

# Ukrainian Neurosurgical Journal

Том 29, №4, 2023

Науково-практичний журнал (спеціалізоване видання для лікарів)  
Заснований у квітні 1995 року. Виходить 4 рази на рік.  
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №23771-13611ПР від 14 лютого 2019 р.

Журнал входить до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть бути опубліковані результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (Наказ МОН України від 15.10.2019 № 1301)

Всі рукописи, що надходять до редакції, обов'язково рецензуються

## Засновники

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН України  
Українська Асоціація Нейрохірургів  
Національна академія медичних наук України

## Видавець

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН України

## Адреса видавця та редакції

вул.Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна  
Тел. +380 44 483-91-98  
Факс +380 44 489-35-61  
E-mail: unj.office@gmail.com  
http://theunj.org

Підписано до друку  
з оригінал-макета 07.12.2023  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Папір офсетний №1  
Замовлення № 23-89

Наклад 300 прим.

Поліграфічні послуги  
ФОП Голосуй І.Е.  
Свідоцтво АА №921702  
вул. Кирилівська, 86, Київ, 04080, Україна  
тел. +380 44 239-19-85

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе  
рекламодавець

Усі права стосовно опублікованих статей належать їх  
авторам

Усі права стосовно будь-яких інших публікацій, крім  
авторських статей, належать видавцеві



Видання використовує ліцензію  
Creative Commons - CC BY - Зазначення Авторства -  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.  
Ця ліцензія дозволяє іншим розповсюджувати, редагувати  
твір, вносити в нього зміни, і брати його за основу для  
інших творів, навіть для використання з комерційною  
метою, за умови зазначення авторства.

## Головний редактор

Педаченко Євгеній Георгійович • Київ, Україна

## Заступник головного редактора

Білошицький Вадим Васильович • Київ, Україна

## Завідувач редакції

Никифорова Анна Миколаївна • Київ, Україна

## Редакційна колегія

Арраез Мігель А. • Малага, Іспанія  
Вукич Мирослав • Загреб, Хорватія  
Газіоглу Нурпері • Істанбул, Туреччина  
Гук Андрій Петрович • Київ, Україна  
Ендрюс Рассел Дж. • Лос Гатос, Сполучені Штати  
Запухлих Григорій • Кишинів, Молдова  
Зельман Володимир • Лос-Анджелес, Сполучені Штати  
Калангу Казаді • Хараре, Зімбабве  
Карієв Гайрат Маратович • Ташкент, Узбекистан  
Като Йоко • Тойоакі, Японія  
Крегг Роман • Лондон, Велика Британія  
Малишева Тетяна Андріївна • Київ, Україна  
Медведев Володимир Вікторович • Київ, Україна  
Меламед Ізраїль • Беер Шева, Ізраїль  
Нетлюх Андрій Михайлович • Львів, Україна  
Райнов Микола • Мюнхен, Німеччина  
Расуліч Лукас Грюїца • Белград, Сербія  
Розуменко Володимир Давидович • Київ, Україна  
Рутка Джеймс • Торонто, Канада  
Сірко Андрій Григорович • Дніпро, Україна  
Смоланка Володимир Іванович • Ужгород, Україна  
Смрчка Мартін • Брно, Чеська Республіка  
Фіщенко Яків Віталійович • Київ, Україна  
Хижняк Михайло Віталійович • Київ, Україна  
Цимбалюк Віталій Іванович • Київ, Україна

Оригінал-макет журналу затверджений і рекомендований до друку  
та поширення через Інтернет на спільному засіданні Редакційної  
колегії Ukrainian Neurosurgical Journal та вченої ради Інституту  
нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол  
№ 13 від 24.11.2023)

## Перша сторінка обкладинки

Рисунки до статті З.К. Меліков, В.В. Медведев "Травма  
периферичного нерва: молекулярна патофізіологія та перспективи  
відновного лікування засобами клітинної трансплантації (огляд  
літератури)" (стор. 3-12)

## Зміст

### Оглядова стаття

*З.К. Меліков, В.В. Медведєв*

Травма периферичного нерва: молекулярна патофізіологія та перспективи відновного лікування засобами клітинної трансплантації (огляд літератури) ..... 3-12

### Оригінальна стаття

*М.О. Гук, О.В. Українець*

Ендоскопічне ендоназальне хірургічне лікування велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему ..... 13-21

*О.С. Нехлопочин, А.М. Никифорова, В.В. Вербов, Т.А. Йовенко, Є.В. Чешук*

Аналіз епідеміології травматичних ушкоджень хребта в країнах Східної Європи ..... 22-34

*В.Ю. Калюжка, В.О. П'ятикоп, М.А. Маркевич, Ю.О. Бабалян*

Визначення рівнів медіаторів запалення в спинномозковій рідині при формуванні церебрального вазоспазму та відтермінованої церебральної ішемії після субарахноїдального крововиливу ..... 35-41

*S.M. Yeghunyanyan, M.A. Yeghunyanyan*

Comparative assessment of methods of the operative treatment of facial nerve damage caused during cerebellopontine angle neurinoma and meningioma removals ..... 42-45

*М.О. Гук, А.А. Чуков*

Ендоназальне ендоскопічне хірургічне лікування краніофарингіом. Наш досвід ..... 46-56

Ukr Neurosurg J. 2023;29(4):3-12  
doi: 10.25305/unj.288785

## Травма периферичного нерва: молекулярна патофізіологія та перспективи відновного лікування засобами клітинної трансплантації (огляд літератури)

З.К. Меліков, В.В. Медведєв

Кафедра нейрохірургії,  
Національний медичний  
університет імені О.О. Богомольця,  
Київ, Україна

Надійшла до редакції 09.10.2023  
Прийнята до публікації 10.11.2023

**Адреса для листування:**  
Меліков Зія Камілі огли, Кафедра  
нейрохірургії, Національний  
медичний університет імені  
О.О. Богомольця, вул. Платона  
Майбороди, 32, Київ, 04050,  
Україна, e-mail: melikov\_ziya@ukr.  
net

Травма периферичних нервів (ТПН) є поширеною патологією: на її частку припадає 1–5% від усіх травм мирного часу та 12% від усіх бойових травм. Ця травма призводить до інвалідизації, розвитку хронічних больових синдромів й істотного погіршення якості життя постраждалих. Нині у випадку найчастішого виду бойової травми — ураження кінцівок — лікування ТПН здебільшого відбувається в останню чергу («за залишковим принципом»). Сучасні засоби хірургічного і консервативного лікування ТПН не забезпечують повного відновлення втрачених функцій, тому відновне лікування ТПН є актуальною біомедичною проблемою. Висвітлено відомі нині молекулярні механізми різних стадій ТПН, а також пластичності центральних відділів нервової системи на тлі цієї травми. Описано основні причини обмеження автогенного відновлення функцій після перенесеної ТПН: відсутність релевантної просторової організації відновного росту аксонів у ділянці ТПН, післятравматична загибель нейронів спинномозкових вузлів і центральних відділів нервової системи, неспроможність до пластичної перебудови нейронних мереж головного і спинного мозку, незворотність атрофії денервованих м'язів. З огляду на це, констатовано, що засоби відновного лікування ТПН слід застосовувати не лише до епіцентру ТПН, а й і до центральних відділів нервової системи і денервованих м'язів. Мезенхімальні стовбурові клітини є відомим засобом позитивного впливу на регенераційний процес у вогнищі ТПН, а також джерелом підтримувального впливу й ампліфікатором пластичності нейронних мереж мозку, що робить ці клітини перспективним елементом біоінженерного лікування ТПН. Найменш вивченим залишається вплив мезенхімальних стовбурових клітин на центральні відділи нервової системи при ТПН. Дані літератури свідчать, що такий вплив може забезпечити підтримку вторинно постраждалих нейронів і стимулювати пластичну перебудову мереж мозку, тобто в цілому значно поліпшити результати відновного лікування ТПН.

**Ключові слова:** травма периферичного нерва; аксонотомія; апоптоз; регенерація нерва; пластичність нейронних мереж; мезенхімальні стовбурові клітини

### Епідеміологія травми периферичних нервів

Травма периферичного нерва (ТПН) залишається поширеною патологією, яка є однією з важливих причин тривалої чи пожиттєвої втрати працездатності й погіршення якості життя в багатьох постраждалих. На цей вид ушкоджень припадає 1–5% від усіх травм мирного часу [1–3, 4, 6], а показник річної захворюваності становить 13–23 випадків на 100 тис. населення [7, 13].

У зв'язку з характерною симптоматикою дефіциту рухової функції, а також через високу ймовірність розвитку хронічного больового синдрому, ТПН асоціюється зі значними фінансовими витратами [3, 5, 8, 14], які щорічно збільшуються [8, 10]. Це зумовлено, окрім іншого, віком і статтю постраждалих. Так, пацієнти із ТПН у США — це особи віком близько 38 років [10, 13], співвідношення чоловіків і жінок серед постраждалих — 3:1 [10, 13].

На ураження нервів верхньої кінцівки припадає 81–90% від усіх випадків ТПН [10, 14, 15]. Найчастішими є ураження дистальних нервів верхніх кінцівок [13–15]. Лише 10–19% випадків травми периферичної нервової системи припадає на нерви нижньої кінцівки [15–17].

На початку 2000-х років в Україні діагностували щонайменше 2,5–3,0 тис. випадків ТПН щороку, середній вік пацієнтів становив 18–44 роки. У 60–75% постраждалих установлювали інвалідність [18]. За нашими підрахунками з урахуванням світових епідеміологічних даних, вітчизняних епідеміологічних і демографічних показників кумульована кількість інвалідизованих пацієнтів після перенесеної ТПН у довоєнний період в Україні мала становити близько 270 тис. осіб [19].

У структурі бойової травми на ТПН припадає близько 12% випадків [20], причому низка чинників



(травматична хвороба, гнійно-септичні ускладнення, відсутність диференційного підходу до надання медичної допомоги) істотно погіршують результати лікування таких пацієнтів [21, 22].

#### **Проблеми сучасних засобів хірургічного лікування травми периферичних нервів**

Незважаючи на досягнення в розробці ефективних хірургічних засобів лікування ТПН [12, 13, 20, 24–28], результати (з різних причин) далекі до задовільних [19, 20, 23], тому вдосконалення існуючих або створення нових засобів є актуальним завданням.

Досі основним технічним засобом відновлення цілісності периферичного нерва був шов нерва (нейрорафія) [12, 20], при значному дефекті — його пластика [29] чи невротизація [30]. Найбільшими недоліками є значна тривалість таких втручання, їхня залежність від додаткового устаткування та досвіду хірурга, додаткове травмування нерва під час нейрорафії, негативний вплив шовного матеріалу на процес регенерації, значна ймовірність місцевих запальних ускладнень та неспроможності шва, недостатня герметизація торців нерва, що призводить до аберантного росту нервових волокон з утворенням невроми [23–25, 31]. У зв'язку з цим активно розробляються засоби безшовного з'єднання кінців перетнутого нерва (хімічного, фотохімічного, лазерного зварювання, електрозварювання тощо) [23, 31, 33–39], а також мікроструктуровані та наноструктуровані біоінженерні з'єднувачі, що містять клітини, які сприятимуть швидкому проростанню ділянки травми судинним і нервовим компонентами [24, 40–42].

#### **Патофізіологія травми периферичних нервів**

Очевидно, що подальше вдосконалення відновного лікування ТПН неможливе без урахування інтимних механізмів патофізіології цього виду травми.

Реакції, які ініціюються ТПН, зачіпають не лише вогнища травми, а й віддалені, але пов'язані з ушкодженням нервом ділянки нервової системи — чуливого та вегетативних вузлів, сірої речовини спинного мозку, стовбурових, підкіркових і кіркових відділів головного мозку, а також денервованих м'язів та інших органів [45–49].

Основними процесами, що відбуваються у вогнищі травми, є руйнування дистальної частини і ділянки проксимальної частини перетнутого нерва, відоме як волерівська дегенерація [19, 43, 44]. Уже протягом перших 30 хв після перетину формується найбільший сегмент дегенерації проксимальної частки нерва, протягом 8–24 год — відбуваються дегенеративні зміни дистальної частини [19, 43], а весь процес триває близько 1–2 тиж [19, 43].

Волерівська дегенерація ініціюється швидким збільшенням концентрації іонів кальцію поблизу розриву аксональної мембрани, зокрема завдяки відкриттю катіонних каналів аксолеми [45] і вивільненню іонів кальцію з ендоплазматичних депо [45–49]. Хвиля збільшення концентрації іонів кальцію поширюється до тіла клітини, спричиняє експорт з ядра гістондеацетилази 5 (histone deacetylase 5

(HDAC5)), яка, ацетилюючи молекули гістону H3, уможливорює транскрипцію певних генів [46–48] (**Рис. 1**).

Друга, повільніша сигнальна хвиля (**Рис. 2**) залежить від зворотного транспорту синтезованих в аксоплазмі поблизу травми білків імпорину-β1 і віментину, які разом з імпортином-α, NLS-вмісними факторами транскрипції (NLS — nuclear localization sequence) і фосфорильованою протеїнкіназою ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) формують ретроградний сигнальний комплекс, асоційований із динеїном [45]. Після надходження в сому компоненти цього комплексу активують фактор транскрипції Elk-1 (ETS (E26 transformation-specific/erythroblast transformation specific) like-1) і також впливають на експресію генів [45]. Інший комплекс, що формується після аксонотомії, містить фактор транскрипції STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), імпортин-α, протеїнкінази DLK (dual leucine zipper kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase) та фактор JIP3 (JNK-interacting protein) і динеїн-залежним чином транспортується в тіло нейрона, де активує субодиночку фактора транскрипції AP-1 (activator protein 1) c-Jun і фактор транскрипції ATF3 (activating transcription factor 3) [45–49].

