigor 'eva E.V. KT-angiografiya anevrizm golovnogo mozga. [CT-angiography of brain aneurysms]. Moscow: Print-Studio, 2020, 216 p (in Russian).
- 7 Connolly Jr E. S., Rabinstein A. A., Carhuapoma J.R., et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. Stroke. 2012; 43(6): 1711–1737. https://doi.org/10.1161/ STR.0b013e3182587839. PMID: 22556195
- 8 Ehliava SH. SH., Belousova O. B., Pilipenko YU. V., et al. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s anevrizmami sosudov golovnogo mozga v ostroi stadii razryva: dinamika rezul'tatov za 2006–2018 gg. [Surgical treatment of patients with cerebral aneurysms in the acute stage of rupture: dynamics of results during 2006–2018]. Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2019; 83(5): 5–13 (In Russian). https://doi. org/10.17116/neiro2019830515. PMID: 31825370
- 9 Kalani M.Y.S., Park M.S., Taussky P., McDougll C.G.Flow diversion of tandem cerebral aneurysms: a multi-institutional retrospective study. Description: New York: Thieme, 2018. P. 118–124.
- 10 Mitchell B., Aguilar-Salinas P., Aghaebrahim A.N., Sauvageau E. Low diverters for brain aneurysm treatment: intraprocedural complications and management. In book: Flow diversion of cerebral aneurysms. 1st Edition. Chapter: 15 Publisher: Thieme Medical Publishers Editors: Park M.S., Taussky Ph, Albuquerque F.C., McDougall C.G. 2018. P. 110–117.
- 11 Cagnazzo F., Perrini P., Dargazanli C., Lefevre P.-H. Treatment of Unruptured Distal Anterior Circulation Aneurysms with Flow-Diverter Stents: A Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2019 Apr; 40(4): 687-693. https://doi.org/10.3174/ajnr.a6002. PMID: 30872418
- 12 Brinjikji W., Murad M.H., Lanzino G., et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a metaanalysis. Stroke.2013; 44(2): 442–447. https://doi.org/10.1161/ STROKEAHA.112.678151. PMID: 23321438

- 13 Campi A., Ramzi N., Molvneux A.J., et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Stroke. 2007; 38(5): 1538-1544. https://doi.org/10.1161/ STROKEAHA.106.466987. PMID: 17395870
- 14 Raymond J., Guilbert F., Weill A., et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. Stroke. 2003: 34(6): 1398–1403. https://doi. org/10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9. PMID: 12775880

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Литвиненко Дмитрий Викторович[⊠], канд. мед. наук, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2 НИИ ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4831-1874

Зяблова Елена Игоревна, канд. мед. наук, зав. рентгеновским отделением НИИ ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6845-5613

Ткачев Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, зав. нейрохирургическим отделением № 2 НИИ ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5600-329X

Музлаев Герасим Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9258-5330

- 13 Campi A., Ramzi N., Molvneux A.J., et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Stroke. 2007; 38(5): 1538–1544. https://doi.org/10.1161/ STROKEAHA.106.466987. PMID: 17395870
- 14 Raymond J., Guilbert F., Weill A., et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. Stroke. 2003: 34(6): 1398-1403. https://doi. org/10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9. PMID: 12775880

Dmitry V. Litvinenko[⊠], Cand. of Sci. (Medicine), neurosurgeon, Department of Neurosurgery No. 2, Scientific Research Institute Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4831-1874

Elena I. Zyablova, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Radiology Department, Scientific Research Institute Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6845-5613

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Neurosurgery No. 2, Scientific Research Institute Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor, Department of Surgery, Kuban State Medical University.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5600-329X

Gerasim G. Muzlaev, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kuban State Medical University. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9258-5330

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author
Acknowledgements for peer review and assistance in preparing manuscripts for publication

We thank the following individuals for serving as peer reviewers of manuscripts submitted for consideration for publication this 2021:

- Mikhail A. Agapov (Moscow, Russia)
- Vladimir Anikin (London, Great Britain)
- Nikolay N. Bagmet (Moscow, Russia)
- Vladimir V. Balaban (Moscow, Russia)
- Nikolay L. Bayandin (Moscow, Russia)
- Sergey B. Bolevich (Moscow, Russia)
- Alexey O. Bueverov (Moscow, Russia)
- Andrey Y. Bulanov (Moscow, Russia)
- Ekaterina L. Bulanova (Moscow, Russia)
- Olga V. Vorobyeva (Moscow, Russia)
- Irina V. Galtseva (Moscow, Russia)
- Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
- Shurat B. Gorieva (Moscow, Russia)
- Anna Guller (Sydney, Australia)
- Svetlana O. Dubrovina (Rostov-on-Don, Russia)
- Grigory Y. Evzikov (Moscow, Russia)
- Angelina V. Zorkina (Saransk, Russia)
- Alexander V. Karaulov (Moscow, Russia)
- Alexey M. Karachun (St. Petersburg, Russia)
- Yury E. Kitsenko (Moscow, Russia)
- Ksenia E. Lazareva (Moscow, Russia)
- Tatyana L. Lapina (Moscow, Russia)
- Alexander N. Lukashev (Moscow, Russia)
- Alexey V. Lychagin (Moscow, Russia)

- Elena A. Movchan (Novosibirsk, Russia)
- Andrey P. Momot (Barnaul, Russia)
- Olga L. Morozova (Moscow, Russia)
- Isa T. Mukhamedov (Moscow, Russia)
- · Dmitry A. Napalkov (Moscow, Russia)
- Karina L. Raikhelson (St. Petersburg, Russia)
- Teimuraz R. Rafaeli (Moscow, Russia)
- Yuri A. Rochev (Galway, Ireland)
- · Lyubov O. Severgina (Moscow, Russia)
- Marina I. Sekacheva (Moscow, Russia)
- Ekaterina V. Sluhanchuk (Moscow, Russia)
- Antonina G. Solopova (Moscow, Russia)
- Alexandra V. Strelkova (Arkhangelsk, Russia)
- Albert A. Sufianov (Tyumen, Russia)
- Vyacheslav V. Tkachev (Krasnodar, Russia)
- Vasily N. Tsygan (Moscow, Russia)
- Gennady E. Chmutin (Moscow, Russia)
- Andrey G. Shapkin (Tyumen, Russia)
- · Alexander S. Shershever (Yekaterinburg, Russia)
- Yulia O. Shulpekova (Moscow, Russia)
- Vladimir N. Ektov (Voronezh, Russia)
- Yuri A. Yakimov (Moscow, Russia)
- · Elena V. Yakovleva (Moscow, Russia)
- · Alexander N. Yakunin (Saratov, Russia)

In addition, we are very grateful to Nikolai M. Bulanov, Anastasia A. Shchendrygina, Ekaterina V. Slukhanchuk, and Irina A. Tarasova for their help in editing the manuscripts and for guiding the review process. We also thank the students of Sechenov University Mariia-Doris E. Khen, Maria S. Nagorneva, Aya L. Magomadova, and Diana I. Koroleva for their assistance with the technical editing of the texts and checking the bibliography.



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)