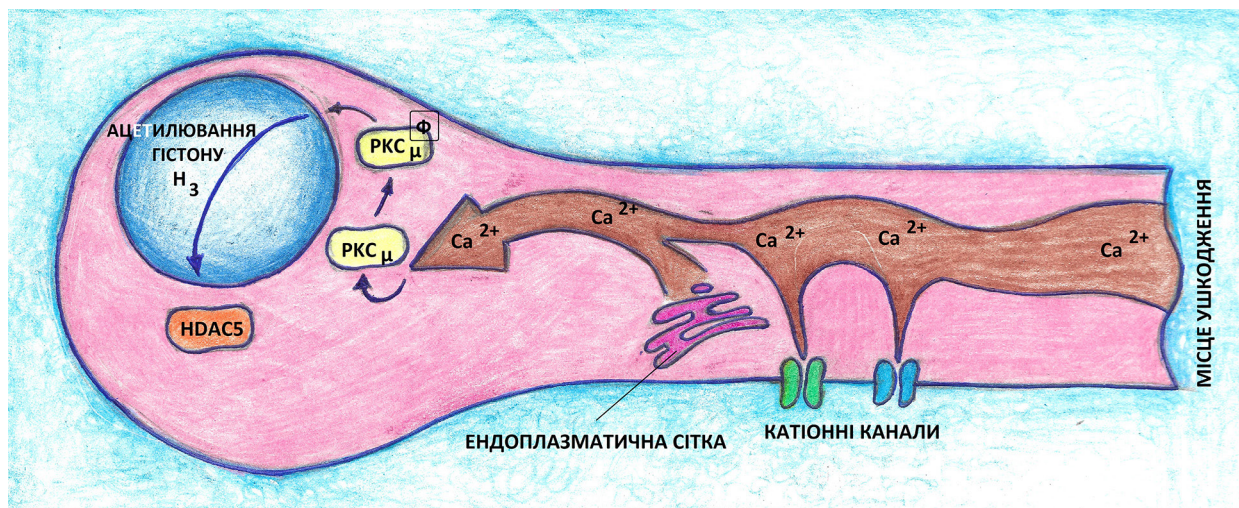
Зазначені фактори транскрипції ініціюють транскрипційну відповідь нейрона на ушкодження [45–50]. У деяких випадках описаний ланцюг реакцій на тлі тригерованої аксонотомією кальпаїнзалежної та убіквітинзалежної дегенерації аксоскелета [19, 43] може трансформуватися в апоптотичну загибель клітини [19, 48].

Паралельно впродовж перших хвилин після аксонотомії активована нейролігінами аксолеми рецепторна тирозинкіназа ErbB2 (erythroblastosis oncogene B receptor tyrosine kinase 2) нейролемоцитів ініціює MAPK-каскад (mitogen-activated protein kinase) і до кінця 2-ї доби формування мієліну припиняється [19, 43].

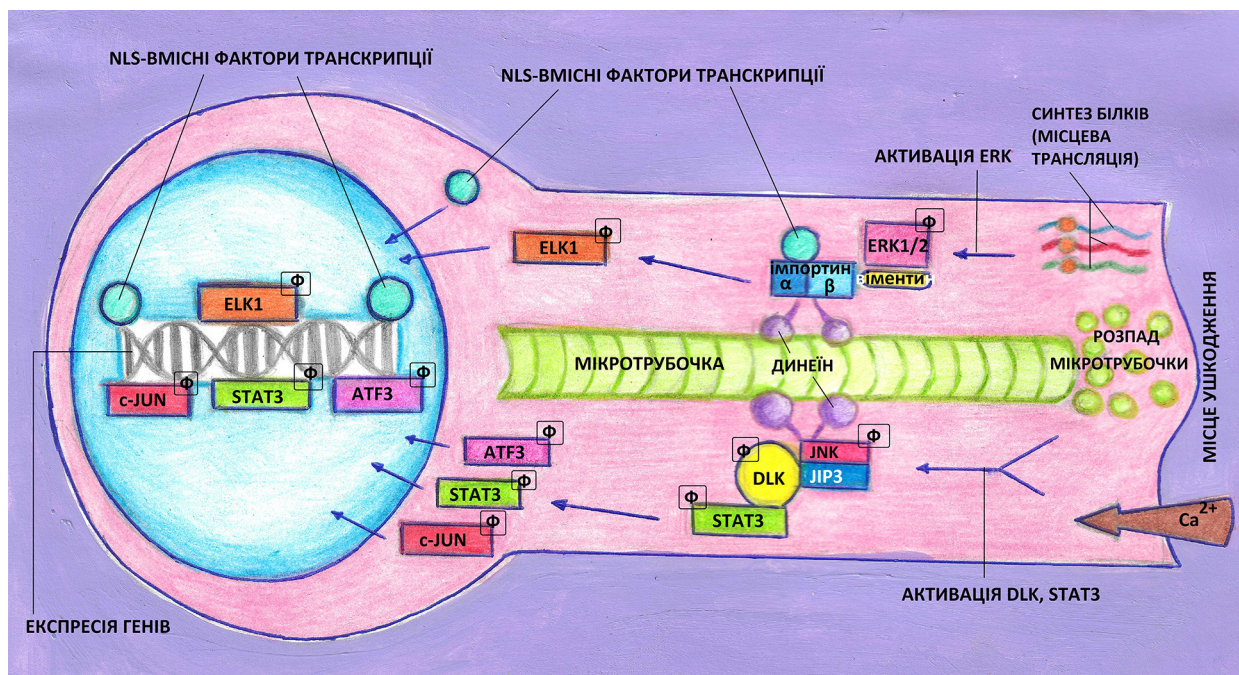
Завдяки факторам LIF (leukemia inhibitory factor) і MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), які експресуються активованими нейролемоцитами, а також завдяки антитілам до мієліну, фактору C5 комплексу й колагену VI типу в місці травми залучаються макрофаги [19, 43, 51–53], не лише резидентні, а й з 4-ї доби периферичні [19, 43, 51, 52]. Загалом у дегенерації периферійної частини травмованого нерва та розвитку локального запального процесу беруть участь макрофаги фракції M1, тоді як макрофаги фракції M2 володіють протизапальними властивостями й беруть участь у процесі регенерації аксонів [19, 52], зокрема в залученні та промітотичній стимуляції попередників шванівських клітин [53]. Інша важлива роль макрофагів на тлі ТПН — локальна стимуляція ангіогенезу [53].

Зазначені фактори транскрипції активують також програму регенерації нейрона [45, 48, 54]. Відновний ріст аксона залежить від численних позаклітинних чинників, зокрема від поверхневих білків шванівських клітин, перичитів, ендотеліоцитів і фібробластів, а також від білків новоутвореної міжклітинної речовини [19, 48, 55, 59, 60].

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтинках сірого, в електронній — у кольорі.



**Рис. 1.** Перша хвиля доцентрової сигналізації після аксонотомії: збільшення концентрації іонів кальцію поблизу розриву аксональної мембрани, активація PKC $\mu$  (protein kinase C $\mu$ ), яка забезпечує ядерний експорт гістондеацетилази (HDAC5), що і спричиняє ацетилювання гістону H3 і експресію численних регуляторів відповіді клітини на аксонотомію



**Рис. 2.** Друга хвиля доцентрової білкової сигналізації після аксонотомії (пояснення в тексті)

Втрата просторового контакту з аксонами, що дегенерують, є важливим промітотичним чинником щодо нейролемоцитів, який реалізується багатьма внутрішньоклітинними і позаклітинними чинниками [56, 57], зокрема залежним від нейрегуліну-1 каскадом [51, 56–58]. Завдяки існуванню залишків ендоневрію незрілі нейролемоцити формують так звані бунгнерівські стрічки, які спрямовують ріст аксонів низкою чинників адгезії, наприклад, ламініном і нінджуріном-1 (p1<sup>n</sup>jurin 1) [19, 43, 48, 54]. Описано також експресію активованими нейролемоцитами, макрофагами та фібробластами дистальної частини травмованого нерва інших регуляторів росту аксона [43, 48, 54, 55].

**Нейропластичність і апоптоз у центральних відділах нервової системи на тлі травми периферичних нервів**

Стан премоторних нейронів кори головного мозку і мотонейронів спинного мозку має важливе значення для успіху відновного процесу при травмі рухових нервів [61–64]. Припускають, що ТПН зумовлює вибіркоче ремоделювання кіркових синапсів, пов'язане з висхідною дегенерацією відростків чутливих і рухових нейронів та їх спорадичною загибеллю [65–70]. Як наслідок — ділянки кори, позбавлені звичайної аферентації, охоплюються мережевими впливами нейронних мереж сусідніх ділянок [70]. Можливим механізмом такого

ремоделювання є колатеральний ріст і формування синапсів відростками нейронів сусідніх ділянок кори, розкриття так званих прихованих міжнейронних зв'язків у межах ділянки, позбавленої звичної аферентації [63, 69, 71].

Унаслідок аксонотомії збільшується об'єм тіла нейрона, ядро зміщується до периферії на тлі хроматолізу [65, 66], що пов'язують з активним синтезом білків, які беруть участь у ремоделюванні зв'язків нейрона й аксоногенезі [72, 73]. Швидке ініціювання нейропластичного процесу після ТПН у дорослої людини спостерігають у спинному мозку, ростровентральній частині довгастого мозку, locus coeruleus, ядрах дорзальних стовпів і шва, навколотової сірій речовині, таламусі та сенсомоторній корі [67, 69, 70, 74].

У деяких випадках аксонотомія провокує апоптоз мотонейронів спинного мозку шляхом збільшення експресії APAF-1 (apoptotic protease activating factor 1), Вах (B-cell lymphoma 2 associated X protein), каспази-3 і каспази-9 [75–77]. За цих же умов спостерігають некротичні зміни в сірій речовині спинного мозку на тлі збільшення тканинної концентрації глутамату та зменшення вмісту цАМФ [77]. Наслідками поширеної загибелі нейронів спинного мозку є реактивний гліоз [62, 77–80] і перебудова нейронної мережі рухової системи.

Загалом перебудова нейронних мереж мозку на тлі ТПН є найімовірнішим механізмом зміни їхньої функціональної топології [79, 81–83]. Отже, успіх регенераційного процесу при ТПН значною мірою залежить від якості цього пластичного процесу.

#### **Обмеження регенерації при травмі периферичних нервів і шляхи їх усунення**

Незважаючи на високий авторегенераційний потенціал периферичної нервової системи, ТПН є частою причиною глибоких парезів, невропатичних больових синдромів та інвалідизації [13, 26, 31, 64]. Можна стверджувати, що попри використання сучасних методів діагностики та лікування, в більшості випадків відновлення втрачених функцій травмованого нерва обмежене [19, 23, 65–70]. Це зумовлено принаймні 4 причинами:

- 1) утрудненням і відсутністю правильної простої організації росту аксонів у ділянці ТПН [37, 38];
- 2) постаксонотомічною і вторинною загибеллю нейронів спинномозкових вузлів, спинного і головного мозку [65–71, 78];
- 3) обмеженістю пластичної перебудови нейронних мереж головного і спинного мозку після ТПН [69, 74, 84];
- 4) незворотною атрофією денервованих м'язів [20, 79, 85, 86].

Отже, поліпшити результати відновного процесу на тлі ТПН можуть три типи втручань:

- 1) поліпшення умов для проростання аксонів у зоні ТПН [24, 40–42, 86–89];
- 2) запобігання постаксонотомічній та вторинній загибелі нейронів і стимулювання пластичності нейронних мереж [90–93];
- 3) запобігання загибелі м'язових волокон і підтримання їхньої пластичності [85, 86].

Розробку засобів першого типу пов'язують із удосконаленням технологій з'єднання частин травмованого нерва [23, 31, 33–36, 37–39] і створенням

тунельованих біоінженерних імплантатів, часто у поєднанні з різними видами недиференційованих клітин і факторами росту [24, 40–42, 86–89, 94].

Засоби другого типу мають забезпечити убіквіторний вплив на нейронні мережі головного і спинного мозку, наприклад факторами, які продукують стовбурові клітини [90–92] або на тлі фізичних нейрореабілітаційних програм [93] тощо.

Засобами третього типу слід вважати внутрішньом'язову трансплантацію стовбурових клітин чи їхніх нащадків [87], фізичні нейрореабілітаційні впливи [95] тощо.

#### **Мезенхімальні стовбурові клітини при лікуванні травми периферичних нервів**

Найбільш досліджуваним біоінженерним інструментом підтримувального впливу на нейрони мозку та ймовірним продуцентом факторів, що стимулюють пластичність нейронних мереж, є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) — своєрідні стромальні клітини, які можуть дати початок не лише подібним клітинам, а і прогеніторам, здатним до диференціації у фібробласти, остеоцити, хондроцити, адипоцити тощо [90–92]. Найчастішими джерелами МСК є жирова тканина, кістковий мозок, тканини плаценти, пуповинного канатика, пуповинна кров і пульпа зуба [92, 96].

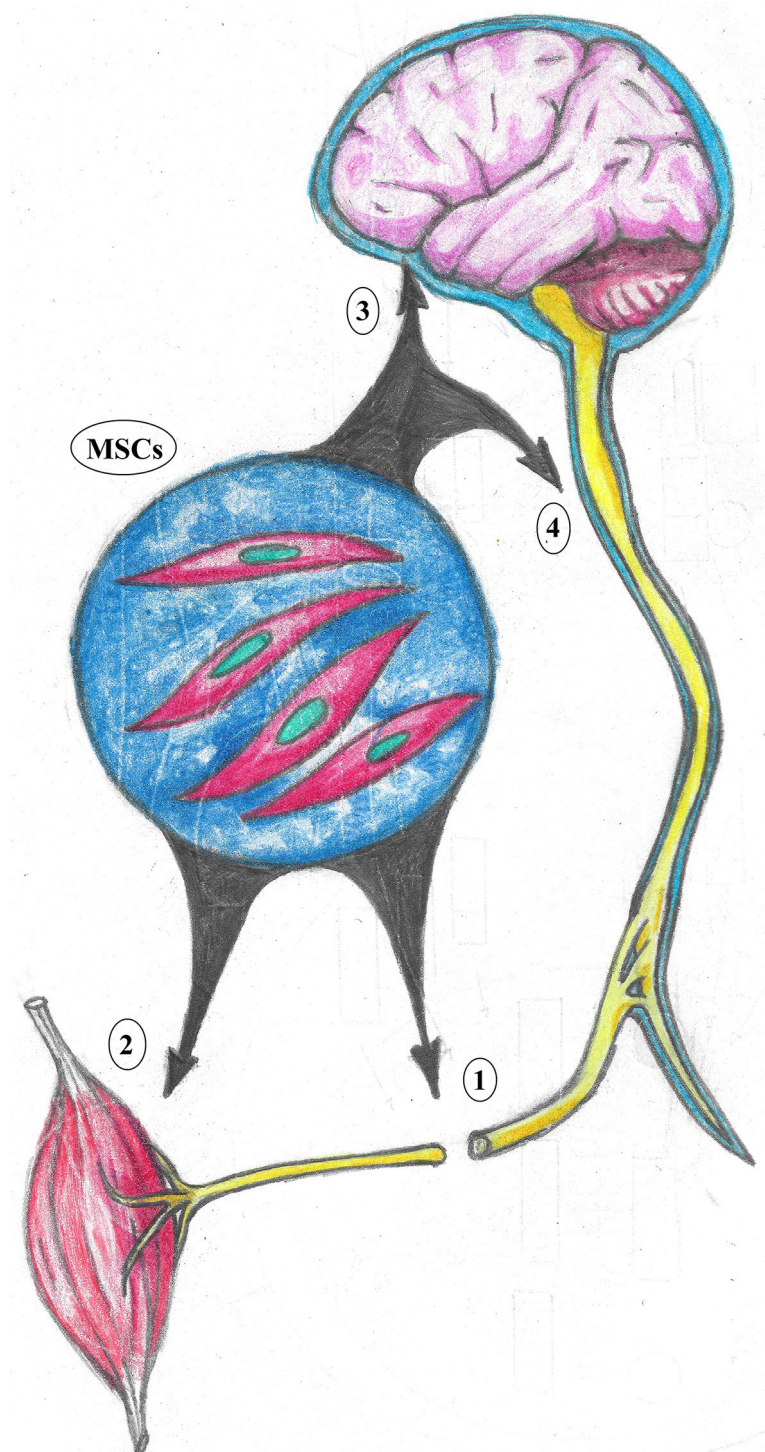
Багатогранний позитивний ефект МСК пов'язують із патотропним хомінгом [97], явищем нейрогенного трансдиференціювання [90, 97–99], зокрема в нейролемоцити [100–102], здатністю до злиття з клітинами реципієнта [103], мікровезикулярним [104–108], факторним [97, 100–102] чи контактним [97, 105] впливом. Крім того, трансплантовані МСК мають імносупресивну і, ймовірно, локальну протизапальну дію [109–112].

При ТПН МСК чи їхні похідні найчастіше використовують у комплексі з біоінженерними матриксами [24, 40–42, 88–89, 94]. Наприклад, імплантатія силіконової трубки, виповненої суспензією МСК, у зону дефекту сідничного нерва щура поліпшує функціонально-анатомічні та морфологічні показники відновлення рухової функції паретичної кінцівки [94, 113, 114]. Мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з вісцеральної жирової клітковини й асоційовані з фібриновим матриксом, поліпшують регенерацію травмованого нерва і відновлення рухової функції [89], сприяючи, окрім іншого, виживанню чутливих нейронів спинномозкових вузлів [88, 89]. Такі ефекти МСК пов'язують із диференціюванням цих клітин у нейролемоцити і продукуванням ними факторів росту, зокрема BDNF (brain derived neurotrophic factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor) та FGF-2 (fibroblast growth factor 2) [100–102].

Мезенхімальні стовбурові клітини є одним із традиційних об'єктів при розробці лікувальних засобів впливу на структури ЦНС, наприклад, при хронічних запальних і дегенеративних захворюваннях [115, 116]. При хворобі Альцгеймера та ішемічному інсульті трансплантація МСК або кондиційованого цими клітинами середовища супроводжується антиапоптотичним ефектом, модулює запальний процес, стимулює ріст аксонів і нейрогенез [117–120], у цілому поліпшуючи неврологічний статус пацієнтів. Крім того, інтратекальне введення МСК чи

кондиційованого середовища поліпшує відновлення рухових функцій на тлі експериментальної травми спинного мозку, імовірно, завдяки потенціюванню нейропластичного процесу [108, 121]. З урахуванням наведеного інтратекальну трансплантацію МСК

на тлі ТПН можна розглядати як один із засобів підтримувального і пронеуропластичного впливу на нейронні мережі мозку, тобто як перспективний засіб відновного лікування наслідків ТПН (**Рис. 3**).



**Рис. 3.** Можливі ділянки використання властивостей МСК для посилення відновного процесу на тлі ТПН: 1 – епіцентр травми периферичного нерва (ТПН); 2 – денервованій м'яз; 3 – головний мозок; 4 – спинний мозок

### Висновки

Травма периферичного нерва є однією з важливих причин інвалідизації та пов'язаних із нею економічних витрат. Причина такої ситуації — неповне відновлення функції травмованого нерва внаслідок неповноцінного росту аксонів у місці травми, загибелі нейронів центральних і периферичних відділів нервової системи й атрофії денервованих м'язів. Поліпшення результатів відновного лікування ТПН значною мірою залежить не лише від удосконалення засобів впливу на регенераційний процес в епіцентрі травми, а й від розробки засобів позитивного впливу на нейронні мережі мозку та денервовані м'язи. Оскільки МСК є найдоступнішим і найширше апробованим біоінженерним інструментом факторного впливу на нейронні мережі [100–102, 115, 116, 121], їх інтрастекальна трансплантація на тлі ТПН може мати істотний позитивний ефект. Для з'ясування цього слід провести дослідження.

### Розкриття інформації

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

#### Етичні норми

Ця стаття не містить жодних досліджень за участю людей або тварин.

#### Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки

### Список літератури

- Lavorato A, Aruta G, De Marco R, Zeppa P, Titolo P, Colonna MR, Galeano M, Costa AL, Vincitorio F, Garbossa D, Battiston B. Traumatic peripheral nerve injuries: a classification proposal. *J Orthop Traumatol*. 2023 May 10;24(1):20. doi: 10.1186/s10195-023-00695-6
- Kamble N, Shukla D, Bhat D. Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. *Neurol India*. 2019 Nov-Dec;67(6):1419-1422. doi: 10.4103/0028-3886.273626
- Merchant S, Yeoh S, Mahan MA, Hsu EW. Simultaneous Quantification of Anisotropic Microcirculation and Microstructure in Peripheral Nerve. *J Clin Med*. 2022 May 27;11(11):3036. doi: 10.3390/jcm11113036
- Garozzo D. Peripheral nerve injuries and their surgical treatment: New perspectives on a changing scenario. *Neurol India*. 2019 Jan-Feb;67(Supplement):S20-S22. doi: 10.4103/0028-3886.250715
- Yang H, Dong Y, Wang Z, Lai J, Yao C, Zhou H, Alhaskawi A, Hasan Abdullah Ezzi S, Kota VG, Hasan Abdulla Hasan Abdulla M, Lu H. Traumatic neuromas of peripheral nerves: Diagnosis, management and future perspectives. *Front Neurol*. 2023 Jan 11;13:1039529. doi: 10.3389/fneur.2022.1039529
- Mushtaq S, Hina S, Maqbool H, Ahmed A, Nazim M, Hussain E, Mussab RM, Kumar B. Frequency of Peripheral Nerve Injury in Trauma in Emergency Settings. *Cureus*. 2021 Mar 30;13(3):e14195. doi: 10.7759/cureus.14195
- Dong S, Feng S, Chen Y, Chen M, Yang Y, Zhang J, Li H, Li X, Ji L, Yang X, Hao Y, Chen J, Wo Y. Nerve Suture Combined With ADSCs Injection Under Real-Time and Dynamic NIR-II Fluorescence Imaging in Peripheral Nerve Regeneration in vivo. *Front Chem*. 2021 Jul 14;9:676928. doi: 10.3389/fchem.2021.676928
- Lopez S, Bittner GD, Treviño RC. Rapid and effective fusion repair of severed digital nerves using neurorrhaphy and bioengineered solutions including polyethylene glycol: A case report. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jan 19;16:1087961. doi: 10.3389/fncel.2022.1087961
- Khalifeh JM, Dibble CF, Dy CJ, Ray WZ. Cost-Effectiveness Analysis of Combined Dual Motor Nerve Transfers versus Alternative Surgical and Nonsurgical Management Strategies to Restore Shoulder Function Following Upper Brachial Plexus Injury. *Neurosurgery*. 2019 Feb 1;84(2):362-377. doi: 10.1093/neuros/nyy015
- Karsy M, Wilde H, Rolston JD. In Reply: Evaluating the Landscape of Clinical Research in Neurosurgery. *Neurosurgery*. 2019 Oct 1;85(4):E795. doi: 10.1093/neuros/nyz296
- Raizman NM, Endress RD, Styron JF, Emont SL, Cao Z, Park LI, Greenberg JA. Procedure Costs of Peripheral Nerve Graft Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Apr 10;11(4):e4908. doi: 10.1097/GOX.0000000000004908
- Kubiak CA, Kung TA, Brown DL, Cederna PS, Kemp SWP. State-of-the-Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Mar;141(3):702-710. doi: 10.1097/PRS.00000000000004121
- Kim SJ, Kwon YM, Ahn SM, Lee JH, Lee CH. Epidemiology of upper extremity peripheral nerve injury in South Korea, 2008 to 2018. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e31655. doi: 10.1097/MD.00000000000031655
- Murphy RNA, de Schoulepnikoff C, Chen JHC, Columb MO, Bedford J, Wong JK, Reid AJ. The incidence and management of peripheral nerve injury in England (2005-2020). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023 May;80:75-85. doi: 10.1016/j.bjps.2023.02.017
- Padovano WM, Dengler J, Patterson MM, Yee A, Snyder-Warwick AK, Wood MD, Moore AM, Mackinnon SE. Incidence of Nerve Injury After Extremity Trauma in the United States. *Hand (N Y)*. 2022 Jul;17(4):615-623. doi: 10.1177/1558944720963895
- Rasulić L, Puzović V, Rotim K, Jovanović M, Samardžić M, Živković B, Savić A. The epidemiology of forearm nerve injuries--a retrospective study. *Acta Clin Croat*. 2015 Mar;54(1):19-24.
- Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A. Advances in peripheral nervous system regenerative therapeutic strategies: A biomaterials approach. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Aug 1;65:425-32. doi: 10.1016/j.msec.2016.04.048
- Цимбалюк ВІ, Чеботарьова ЛЛ, Дубина ГІ. Електрофізіологічна діагностика закритого травматичного ураження плечового сплетення, поєданого з черепно-мозковою травмою. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2004;(4):65-8. <https://theunj.org/article/view/145018>
- Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Іванчов ПВ, Молотковець ВЮ, Чайковський ЮБ, Корсак АВ. Електроварна технологія у відновленні цілісності травмованого периферичного нерва: огляд літератури і власних експериментальних даних. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2020;26(2):24-33. doi: 10.25305/unj.199507
- Цимбалюк ВІ, Страфун СС, Гайко ОГ, Гайович ВВ. Концепція відновлення функції кінцівки при травматичному ушкодженні периферичних нервів. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;(3):48-54. doi: 10.25305/unj.78784
- Швець АВ, Горішна ОВ, Депутат ЮМ, Ричка ОВ, Жалдак АЮ, Кіх АЮ. Прогностична оцінка потреби у медичній реабілітації військовослужбовців Збройних Сил України на основі даних структури їх бойової травми. *Український журнал військової медицини*. 2022;3(3):110-7. doi: 10.46847/ujmm.2022.3(3)-110
- Цимбалюк ВІ, Лузан БМ, Цимбалюк ЯВ. Діагностика й лікування хворих із травматичними ушкодженнями периферичних нервів в умовах бойових дій. *Травма*. 2015;16(3):13-8. doi: 10.22141/1608-1706.3.16.2015.80206
- Molotkovets VY, Medvediev VV, Korsak AV, Chaikovskiy



- YB, Marynsky GS, Tsymbaliuk VI. Restoration of the integrity of a transected peripheral nerve with the use of an electric welding technology. *Neurophysiology*. 2020 Jan;52(1):31-42. doi: 10.1007/s11062-020-09848-3
24. Pereira CT, Hill EE, Stasyuk A, Parikh N, Dhillon J, Wang A, Li A. Molecular Basis of Surgical Coaptation Techniques in Peripheral Nerve Injuries. *J Clin Med*. 2023 Feb 16;12(4):1555. doi: 10.3390/jcm12041555
  25. Gordon T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 17;21(22):8652. doi: 10.3390/ijms21228652
  26. Eleftheriadou D, Berg M, Phillips JB, Shipley RJ. A combined experimental and computational framework to evaluate the behavior of therapeutic cells for peripheral nerve regeneration. *Biotechnol Bioeng*. 2022 Jul;119(7):1980-1996. doi: 10.1002/bit.28105
  27. Chaudhry S, Ipaktchi KR, Ignatiuk A. Updates on and Controversies Related to Management of Radial Nerve Injuries. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Mar 15;27(6):e280-e284. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00325
  28. Narayan SK, Arumugam M, Chittoria R. Outcome of human peripheral nerve repair interventions using conduits: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2019 Jan 15;396:18-24. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.012
  29. Han GH, Peng J, Liu P, Ding X, Wei S, Lu S, Wang Y. Therapeutic strategies for peripheral nerve injury: decellularized nerve conduits and Schwann cell transplantation. *Neural Regen Res*. 2019 Aug;14(8):1343-1351. doi: 10.4103/1673-5374.253511
  30. Hill JR, Lanier ST, Rolf L, James AS, Brogan DM, Dy CJ. Trends in Brachial Plexus Surgery: Characterizing Contemporary Practices for Exploration of Supraclavicular Plexus. *Hand (N Y)*. 2023 Jan;18(1\_suppl):14S-21S. doi: 10.1177/15589447211014613
  31. Eren A, Atalar H, Seymen CM, Alpaslan Pinarlı F, Take Kaplanoglu G, Turanlı S. Sutureless approach with vein grafts and mesenchymal stem cells in primary nerve repair: Functional and immunohistological results. *Microsurgery*. 2018 Oct;38(7):780-789. doi: 10.1002/micr.30315
  32. Hejazian LB, Akbarnejad Z, Moghani Ghoroghi F, Esmaeilzade B, Chaibakhsh S. Augmenting Peripheral Nerve Regeneration Using Hair Follicle Stem Cells in Rats. *Basic Clin Neurosci*. 2022 Jan-Feb;13(1):57-70. doi: 10.32598/bcn.2021.2240.1
  33. Ren T, Faust A, van der Merwe Y, Xiao B, Johnson S, Kandakatla A, Gorantla VS, Badylak SF, Washington KM, Steketee MB. Fetal extracellular matrix nerve wraps locally improve peripheral nerve remodeling after complete transection and direct repair in rat. *Sci Rep*. 2018 Mar 14;8(1):4474. doi: 10.1038/s41598-018-22628-8
  34. Scott BB, Wu RC, Nietlispach V, Randolph MA, Redmond RW. A Photosealed Cap Prevents Disorganized Axonal Regeneration and Neuroma following Nerve Transection in Rats. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Mar 7;10(3):e4168. doi: 10.1097/GOX.00000000000004168
  35. Yan Y, Hunter DA, Schellhardt L, Ee X, Snyder-Warwick AK, Moore AM, Mackinnon SE, Wood MD. Nerve stepping stone has minimal impact in aiding regeneration across long acellular nerve allografts. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):260-267. doi: 10.1002/mus.25659
  36. Wang C, Jia Y, Yang W, Zhang C, Zhang K, Chai Y. Silk fibroin enhances peripheral nerve regeneration by improving vascularization within nerve conduits. *J Biomed Mater Res A*. 2018 Jul;106(7):2070-2077. doi: 10.1002/jbm.a.36390
  37. Goncharuk O, Savosko S, Petriv T, Tatarchuk M, Medvediev V, Tsymbaliuk V. Epineurial sutures, polyethylene glycol hydrogel and fibrin glue in the sciatic nerve repair in rats: functional and morphological assessments in experiment. *Georgian Med News*. 2020 Dec;(309):124-131.
  38. Goncharuk-OO, Savosko-SI, Petriv-TI, Medvediev-VV, Tsymbaliuk-VI. Morphometric Study of Rat Sciatic Nerve Recovery after Three Nerve Repair Techniques: Epineurial Suture, Polyethylene Glycol Hydrogel and Fibrin Sealant. *International Journal of Morphology*. 2021 June;39(3):677-82. doi: 10.4067/S0717-95022021000300677
  39. Soucy JR, Shirzaei Sani E, Portillo Lara R, Diaz D, Dias F, Weiss AS, Koppes AN, Koppes RA, Annabi N. Photocrosslinkable Gelatin/Tropoelastin Hydrogel Adhesives for Peripheral Nerve Repair. *Tissue Eng Part A*. 2018 Sep;24(17-18):1393-1405. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0502
  40. Pinnaratip R, Bhuiyan MSA, Meyers K, Rajachar RM, Lee BP. Multifunctional Biomedical Adhesives. *Adv Healthc Mater*. 2019 Jun;8(11):e1801568. doi: 10.1002/adhm.201801568
  41. Wieringa PA, Gonçalves de Pinho AR, Micera S, van Wezel RJA, Moroni L. Biomimetic Architectures for Peripheral Nerve Repair: A Review of Biofabrication Strategies. *Adv Healthc Mater*. 2018 Apr;7(8):e1701164. doi: 10.1002/adhm.201701164
  42. Riccio M, Marchesini A, Pugliese P, De Francesco F. Nerve repair and regeneration: Biological tubulization limits and future perspectives. *J Cell Physiol*. 2019 Apr;234(4):3362-3375. doi: 10.1002/jcp.27299
  43. Zhao XF, Huffman LD, Hafner H, Athaiya M, Finneran MC, Kalinski AL, Kohen R, Flynn C, Passino R, Johnson CN, Kohrman D, Kawaguchi R, Yang LJS, Twiss JL, Geschwind DH, Corfas G, Giger RJ. The injured sciatic nerve atlas (iSNAT), insights into the cellular and molecular basis of neural tissue degeneration and regeneration. *Elife*. 2022 Dec 14;11:e80881. doi: 10.7554/eLife.80881
  44. Waller A. Experiments on the Section of the Glosso-pharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Edinb Med Surg J*. 1851 Oct 1;76(189):369-376.
  45. Akram R, Anwar H, Javed MS, Rasul A, Imran A, Malik SA, Raza C, Khan IU, Sajid F, Iman T, Sun T, Han HS, Hussain G. Axonal Regeneration: Underlying Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Biomedicines*. 2022 Dec 8;10(12):3186. doi: 10.3390/biomedicines10123186
  46. Lin YF, Xie Z, Zhou J, Yin G, Lin HD. Differential gene and protein expression between rat tibial nerve and common peroneal nerve during Wallerian degeneration. *Neural Regen Res*. 2019 Dec;14(12):2183-2191. doi: 10.4103/1673-5374.262602
  47. Geden MJ, Romero SE, Deshmukh M. Apoptosis versus axon pruning: Molecular intersection of two distinct pathways for axon degeneration. *Neurosci Res*. 2019 Feb;139:3-8. doi: 10.1016/j.neures.2018.11.007
  48. Girouard MP, Bueno M, Julian V, Drake S, Byrne AB, Fournier AE. The Molecular Interplay between Axon Degeneration and Regeneration. *Dev Neurobiol*. 2018 Oct;78(10):978-990. doi: 10.1002/dneu.22627
  49. Sasaki Y. Metabolic aspects of neuronal degeneration: From a NAD+ point of view. *Neurosci Res*. 2019 Feb;139:9-20. doi: 10.1016/j.neures.2018.07.001
  50. Doron-Mandel E, Fainzilber M, Terenzio M. Growth control mechanisms in neuronal regeneration. *FEBS Lett*. 2015 Jun 22;589(14):1669-77. doi: 10.1016/j.febslet.2015.04.046
  51. Zigmund RE, Echevarria FD. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury. *Prog Neurobiol*. 2019 Feb;173:102-121. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.001
  52. Xu J, Wen J, Fu L, Liao L, Zou Y, Zhang J, Deng J, Zhang H, Liu J, Wang X, Zuo D, Guo J. Macrophage-specific RhoA knockout delays Wallerian degeneration after peripheral nerve injury in mice. *J Neuroinflammation*. 2021 Oct 15;18(1):234. doi: 10.1186/s12974-021-

- 02292-y
53. Liu P, Peng J, Han GH, Ding X, Wei S, Gao G, Huang K, Chang F, Wang Y. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair. *Neural Regen Res.* 2019 Aug;14(8):1335-1342. doi: 10.4103/1673-5374.253510
  54. Behl T, Makkar R, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Zengin G, Bungau S, Andronie-Cioara FL, Munteanu MA, Brisc MC, Uivarosan D, Brisc C. Current Trends in Neurodegeneration: Cross Talks between Oxidative Stress, Cell Death, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 11;22(14):7432. doi: 10.3390/ijms22147432
  55. Wang X, Yang C, Wang X, Miao J, Chen W, Zhou Y, Xu Y, An Y, Cheng A, Ye W, Chen M, Song D, Yuan X, Wang J, Qian P, Wu AR, Zhang ZY, Liu K. Driving axon regeneration by orchestrating neuronal and non-neuronal innate immune responses via the IFN $\gamma$ -cGAS-STING axis. *Neuron.* 2023 Jan 18;111(2):236-255.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.028
  56. Pellegatta M, Taveggia C. The Complex Work of Proteases and Secretases in Wallerian Degeneration: Beyond Neuregulin-1. *Front Cell Neurosci.* 2019 Mar 20;13:93. doi: 10.3389/fncel.2019.00093
  57. Jessen KR, Mirsky R. The Success and Failure of the Schwann Cell Response to Nerve Injury. *Front Cell Neurosci.* 2019 Feb 11;13:33. doi: 10.3389/fncel.2019.00033
  58. Klymenko A, Lutz D. Melatonin signalling in Schwann cells during neuroregeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Oct 10;10:999322. doi: 10.3389/fcell.2022.999322
  59. Fawcett JW, Verhaagen J. Intrinsic Determinants of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol.* 2018 Oct;78(10):890-897. doi: 10.1002/dneu.22637
  60. Petrova V, Eva R. The Virtuous Cycle of Axon Growth: Axonal Transport of Growth-Promoting Machinery as an Intrinsic Determinant of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol.* 2018 Oct;78(10):898-925. doi: 10.1002/dneu.22608
  61. Wang Z, Zhang D, Yi XZ, Zhao Y, Yu A. Effects of regenerative peripheral nerve interface on dorsal root ganglia neurons following peripheral axotomy. *Front Neurosci.* 2022 Sep 7;16:914344. doi: 10.3389/fnins.2022.914344
  62. Korsak A, Likhodiievskiy V, Sokurenko L, Chaikovskiy Y. New Method of Injured Nerve Repair. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2018 Jul;79(4):291-295. doi: 10.1055/s-0037-1603633
  63. Zhang H, Li Y, Yang Q, Liu XG, Dougherty PM. Morphological and Physiological Plasticity of Spinal Lamina II GABA Neurons Is Induced by Sciatic Nerve Chronic Constriction Injury in Mice. *Front Cell Neurosci.* 2018 May 24;12:143. doi: 10.3389/fncel.2018.00143
  64. Rasulić L, Đjurašković S, Lakićević N, Lepić M, Savić A, Grujić J, Mičić A, Radojević S, Córdoba-Mosqueda ME, Visani J, Puzović V, Kovačević V, Vitošević F, Mandić-Rajčević S, Knezević S. Etiological and epidemiological characteristics of surgically treated radial nerve lesions: A 20-year single-center experience. *Front Surg.* 2022 Sep 20;9:942755. doi: 10.3389/fsurg.2022.942755
  65. Pravoverov K, Whiting K, Thapa S, Bushong T, Trang K, Lein PJ, Chandrasekaran V. MicroRNAs are Necessary for BMP-7-induced Dendritic Growth in Cultured Rat Sympathetic Neurons. *Cell Mol Neurobiol.* 2019 Oct;39(7):917-934. doi: 10.1007/s10571-019-00688-2
  66. Figueiredo GSL, Fernandes M, Atti VN, Valente SG, Roth F, Nakachima LR, Santos JBGD, Fernandes CH. Use of aerobic treadmill exercises on nerve regeneration after sciatic nerve injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Cir Bras.* 2022 Oct 28;37(8):e370804. doi: 10.1590/acb370804
  67. Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 17;24(6):5736. doi: 10.3390/ijms24065736
  68. Ge X, Wang L, Pan L, Ye H, Zhu X, Fan S, Feng Q, Du Q, Yu W, Ding Z. Alteration of the cortical morphology in classical trigeminal neuralgia: voxel-, deformation-, and surface-based analysis. *J Headache Pain.* 2023 Feb 21;24(1):17. doi: 10.1186/s10194-023-01544-x
  69. Li C, Liu SY, Pi W, Zhang PX. Cortical plasticity and nerve regeneration after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2021 Aug;16(8):1518-1523. doi: 10.4103/1673-5374.303008
  70. Chao TH, Chen JH, Yen CT. Plasticity changes in forebrain activity and functional connectivity during neuropathic pain development in rats with sciatic spared nerve injury. *Mol Brain.* 2018 Oct 1;11(1):55. doi: 10.1186/s13041-018-0398-z
  71. Han JJ, Noh TS, Suh MW, Kim SH, Kim DH, Kim SJ, Oh SH. Synaptic Remodeling of the Auditory Cortex Following Bilateral Blindness: Evidence of Cross-modal Plasticity. *Exp Neurobiol.* 2022 Oct 31;31(5):299-306. doi: 10.5607/en22020
  72. Fenrich K, Gordon T. Canadian Association of Neuroscience review: axonal regeneration in the peripheral and central nervous systems--current issues and advances. *Can J Neurol Sci.* 2004 May;31(2):142-56. doi: 10.1017/s0317167100053798
  73. Purves D, Hadley RD, Voyvodic JT. Dynamic changes in the dendritic geometry of individual neurons visualized over periods of up to three months in the superior cervical ganglion of living mice. *J Neurosci.* 1986 Apr;6(4):1051-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.06-04-01051.1986
  74. Yuan YS, Xu HL, Liu ZD, Kou YH, Jin B, Zhang PX. Brain functional remodeling caused by sciatic nerve transection repair in rats identified by multiple-model resting-state blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging analysis. *Neural Regen Res.* 2022 Feb;17(2):418-426. doi: 10.4103/1673-5374.317991
  75. Refaaq FM, Chen X, Pang SW. Effects of topographical guidance cues on osteoblast cell migration. *Sci Rep.* 2020 Nov 17;10(1):20003. doi: 10.1038/s41598-020-77103-0
  76. Madl CM, Heilshorn SC. Engineering Hydrogel Microenvironments to Recapitulate the Stem Cell Niche. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20:21-47. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120954
  77. Rashidiani-Rashidabadi A, Heidari MH, Sajadi E, Hejazi F, Fathabady FF, Sadeghi Y, Aliaghaei A, Raoofi A, Abdollahifar MA, Farahni RM. Sciatic nerve injury alters the spatial arrangement of neurons and glial cells in the anterior horn of the spinal cord. *Neural Regen Res.* 2019 Oct;14(10):1833-1840. doi: 10.4103/1673-5374.257539
  78. Campos RMP, Barbosa-Silva MC, Ribeiro-Resende VT. Comparison of effect of crush or transection peripheral nerve lesion on lumbar spinal cord synaptic plasticity and microglial dynamics. *IBRO Neurosci Rep.* 2021 May 16;10:225-235. doi: 10.1016/j.ibneur.2021.05.002
  79. Yuan YS, Niu SP, Yu YL, Zhang PX, Yin XF, Han N, Zhang YJ, Zhang DY, Xu HL, Kou YH, Jiang BG. Reinnervation of spinal cord anterior horn cells after median nerve repair using transection with other nerves. *Neural Regen Res.* 2019 Apr;14(4):699-705. doi: 10.4103/1673-5374.247474
  80. Pickersgill JW, Turco CV, Ramdeo K, Rehsi RS, Foglia SD, Nelson AJ. The Combined Influences of Exercise, Diet and Sleep on Neuroplasticity. *Front Psychol.* 2022 Apr 26;13:831819. doi: 10.3389/fpsyg.2022.831819
  81. Alvarez FJ, Rotterman TM, Akhter ET, Lane AR, English AW, Cope TC. Synaptic Plasticity on Motoneurons After Axotomy: A Necessary Change in Paradigm. *Front Mol Neurosci.* 2020 Apr 30;13:68. doi: 10.3389/fnmol.2020.00068
  82. De Luca C, Virtuoso A, Korai SA, Cirillo R, Gargano F, Papa M, Cirillo G. Altered Spinal Homeostasis and Maladaptive Plasticity in GFAP Null Mice Following

- Peripheral Nerve Injury. *Cells*. 2022 Apr 5;11(7):1224. doi: 10.3390/cells11071224
83. Kroth A, Mackedanz V, Matté C, Wyse ATS, Ribeiro MFM, Partata WA. Effect of Sciatic Nerve Transection on acetylcholinesterase activity in spinal cord and skeletal muscles of the bullfrog *Lithobates catesbeianus*. *Braz J Biol*. 2018 May;78(2):217-223. doi: 10.1590/1519-6984.03016
  84. Xing XX, Hua XY, Zheng MX, Ma ZZ, Huo BB, Wu JJ, Ma SJ, Ma J, Xu JG. Intra and inter: Alterations in functional brain resting-state networks after peripheral nerve injury. *Brain Behav*. 2020 Sep;10(9):e01747. doi: 10.1002/brb3.1747
  85. Goncharuk O, Savosko S, Tykhomyrov A, Guzyk M, Medvediev V, Tymbaliuk V, Chaikovskiy Y. Matrix Metalloproteinase-9 is Involved in the Fibrotic Process in Denervated Muscles after Sciatic Nerve Trauma and Recovery. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2023 Mar;84(2):116-122. doi: 10.1055/s-0041-1731750
  86. Goncharuk O, Savosko S, Petriv T, Medvediev V, Tymbaliuk V. Quantitative histological assessment of skeletal muscle hypotrophy after neurotomy and sciatic nerve repair in rats. *Georgian Med News*. 2021 Apr;(313):169-172.
  87. Петрів ТІ, Цимбалюк ЮВ, Потапов ОО, Квасницький МВ, Гончарук ОО, Татарчук ММ. Клітинні технології у відновленні периферичних нервів. Східноукраїнський медичний журнал. 2020;8(2):210-29. doi: 10.21272/eumj.2020;8(2):210-229
  88. Rhode SC, Beier JP, Ruhl T. Adipose tissue stem cells in peripheral nerve regeneration-In vitro and in vivo. *J Neurosci Res*. 2021 Feb;99(2):545-560. doi: 10.1002/jnr.24738
  89. Supra R, Agrawal DK. Peripheral Nerve Regeneration: Opportunities and Challenges. *J Spine Res Surg*. 2023;5(1):10-18. doi: 10.26502/fjsrs0052
  90. Цымбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Нейрогенные стволовые клетки. Киев: Коваль, 2005. 596 с.
  91. Vossazzi M, Raffaele S, Zanettin T, Abbracchio MP, Fumagalli M. Altered Purinergic Signaling in Neurodevelopmental Disorders: Focus on P2 Receptors. *Biomolecules*. 2023 May 18;13(5):856. doi: 10.3390/biom13050856
  92. Vasanthan J, Gurusamy N, Rajasingh S, Sigamani V, Kirankumar S, Thomas EL, Rajasingh J. Role of Human Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Therapy. *Cells*. 2020 Dec 31;10(1):54. doi: 10.3390/cells10010054
  93. Tashiro S, Nakamura M, Okano H. Regenerative Rehabilitation and Stem Cell Therapy Targeting Chronic Spinal Cord Injury: A Review of Preclinical Studies. *Cells*. 2022 Feb 16;11(4):685. doi: 10.3390/cells11040685
  94. Цимбалюк ВІ, Петрів ТІ, Медведєв ВВ, Цимбалюк ЮВ, Клименко ПП, Васильев РГ, Татарчук ММ. Ранні результати відновлення морфологічної структури сідничного нерва з використанням засобів тканинної інженерії після його повного перетину в експерименті. *Травма*. 2018;19(2):5-12. doi: 10.22141/1608-1706.2.19.2018.130645
  95. Kong Y, Kuss M, Shi Y, Fang F, Xue W, Shi W, Liu Y, Zhang C, Zhong P, Duan B. Exercise facilitates regeneration after severe nerve transection and further modulates neural plasticity. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Nov 12;26:100556. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100556
  96. Yu F, Wang Y, Huang CQ, Lin SJ, Gao RX, Wu RY. Neuroprotective effect of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on optic nerve injury in chronic ocular hypertension. *Neural Regen Res*. 2023 Oct;18(10):2301-2306. doi: 10.4103/1673-5374.369121
  97. Qin C, Guo Y, Yang DG, Yang ML, Du LJ, Li JJ. Induced Pluripotent Stem Cell Transplantation Improves Locomotor Recovery in Rat Models of Spinal Cord Injury: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(5):1835-1852. doi: 10.1159/000491064
  98. Sadatpoor SO, Salehi Z, Rahban D, Salimi A. Manipulated Mesenchymal Stem Cells Applications in Neurodegenerative Diseases. *Int J Stem Cells*. 2020 Mar 30;13(1):24-45. doi: 10.15283/ijsc19031
  99. Yu Z, Ling Z, Lu L, Zhao J, Chen X, Xu P, Zou X. Regulatory Roles of Bone in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020 Dec 21;12:610581. doi: 10.3389/fnagi.2020.610581
  100. Alakpa EV, Bahrd A, Wiklund K, Andersson M, Novikov LN, Ljungberg C, Kelk P. Bioprinted Schwann and Mesenchymal Stem Cell Co-Cultures for Enhanced Spatial Control of Neurite Outgrowth. *Gels*. 2023 Feb 22;9(3):172. doi: 10.3390/gels9030172
  101. Li Y, Ma Z, Ren Y, Lu D, Li T, Li W, Wang J, Ma H, Zhao J. Tissue Engineering Strategies for Peripheral Nerve Regeneration. *Front Neurol*. 2021 Nov 16;12:768267. doi: 10.3389/fneur.2021.768267
  102. Liu Y, Zhang X, Xiao C, Liu B. Engineered hydrogels for peripheral nerve repair. *Mater Today Bio*. 2023 May 19;20:100668. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100668
  103. Zeng Z, Xu L, Xu Y, Ruan Y, Liu D, Li J, Niu C, Zheng S, Zhou P, Xiao Z. Normothermic Ex Vivo Heart Perfusion with Mesenchymal Stem Cell-Derived Conditioned Medium Improves Myocardial Tissue Protection in Rat Donation after Circulatory Death Hearts. *Stem Cells Int*. 2022 Nov 17;2022:8513812. doi: 10.1155/2022/8513812
  104. Qiu G, Zheng G, Ge M, Wang J, Huang R, Shu Q, Xu J. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Nov 21;9(1):320. doi: 10.1186/s13287-018-1069-9
  105. Gude NA, Sussman MA. Cardiac regenerative therapy: Many paths to repair. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Aug;30(6):338-343. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.009
  106. Rohde E, Pachler K, Gimona M. Manufacturing and characterization of extracellular vesicles from umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for clinical testing. *Cytotherapy*. 2019 Jun;21(6):581-592. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.12.006
  107. Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomark Res*. 2019 Apr 4;7:8. doi: 10.1186/s40364-019-0159-x
  108. Cizkova D, Murgoci AN, Cubinkova V, Humenik F, Mojzisova Z, Maloveska M, Cizek M, Fournier I, Salzet M. Spinal Cord Injury: Animal Models, Imaging Tools and the Treatment Strategies. *Neurochem Res*. 2020 Jan;45(1):134-143. doi: 10.1007/s11064-019-02800-w
  109. Hendriks SH, Heidt S, Schulz AR, de Fijter JW, Reinders MEJ, Koning F, van Kooten C. Peripheral Blood Immune Cell Composition After Autologous MSC Infusion in Kidney Transplantation Recipients. *Transpl Int*. 2023 Jun 23;36:11329. doi: 10.3389/ti.2023.11329
  1010. Лісяний МІ. Мезенхімальні стовбурові клітини та їх імунні властивості. *Фізіологічний журнал*. 2013;59(3):126-34. doi: 10.15407/fz59.03.126
  111. Semenova V, Tymbalyuk V, Liubich L, Egorova D, Staino L, Shevchuk O, Vaslovich V, Verbovska S, Deryabina O, Shuvalova N, Pichkur L. Structural changes in the brain of rats with experimental allergic encephalomyelitis after cryopreserved mesenchymal stem cells impact. *World of Medicine and Biology*. 2020; 74:199-204. doi: 10.26724/2079-8334-2020-4-74-199-204
  112. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*. 2019 Aug 13;8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886
  113. Zhang Z, Zhang M, Sun Y, Li M, Chang C, Liu W, Zhu X, Wei L, Wen F, Liu Y. Effects of adipose derived stem cells pretreated with resveratrol on sciatic nerve regeneration in rats. *Sci Rep*. 2023 Apr 10;13(1):5812. doi: 10.1038/s41598-023-32906-9

114. Yi S, Zhang Y, Gu X, Huang L, Zhang K, Qian T, Gu X. Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. *Burns Trauma*. 2020 Feb 27;8:tkaa002. doi: 10.1093/burnst/tkaa002
115. Donders R, Bogie JFJ, Ravanidis S, Gervois P, Vanheusden M, Marée R, Schrynemackers M, Smeets HJM, Pinxteren J, Gijbels K, Walbers S, Mays RW, Deans R, Van Den Bosch L, Stinissen P, Lambrichts I, Gyselaers W, Hellings N. Human Wharton's Jelly-Derived Stem Cells Display a Distinct Immunomodulatory and Proregenerative Transcriptional Signature Compared to Bone Marrow-Derived Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 2018 Jan 15;27(2):65-84. doi: 10.1089/scd.2017.0029
116. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, Gutiérrez-Mercado YK, Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA. Potential Effects of MSC-Derived Exosomes in Neuroplasticity in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 2018 Sep 24;12:317. doi: 10.3389/fncel.2018.00317
117. Li J, Li H, Cai S, Bai S, Cai H, Zhang X. CD157 in bone marrow mesenchymal stem cells mediates mitochondrial production and transfer to improve neuronal apoptosis and functional recovery after spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 2021 May 17;12(1):289. doi: 10.1186/s13287-021-02305-w
118. Ma T, Wu J, Mu J, Gao J. Biomaterials reinforced MSCs transplantation for spinal cord injury repair. *Asian J Pharm Sci*. 2022 Jan;17(1):4-19. doi: 10.1016/j.ajps.2021.03.003
119. Harris VK, Stark J, Vyshkina T, Blackshear L, Joo G, Stefanova V, Sara G, Sadiq SA. Phase I Trial of Intrathecal Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors in Progressive Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2018 Mar;29:23-30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002
120. Wang F, Tang H, Zhu J, Zhang JH. Transplanting Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Ischemic Stroke. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1825-1834. doi: 10.1177/0963689718795424
121. Cizkova D, Cubinkova V, Smolek T, Murgoci AN, Danko J, Vdoviakova K, Humenik F, Cizek M, Quanico J, Fournier I, Salzet M. Localized Intrathecal Delivery of Mesenchymal Stromal Cells Conditioned Medium Improves Functional Recovery in a Rat Model of Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 15;19(3):870. doi: 10.3390/ijms19030870

Ukr Neurosurg J. 2023;29(4):13-21  
doi: 10.25305/unj.286547

## Ендоскопічне ендоназальне хірургічне лікування велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему

М.О. Гук, О.В. Українець

Відділення ендоназальної нейрохірургії основи черепа, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 29.08.2023  
Прийнята до публікації 02.10.2023

### Адреса для листування:

Українець Олексій Валерійович,  
Відділення ендоназальної нейрохірургії основи черепа, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: ukrainets.tmd@gmail.com

**Мета:** проаналізувати результати хірургічного лікування велетенських аденом гіпофіза (ВАГ) із поширенням у шлуночкову систему (ШС) з використанням ендоскопічного ендоназального доступу (ЕЕД), вивчити особливості методики проведення хірургічного втручання.

**Матеріали і методи.** У дослідження було залучено 49 дорослих пацієнтів із ВАГ із поширенням у ШС. Глибина дослідження – з 2016 по 2021 рр. Це послідовна вибірка з 1339 аденом гіпофіза. Частка ВАГ із поширенням у ШС становила 3,66% від усіх пролікованих аденом гіпофіза та 43,4% від 113 випадків ВАГ. У групі було 18 (36,7%) жінок та 31 (63,3%) чоловік. Середній вік пацієнтів – 54,1±11,3 року.

**Результати.** Проаналізовано найбільшу послідовну серію ВАГ із поширенням у ШС, прооперованих лише ЕЕД. Тотального видалення досягнуто в 16 (32,7%) пацієнтів, субтотального – у 21 (42,9%), часткового – у 6 (12,2%). Протипоказання до видалення пухлини визначено у 6 (12,2%) випадках. Цим пацієнтам проведено розширену біопсію. Лікворошунтуючу систему встановлено 4 пацієнтам. У 33 (67,4%) випадках відзначено поліпшення зорової функції. У 6 (12,2%) пацієнтів зір залишився на доопераційному рівні, порушення зору були відсутні. У 10 (20,4%) випадках зір погіршився одразу після операції. Під час повторного огляду через 6–8 тиж. встановлено, що зір відновився до доопераційного рівня в 6 (60%) пацієнтів. За результатами імуногістохімічного дослідження, 89,8% пухлин були гормонально неактивними. В окрему групу виділено нуль-клітинні аденоми гіпофіза (18,4% випадків). Серед видалених пухлин аденом гіпофіза, що секретували адренкортикотропний, лютеїнізуючий/фолікулостимулюючий, соматотропний, тиреотропний гормони і пролактин, виявлено в 30,6, 24,5, 16,3, 8,2 і 2,0% випадків відповідно. Гіпопітуїтаризм діагностовано в 34,7% (17/49) пацієнтів. Уперше виявлений нецукровий діабет у післяопераційному періоді зафіксовано в 6 (12,2%) пацієнтів. Зареєстровано 7 (14,3%) випадків післяопераційної назальної ліквореї. Менінгіт виник у 4 (8,1%) пацієнтів. Летальність – 6,1% (3 випадки із 49).

**Висновки.** У ранньому післяопераційному періоді частота ускладнень при ВАГ з поширенням у ШС статистично значущо вища порівняно з когортою пацієнтів, прооперованих ЕЕД з приводу аденом гіпофіза, що свідчить про складність лікування цієї патології. Незважаючи на значне підвищення складності ендоскопічних втручань та великий ризик післяопераційної назальної ліквореї при відкритті ШС, при більшості ВАГ можна розглядати ендоназальні операції як метод вибору. Запропоновано новий класифікаційний підхід до досліджуваної групи ВАГ, який дає змогу виділити групи з відносно низьким та високим ризиком високопотокової ліквореї, що, за даними нашого дослідження, корелює з ризиками післяопераційних ускладнень та летальності. Випадки ВАГ із поширенням у III шлуночок (тип 3) потребують особливої уваги та прийняття рішення про проведення лікворошунтуючої операції до видалення пухлини або безпосередньо після нього.

**Ключові слова:** велетенська аденома гіпофіза; шлуночкова система; ендоскопічна ендоназальна хірургія

### Вступ

Аденоми гіпофіза (АГ, PitNET за новою класифікацією) є доброякісними об'ємними утвореннями [1] із поширеністю 10–15% серед усіх внутрішньочерепних пухлин [2]. Велетенські аденоми гіпофіза (ВАГ) – складна нейрохірургічна патологія,

яка часто асоціюється з інвазивним поширенням пухлини в навколоселлярні структури [3]. Визначення ВАГ є умовним. Найчастіше трапляється критерій  $\geq 40$  мм у будь-якій площині при магнітно-резонансній томографії (МРТ) [4]. За даними літератури, поширеність ВАГ становить 6–10%, за даними деяких

Copyright © 2023 М.О. Гук, О.В. Українець



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

авторів, – до 14% у пацієнтів із діагностованими АГ [5]. При значному супраселярному поширенні ВАГ можуть досягати порожнини III шлуночка, а також передніх рогів бічних шлуночків. Таке поширення значно ускладнює видалення, адже близьке розташування анатомічних структур створює вузький коридор для хірургічних маніпуляцій. У літературі є дані про окремі клінічні випадки або малі серії ВАГ із поширенням у ділянку III шлуночка або передні роги бічних шлуночків, що унеможлиблює визначення поширеності цієї патології [6–8]. У літературі небагато посилань на значну проаналізовану серію таких пухлин.

В Україні проблему хірургічного лікування ВАГ досліджував Я.В. Пацко. За результатами дисертаційного дослідження «Аденоми гіпофіза зі значним екстраселярним поширенням» (1987), із 422 хворих у 191 АГ мала значне супраселярне поширення. Описано 19 випадків поширення в III шлуночок. Летальність у цьому дослідженні (загалом для АГ зі значним екстраселярним поширенням) становила 26,7% (51/191) [9]. У дисертаційній роботі О.В. Майданика, присвяченій хірургічному лікуванню ВАГ (2015), усі пухлини прооперовано або мікрохірургічно трансфеноїдально, або транскраніально, а випадки інтравентрикулярного поширення не згадано [10]. У дисертації М.О. Гука «Діагностика та комбіноване лікування гормонально неактивних аденом гіпофіза» (2017) показано статистично значуще зростання ризиків хірургічного лікування та післяопераційної летальності при появі гідроцефалії у пацієнтів із ВАГ [11].

Нині у світі завершується перехід до ендоскопії в хірургії АГ та інших пухлин селярної та навколоселярної локалізації. Перевагою ендоскопічного ендоназального доступу (ЕЕД) є краща візуалізація та можливість радикального видалення пухлини поза вузьким «селярним» хірургічним коридором [12]. В Україні першого пацієнта з ВАГ із поширенням у III шлуночок прооперовано із застосуванням розширеного ендоназального трансфеноїдального транстуберкулярного доступу у 2016 р.

**Мета:** проаналізувати результати хірургічного лікування велетенських аденом гіпофіза із поширенням у шлуночкову систему з використанням ендоскопічного ендоназального доступу, вивчити особливості методики проведення хірургічного втручання.

#### **Матеріали і методи**

##### **Учасники дослідження**

Проаналізовано послідовну вибірку з 1339 АГ, прооперованих у період з 2016 до 2021 рр.

У досліджувану групу залучено 49 дорослих пацієнтів із ВАГ із поширенням у шлуночкову систему (ШС), прооперованих у відділенні ендоназальної нейрохірургії основи черепа ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у період з 2016 до 2021 рр.

Від усіх хворих отримано усвідомлену та добровільну письмову згоду на участь у дослідженні.

Проведення дослідження схвалене Комісією з етики та біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (протокол №9 від 13.12.2019 р).

#### **Критерії залучення**

1. Розміри пухлини  $\geq 40$  мм у будь-якій площині за даними МРТ.

2. Пацієнти прооперовані ЕЕД.

3. Поширення пухлини в III шлуночок та/або передні роги бічних шлуночків.

4. Гістологічно верифікована АГ.

#### **Характеристики групи**

У досліджуваній групі було 18 (36,7%) жінок та 31 (63,3%) чоловік. Середній вік хворих –  $54,1 \pm 11,3$  року. Наймолодшим пацієнтом був чоловік, якому на момент лікування було 19 років, найстаршим – чоловік віком 78 років. Середній вік осіб обох статей відрізнявся незначно та становив  $54,3 \pm 9,0$  та  $54,0 \pm 12,1$  у жінок і чоловіків відповідно.

Частка ВАГ із поширенням у ШС становила 3,66% від усіх пролікованих АГ (49/1339) та 43,4% від 113 випадків ВАГ. Первинно прооперовано 75,5% (37/49) ВАГ, повторно після мікрохірургічного ендоназального видалення – 24,5% (12/49).

Ендоскопічне ендоназальне трансфеноїдальне транстуберкулярне транспланарне видалення АГ різного ступеня радикальності проведено у 43 (87,8%) пацієнтів. У 6 (12,2%) хворих з огляду на продовжений ріст, розмір  $> 60$  мм, попереднє радіохірургічне лікування пухлини виконано розширену біопсію, у 4 – встановлено лікворозливаючу систему для усунення гідроцефалії.

Катамнез становив  $54,2 \pm 20,5$  міс (від 86 до 21 міс).

#### **Дизайн дослідження**

Дослідження ретроспективне.

#### **Діагностика**

Для ВАГ зі значним супраселярним поширенням характерний об'ємний вплив на зорові нерви, стебло гіпофіза. Доопераційна діагностика має ґрунтуватися на мультидисциплінарному підході [13]. З огляду на залучення зорових та ококорухових нервів хворі мають бути оглянуті нейроофтальмологом для визначення гостроти зору, стану очного дна за допомогою фундоскопії, оцінки полів зору за допомогою комп'ютерної периметрії, за потреби – визначення стану сітківки та диска зорового нерва з використанням оптичної когерентної комп'ютерної томографії. Більшість (39 (79,6%)) пацієнтів зверталися по медичну допомогу з приводу маніфестації зорових порушень (зниження гостроти зору як єдиний клінічний вияв або в поєднанні зі звуженням полів зору (29 (59,2%) випадків) та диплопією (3 (6,1%)). У 36 (73,5%) пацієнтів мав місце головний біль. Цей симптом не є специфічним для ВАГ і АГ у цілому [14].

На етапі госпіталізації у 17 (34,7%) пацієнтів діагностовано гіпопітуїтаризм за даними лабораторного скринінгу рівня гіпофізарних гормонів. У більшості випадків (44 (89,8%)) ВАГ виявилися гормонально неактивними аденомами, що було підтверджено за даними імуногістохімічного дослідження, однак вони могли спричинити гіпопітуїтаризм унаслідок об'ємного впливу. Серед гормонально неактивних АГ 9 (18,4%) були нуль-клітинними, тобто в них не виявлено аденогіпофізарної диференціації [15]. У представленій серії на частку нуль-клітинних АГ припадало 18,4% (9), що є значно вищим показником поширеності (порівняно з 0,6% серед

гормонально неактивних аденом гіпофіза в популяції пацієнтів з діагностованими АГ ( $p < 0,001$ ) [16]. Огляд ендокринолога на доопераційному етапі дає змогу визначити нейроендокринні порушення для подальшої корекції, що зменшує ризик перит-а післяопераційних ендокринних ускладнень. Ендокринологічні порушення у вигляді аменореї, акромегалії, збільшення маси тіла спостерігали в 2 (4,1%) пацієнтів.

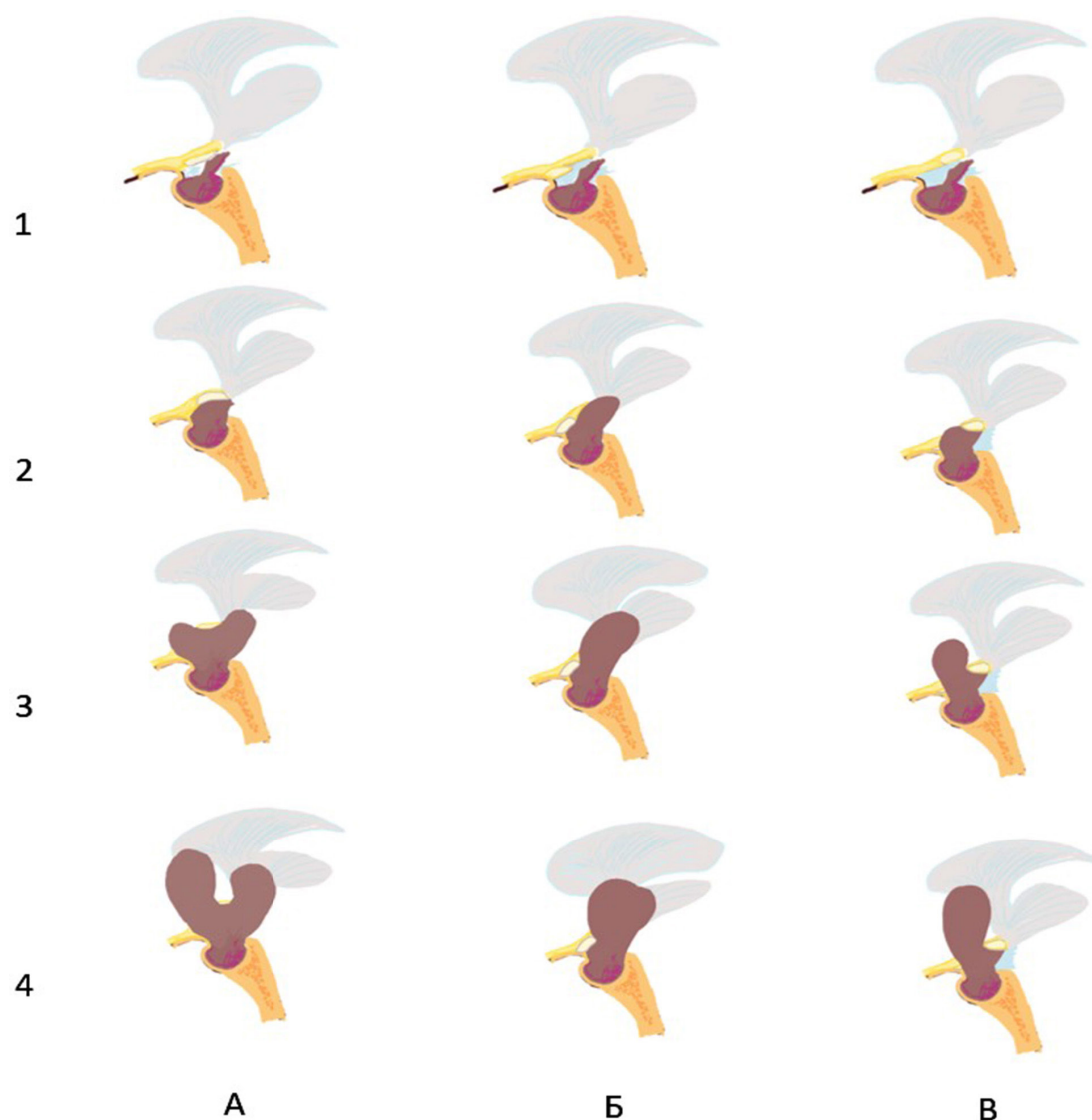
Стандартом візуалізації об'ємного утворення залишається МРТ гіпофіза з внутрішньовенним контрастуванням, що надає уявлення про залучення навколоселярних структур [17]. У 27 (55,1%) пацієнтів за даними нейровізуалізаційних досліджень діагностовано ліквородинамічні порушення різного ступеня вираженості та симетричну або асиметричну оклюзійну гідроцефалію.

При зіставленні даних огляду нейроофтальмолога, МРТ гіпофіза та інтраопераційних даних виявлено

залежність поширення супраселярної частини пухлини від розташування хіазми. За даними літератури, є три положення розташування хіазми: переднє, центральне і заднє. При центральному положенні, яке трапляється в 70% автопсій, хіазма розташована над турецьким сідлом, на переднє (хіазма розташована ближче до пагорбка турецького сідла) і заднє (хіазма розташована ближче до спинки турецького сідла) положення припадає по 15% випадків [18]. З огляду на те, що більшість пацієнтів мали тривалий анамнез захворювання до проявів офтальмологічних порушень, АГ, поширюючись супраселярно, оминала зорові нерви або тракти. На **Рис. 1** схематично зображено можливі варіанти значного супраселярного поширення ВАГ залежно від положення хіазми.

Таким чином, симптомом, що домінує, у пацієнтів із ВАГ із поширенням у ШС є зниження гостроти зору.

Усім пацієнтам проведено гістологічну верифікацію та імуногістохімічне дослідження.



**Рис. 1.** Варіанти поширення пухлини залежно від положення хіазми: А – центральне положення хіазми; Б – переднє положення хіазми; В – заднє положення хіазми; 1 – пухлина розташована ендоселярно; 2 – пухлина поширюється супрадіафрагмально до рівня хіазми; 3 – пухлина поширюється до шлуночкової системи, компресуючи хіазму; 4 – пухлина поширюється в порожнину шлуночків

### Хірургічне лікування

При значному супраселярному поширенні слід застосовувати розширені ендоназальні ендоскопічні транслуберкулярні/транспланарні (ЕЕТТ) доступи. На думку D. Mazzatenta, використання ЕЕТТ доступу «неминуче» для пухлин, що потребують транскраніального видалення [19].

Доступ виконують у положенні хворого на спині з ротацією голови праворуч на 15° та екстензією на 10°. Таке положення голови надає змогу досягти проєкції III шлуночка по прямій траєкторії і зменшити кут атаки для частини пухлини, що поширюється в передні роги бічних шлуночків. Для кращої візуалізації структур і розширення хірургічного коридору обов'язковими є вазоконстрикція та адреналізація слизової оболонки носових ходів. Хірургічні маніпуляції виконують у 4 руки. Використовують 0° оптику на етапах формування назосептального клаптя, кісткового вікна, під час видалення ендо-інфраселярної частини пухлини. Назосептальний клапоть формують у всіх випадках на етапі доступу. Збереження клинопіднебінної артерії в структурі клаптя є важливою умовою для післяопераційного загоєння слизової оболонки. При пошкодженні клинопіднебінної артерії в післяопераційний період може виникнути частковий або тотальний некроз назосептального клаптя [20]. У випадку великого розміру основної пазухи на етапі доступу можуть бути сформовані назосептальні клапті в обох носових ходах. На етапі пластики обирають «кращий» клапоть, який закриває кістковий дефект і виходить за межі кісткового вікна.

Для доступу до турецького сідла застосовують стандартний ендоскопічний ендоназальний транссфеноїдальний доступ з розширеною сфеноїдотомією. Візуалізація обох оптокаротидних заглиблень та ідентифікація C<sub>5</sub>-сегмента внутрішньої сонної артерії з обох боків за допомогою інтраопераційної ультразвукової доплерографії є обов'язковою умовою для формування достатнього кісткового вікна та безпечного розсічення твердої мозкової оболони. Використовують високооборотіві алмазні бори з дрібним напильником під постійною іригацією для стоншення кісток дна та горбика турецького сідла, клиноподібного випину. Проводять резекцію зазначених структур за допомогою кісткових гострогубців (Kerrison, США). Ми не використовуємо долото для збереження атравматичності доступу. Часто дно турецького сідла є стоншеним унаслідок тривалого об'ємного впливу пухлини або при її інфраселярному поширенні. Висічення твердої мозкової оболони виконують за допомогою прямих та/або зігнутих під кутом 30° ендоскопічних мікроножиць. Видалення пухлини відбувається в декілька етапів. Першим етапом проводять ендокапсулярне видалення ендо-інфраселярної частини пухлини за допомогою аспірації та кюретажу залежно від щільності строми. При параселярному поширенні видалення з ділянки кавернозних синусів проводять переважно за допомогою кюретажу. Під час видалення супраселярної частини пухлини застосовують техніку 2 аспіраторів (Fukushima 12Fr L та Fujita 12Fr L, Японія). При високій щільності строми додатково можна використовувати зігнуті біоптори. Кюретаж супраселярної частини пухлини без візуального

контролю може спричинити передчасну лікворею із супраселярної цистерни. Особливу роль у видаленні супраселярної порції АГ відіграє активна аспірація ліквору крізь люмбальний дренаж (установлюють на доопераційному етапі). При ендокапсулярному видаленні супраселярна цистерна може опускатися в ложе видаленої пухлини і перекривати операційне поле. Для релаксації супраселярної цистерни та зниження внутрішньочерепного тиску можливе використання внутрішньовенної інфузії манітолу в дозі 0,5 г/кг маси тіла, активна аспірація ліквору об'ємом до 10 мл та гіпервентиляція за допомогою штучної вентиляції легень. Ця маніпуляція дає змогу досягти ділянки III шлуночка та передніх рогів бічних шлуночків. При м'якій консистенції пухлини вона найчастіше витискається в ложе видаленої частини супраселярною цистерною. При досягненні ділянки III шлуночка та/або передніх рогів бічних шлуночків для адекватної візуалізації слід використовувати оптику 30° та 45°. Під час маніпуляцій на супраселярній частині пухлини класичне розташування інструменту (ендоскоп – відповідно цифрі 12 умовного циферблата, інструмент – відповідно цифрам 5 та 7) змінюється на перегорнуте (ендоскоп – відповідно цифрі 6, інструмент – відповідно цифрам 11 та 1) (**Рис. 2**).

При видаленні дистального полюса пухлини виникає високопоточкова лікворея із ШС (3-й ступінь) (**Рис. 3**) [21].

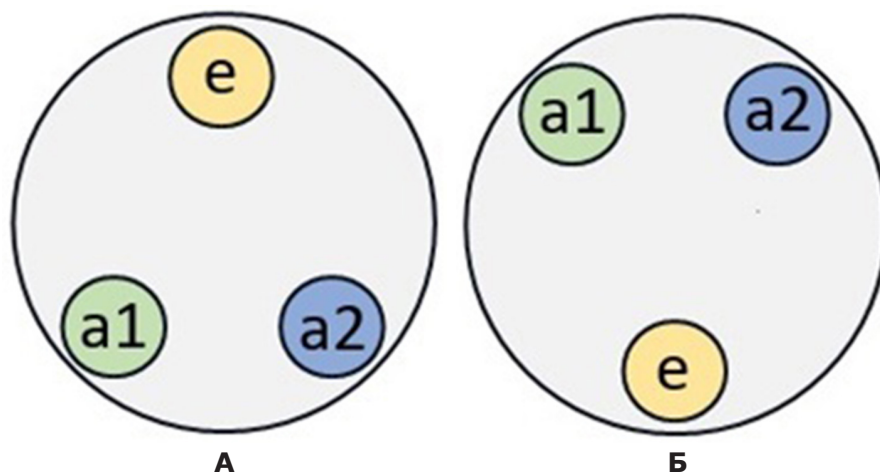
Капсула пухлини зазвичай представлена розтягнутим гіпофізом, діафрагмою турецького сідла й арахноїдальною оболонкою. Якщо клітини гіпофіза можна ідентифікувати, залишки гіпофіза не видаляють для збереження ендокринної функції. При досягненні порожнини шлуночка пухлина не має капсули, її видаляють тотально.

З огляду на наявність високопоточної ліквореї з порожнини шлуночка і сполучення з носовою порожниною для закриття післяопераційного дефекту виконують багат шарову пластику з використанням автологічних і штучних матеріалів. Дефект шлуночка вкривають колагеновою матрицею ТахоКомб® (Takeda, Японія), порожнину видаленої пухлини вистеляють гемостатичним матеріалом та виповнюють фрагментом жиру зі стегна або передньої стінки черевної порожнини. Фрагмент широкої фасції стегна вистеляють під кістку (inlay-пластика). Назосептальний клапоть вистеляють на задню стінку основної пазухи. Для досягнення щільного прилягання клаптя до кістки використовують гемостатичну губку (Surgispon®, Aegis Lifesciences, Таїланд) та назальні турунди (Merocel®, Medtronic, Ірландія).

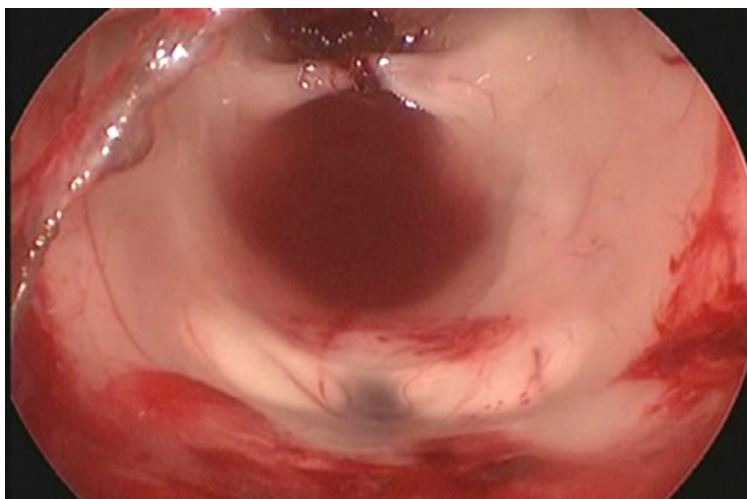
### Ускладнення

Розширені ендоскопічні ендоназальні доступи асоціюються з інтраопераційною назальною ліквореєю, адже такий доступ передбачає проникнення в супраселярну цистерну. У поєднанні з поширенням у ШС при тотальному та субтотальному видаленні в усіх випадках виникає високопоточкова лікворея. При частковому видаленні чи біопсії у пацієнтів із гідроцефалією спостерігається підвищений внутрішньошлуночковий лікворний тиск. Для усунення гідроцефалії 33,3% (4 із 12) хворим установлювали лікворощунтуючу систему.





**Рис. 2.** Положення ендоскопа та хірургічного інструментарію в операційній рані: А – класичне розташування; Б – розташування при видаленні супраселлярної частини із застосуванням кутової оптики (е – ендоскоп; а1 – аспіратор 1; а2 – аспіратор 2)



**Рис. 3.** Інтраопераційна візуалізація порожнини III шлуночка після видалення велетенської аденоми гіпофіза

Інтраопераційна назальна лікворея в деяких випадках може призводити до накопичення повітря в порожнині черепа інтрадурально і, як наслідок, при створенні клапанного механізму або тривалому неконтрольованому післяопераційному дренажу ліквору за допомогою люмбального дренажа у хворих може розвинутися напружена пневмоцефалія в поєднанні з лікворною гіпотензією. У нашій серії це ускладнення не спостерігалось, але описано в літературі [22].

Маніпуляції на пухлині, особливо при її деваскуляризації, призводять до порушення мікроциркуляції. У випадках маніпуляцій із зоровими нервами та хіазмою в пацієнтів може виникати короточасне зниження гостроти зору. Коагуляція капсули пухлини або сліпі маніпуляції в ділянці стебла гіпофіза можуть спричинити нецукровий діабет [23].

Через встановлення назальних турунд у носові ходи в ранній післяопераційний період виникає обтурація дихальних шляхів, що в поєднанні з набряком слизової оболонки посилює цефалгічний синдром, який здебільшого минає після їх видалення.

#### Статистичний аналіз

Для оцінки вірогідності розбіжностей ( $p$ ) показників незалежних груп застосовували  $t$ -критерій Стьюдента для непов'язаних сукупностей. Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

#### Результати

У представленій хірургічній серії всі аденоми гіпофіза мали ендо-супраселлярне поширення, 18 (36,7%) – інфраселлярне, 15 (30,6%) – параселлярне, 12 (24,5%) – антеселлярне, 6 (12,2%) – ретроселлярне (**Рис. 4**).

Усім пацієнтам проведено повторне офтальмологічне обстеження. У ранній післяопераційний період у 33 (67,4%) осіб зафіксовано поліпшення зорової функції (підвищення гостроти зору та розширення полів зору), у 6 (12,2%) – зір залишився на доопераційному рівні, порушення зору були відсутні, у 10 (20,4%) – зір погіршився одразу після операції, але при повторному огляді через 6–8 тиж у цій групі зір відновився до попереднього рівня у 6 пацієнтів.

У 17 (34,7%) пацієнтів гіпопітуїтаризм зберігався на доопераційному рівні, у 1 пацієнта внаслідок видалення пухлини у ранній післяопераційний період розвинувся гіпопітуїтаризм, ще в 1 – він регресував.

Нецукровий діабет унаслідок видалення ВАГ, що поширювались у ШС, уперше діагностовано у післяопераційний період у 6 (12,2%) пацієнтів.

Р. Stefanidis та співавт. (2022) провели системний огляд післяопераційних ускладнень при хірургії аденом гіпофіза та повідомили про 9,2% випадків гіпопітуїтаризму у вибірці із 110 хірургічних випадків ендоскопічного лікування ( $p=0,009$ ). Уперше виявлено нецукровий діабет у 12,2% пацієнтів ( $p=0,049$ ) [24].

У післяопераційний період у 7 (14,3%) випадках виникла назальна лікворея. За даними В.Д. Thorp та співавт. (2014), у серії 152 випадків частота виникнення післяопераційної назальної ліквореї становила 3,3%, у пацієнтів із ВАГ цей показник був статистично значущо вищим, ніж у серії ендоскопічного ендоназального хірургічного лікування АГ ( $p=0,024$ ) [25]. Шість із семи пацієнтів із післяопераційною назальною ліквореєю перебували на люмбальному дренажу до закриття лікворної фістули, з них у 5 люмбальний дренаж було встановлено на термін понад 7 днів, у 1 пацієнта дренаж видалено на 5-ту добу, ще 1 пацієнту виконано ревізію пластики дефекту.

Менінгіт розвинувся у 4 (8,1%) випадках, що статистично значущо частіше порівняно з частотою

виникнення бактеріального менінгіту в когорті пацієнтів, яким проведено трансфеноїдальне видалення ( $p<0,001$ ) [26]. У 3 (6,1%) випадках менінгіт поєднувався з назальною ліквореєю, в 1 пацієнта менінгіт виник без назальної ліквореї.

Летальність становила 6,1% (3 пацієнти із 49): 1 – через крововилив у шлуночки мозку, 1 – від гнійного менінгіту, 1 – від тромбоемболії легеневої артерії.

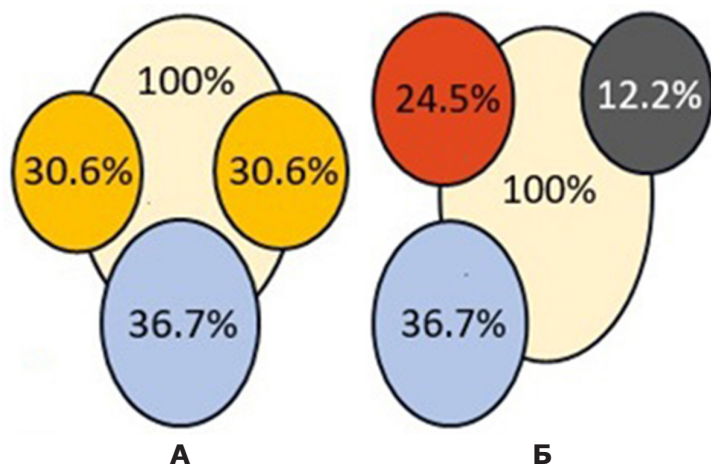
Середня тривалість операції становила  $227,9\pm 74,9$  хв.

Середня тривалість перебування в стаціонарі –  $14,9\pm 4,6$  дня.

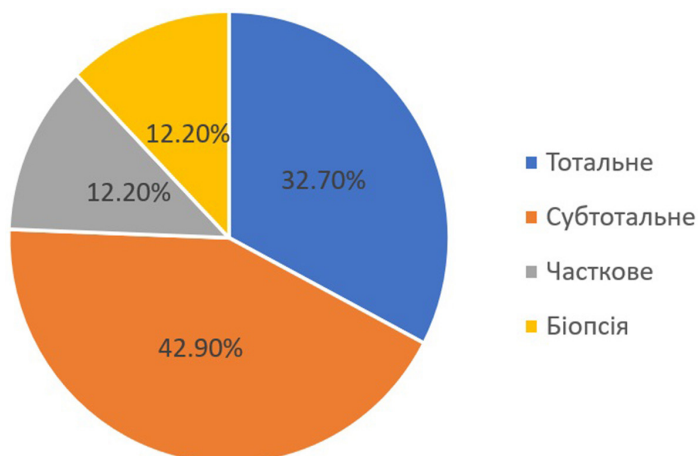
Тотального видалення досягнуто в 16 (32,7%) пацієнтів, субтотального – у 21 (42,9%), часткового – у 6 (12,2%). Протипоказання до видалення пухлини встановлено в 6 (12,2%) випадках (Рис. 5). Цим пацієнтам проведено розширену біопсію, у 4 встановлено лікворошунтуючу систему.

За результатами імуногістохімічного дослідження, 89,8% пухлин були гормонально неактивними. В окрему групу виділено нуль-клітинні АГ (18,4% випадків).

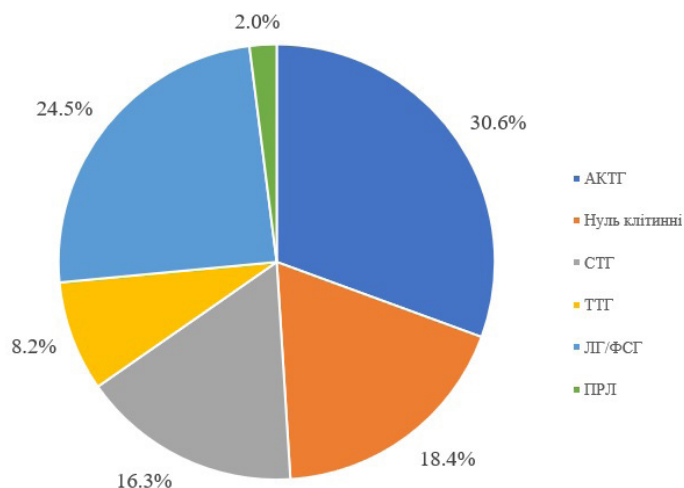
Серед видалених пухлин АГ, що секретували адренокортикотропний, лютеїнізуючий/фолікулостимулюючий, соматотропний, тиреотропний гормони і пролактин, виявлено в 30,6, 24,5, 16,3, 8,2 і 2,0% випадків відповідно (Рис. 6).



**Рис. 4.** Схематичне зображення поширення аденоми гіпофіза щодо турецького сідла у відсотках. Бежевим кольором позначено ендо-супраселлярне розташування, жовтим – параселлярне, синім – інфраселлярне, червоним – антеселлярне, чорним – ретроселлярне; А – коронарний план; Б – сагітальний план



**Рис. 5.** Розподіл за радикальністю видалення ВАГ



**Рис. 6.** Розподіл ВАГ за результатами імуногістохімічного дослідження

### Обговорення

При створенні анатомічних класифікацій автори зосередили увагу на співвідношенні пухлини із кавернозними синусами та сонними артеріями (класифікація Кносп), ступені інвазії турецького сідла та супраселлярного поширення (класифікація Харді), розмірах пухлини, її положенні щодо турецького сідла та хіазми, а також залежності від інвазії навколоселлярних структур (класифікація Ясаргіл), формі при ВАГ (класифікація Беркман) та поширеності АГ у 5 напрямках із бальною градацією ступеня поширення (класифікація SIPAP). Зазначені класифікації створено для визначення поширення АГ за даними МРТ на доопераційному етапі. Їх широко використовують у клінічній практиці радіологи. Серед наведених класифікацій лише Харді виділяв тип С для супраселлярного росту, за якого пухлина поширюється в III шлуночок, досягаючи отвору Монро. За класифікацією SIPAP 4-й ступінь поширення асоціюється зі значним супраселлярним ростом пухлини, що призводить до оклюзійної гідроцефалії внаслідок стиснення отворів Монро. Таким чином, можна стверджувати, що нині не існує класифікації, яка б відображала ступінь залучення шлуночків головного мозку при значному супраселлярному поширенні.

Через відсутність класифікації для ВАГ нами розроблена класифікація поширення ВАГ у ШС, яка дає змогу на доопераційному етапі визначити об'єм і необхідність проведення пластики післяопераційного дефекту.

Класифікація ґрунтується на даних МРТ та мультиспіральної комп'ютерної томографії (із внутрішньовенним контрастуванням), які вказують на залучення ШС при ВАГ: тип 0 – немає взаємодії зі шлуночками мозку, 1 – прилягання до шлуночків (III та бічні) з їх стисненням або деформацією, 2 – поширення в порожнину шлуночка, 3 – поширення в порожнину шлуночка з блокуванням отвору Монро та/або гідроцефалією (**Рис. 7**).

Обґрунтування класифікації: тип 1 – при приляганні лише до шлуночків мозку ризик післяопераційної назальної ліквореї зі ШС мінімальний; тип 2 – при поширенні в порожнину шлуночка ризик ліквореї високий, але залежить від радикальності видалення та товщини капсули в місці контакту з порожниною шлуночка; тип 3 – можливі дві опції: а) без радикального видалення –

установлення лікворозшунтуючої системи для корекції асиметричної або симетричної гідроцефалії, ліквореї відсутня; б) радикальне видалення, що спричинить високопотоківу лікворею зі шлуночка.

### Висновки

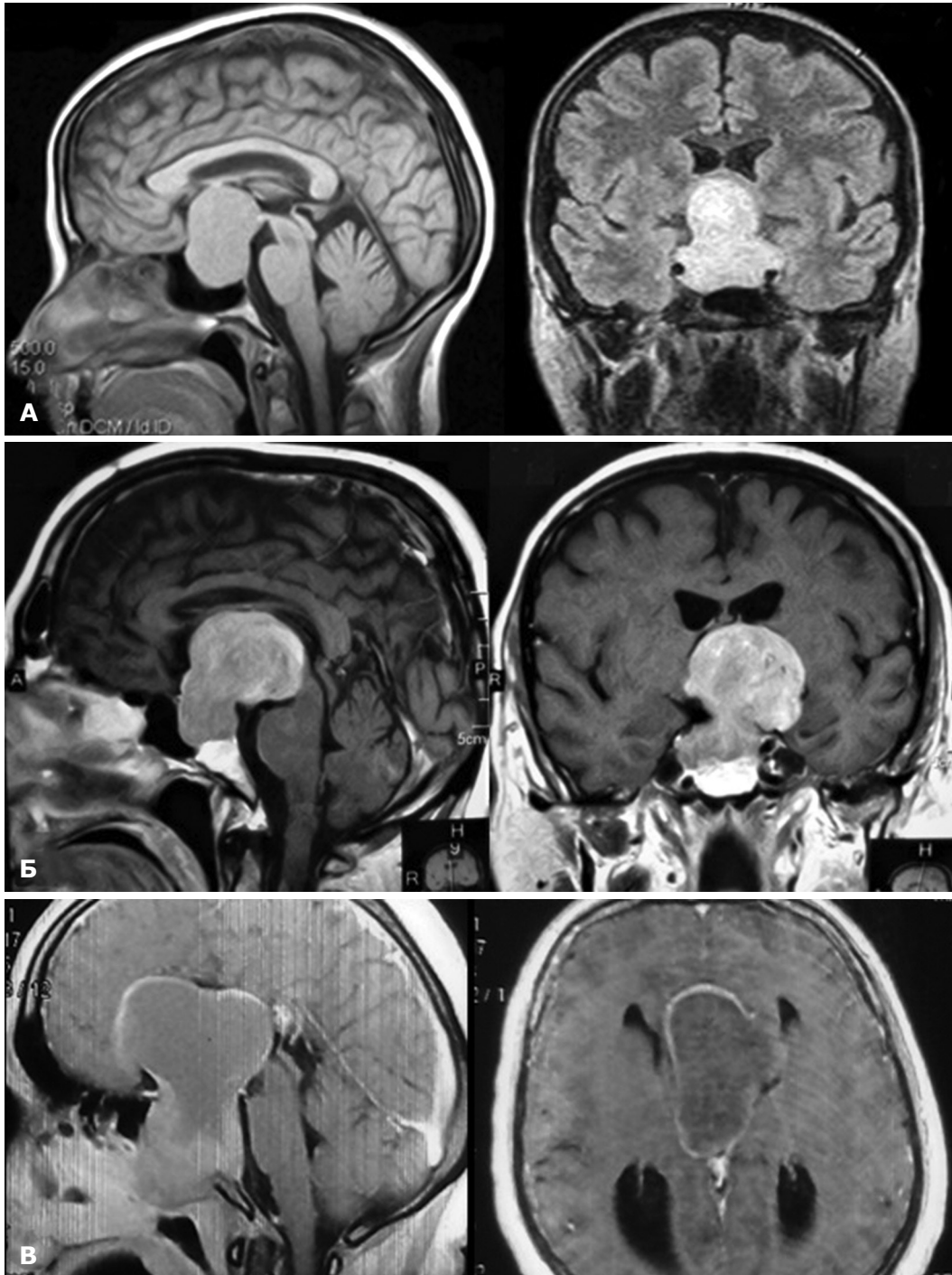
Лікування ВАГ залишається складним. Поширення ВАГ у III шлуночок відбувається переважно при пізній діагностиці захворювання. Це зумовлено наявністю клінічно гормонально неактивних варіантів АГ, за яких відсутня рання ендокринологічна маніфестація захворювання, і анатомічними передумовами, виявлені в нашому дослідженні, – більша частота переднього чи заднього положення хіазми, що призводить до пізньої появи або слабкої виразності зорових порушень.

Нами виявлено статистично значущо більшу частоту нуль-клітинних АГ (18,4% у нашій серії проти 0,6% за даними літератури) у досліджуваній групі ( $p < 0,001$ ).

З розвитком ендоскопічної ендоназальної нейрохірургії з'явилась можливість більш радикального та безпечного видалення ВАГ, зокрема з поширенням у ШС. Таке хірургічне лікування технічно недоступне для трансфеноїдальної мікροхірургії чи суто селлярної ендоскопії без застосування розширених доступів і кутової оптики, тобто результати нашого дослідження можна зіставляти лише з транскраніальними операціями попередніх років. Ми практично не встановлювали протипоказання до хірургічного лікування, тоді як у попередніх роботах рівень протипоказань становив 28%.

З іншого боку, аналіз нашої хірургічної серії показав, що, незважаючи на значне підвищення складності ендоскопічних втручань і великий ризик післяопераційної назальної ліквореї при відкритті ШС, можна розглядати ендоназальні операції як метод вибору для більшості ВАГ.

Запропонований новий класифікаційний підхід до групи ВАГ дає змогу виділити групи з відносно низьким та високим ризиком високопотоківу ліквореї, що, за даними нашого дослідження, корелює з ризиками післяопераційних ускладнень та летальності. Крім того, ми робимо акцент на особливій, хоча і найменшій групі ВАГ із поширенням у III шлуночок (тип 3). Такі випадки потребують особливої уваги та прийняття рішення про лікворозшунтуючу операцію ще до видалення пухлини або відразу після нього.



**Рис. 7.** МР-візуалізація (Т1) типів поширення велетенської аденоми гіпофіза в шлуночкову систему: А – тип 1; Б – тип 2; В – тип 3

#### **Розкриття інформації**

##### *Конфлікт інтересів*

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

##### *Етичні норми*

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного та національного комітетів з етики і Гельсінській декларації 1964 року та її поправкам або аналогічним етичним стандартам.

##### *Інформована згода*

Від кожного із пацієнтів отримано інформовану згоду.

##### *Фінансування*

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

#### **Список літератури**

1. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications-part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. Jpn

- J Radiol. 2023 Aug;41(8):789-806. doi: 10.1007/s11604-023-01400-7
2. Chin SO. Epidemiology of Functioning Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2020 Jun;35(2):237-242. doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.237
  3. Seroli S, Doglietto F, Fiorindi A, Biroli A, Mattavelli D, Buffoli B, Ferrari M, Cornali C, Rodella L, Maroldi R, Gasparotti R, Nicolai P, Fontanella MM, Poliani PL. Pituitary Adenomas and Invasiveness from Anatomic-Surgical, Radiological, and Histological Perspectives: A Systematic Literature Review. *Cancers* (Basel). 2019 Dec 4;11(12):1936. doi: 10.3390/cancers11121936
  4. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jun;170(6):R213-27. doi: 10.1530/EJE-14-0013
  5. Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine*. 2018 Sep;61(3):407-421. doi: 10.1007/s12020-018-1645-x
  6. Jamaluddin MA, Patel BK, George T, Gohil JA, Biradar HP, Kandregula S, Hv E, Nair P. Endoscopic Endonasal Approach for Giant Pituitary Adenoma Occupying the Entire Third Ventricle: Surgical Results and a Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2021 Oct;154:e254-e263. doi: 10.1016/j.wneu.2021.07.022
  7. Penner F, Prencipe N, Pennacchiotti V, Pacca P, Cambria V, Garbossa D, Zenga F. Super Giant Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma in Young Woman: From Ventricles to Nose. *World Neurosurg*. 2019 Feb;122:544-548. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.069
  8. Yamada E, Akutsu H, Kino H, Tanaka S, Miyamoto H, Hara T, Matsuda M, Takano S, Matsumura A, Ishikawa E. Combined simultaneous endoscopic endonasal and microscopic transventricular surgery using a port retractor system for giant pituitary adenoma: A technical case report. *Surg Neurol Int*. 2021 Mar 8;12:90. doi: 10.25259/SNI\_826\_2020
  9. Пацко ЯВ. Аденомы гипофиза с обширным экстраселлярным распространением [дисертація]. Київ (Україна): Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України; 1987.
  10. Майданник ОВ. Хірургічне лікування велетенських аденом гипофиза [дисертація]. Київ (Україна): Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2015.
  11. Гук МО. Діагностика та комплексне лікування гормонально-неактивних аденом гипофиза [дисертація]. Київ (Україна): Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України; 2016.
  12. Eseonu CI. Surgical Considerations in Endoscopic Pituitary Dissection for the Neurosurgeon. *Otolaryngol Clin North Am*. 2022 Apr;55(2):389-395. doi: 10.1016/j.otc.2021.12.009
  13. McLaughlin N, Laws ER, Oyesiku NM, Katznelson L, Kelly DF. Pituitary centers of excellence. *Neurosurgery*. 2012 Nov;71(5):916-24; discussion 924-6. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826d5d06
  14. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med*. 2018 Jan;131(1):17-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.09.005
  15. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2473-2489. doi: 10.1210/jc.2018-00688
  16. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, Asa SL, Hayashi K, Takeshita A, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Takeuchi Y, Yamada S. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. 2015 Dec;26(4):349-55. doi: 10.1007/s12022-015-9398-z
  17. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):894-904. doi: 10.1210/jc.2010-1048
  18. Renn WH, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the sellar region. *J Neurosurg*. 1975 Sep;43(3):288-98. doi: 10.3171/jns.1975.43.3.0288
  19. Carretta A, Zoli M, Guaraldi F, Sollini G, Rustici A, Asioli S, Faustini-Fustini M, Pasquini E, Mazzatenta D. Endoscopic Endonasal Transplanum-Transtuberculum Approach for Pituitary Adenomas/PitNET: 25 Years of Experience. *Brain Sci*. 2023 Jul 24;13(7):1121. doi: 10.3390/brainsci13071121
  20. Zanation AM, Carrau RL, Snyderman CH, Germanwala AV, Gardner PA, Prevedello DM, Kassam AB. Nasoseptal flap reconstruction of high flow intraoperative cerebral spinal fluid leaks during endoscopic skull base surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2009 Sep-Oct;23(5):518-21. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3378
  21. Esposito F, Dusick JR, Fatemi N, Kelly DF. Graded repair of cranial base defects and cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery. *Oper Neurosurg* (Hagerstown). 2007 Apr;60(4 Suppl 2):295-303; discussion 303-4. doi: 10.1227/01.NEU.0000255354.64077.66
  22. Thavaraputta S, Attaya EN, Lado-Abeal J, Rivas AM. Pneumocephalus as a Complication of Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma: A Case Report. *Cureus*. 2018 Aug 5;10(8):e3104. doi: 10.7759/cureus.3104
  23. Abhinav K, Tyler M, Dale OT, Mohyeldin A, Fernandez-Miranda JC, Katznelson L. Managing complications of endoscopic transsphenoidal surgery in pituitary adenomas. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020 Sep;15(5):311-319. doi: 10.1080/17446651.2020.1800452
  24. Stefanidis P, Kyriakopoulos G, Athanasouli F, Mytareli C, Tzani G, Korfiatis S, Theocharis S, Angelousi A. Postoperative complications after endoscope-assisted transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a case series, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Hormones* (Athens). 2022 Sep;21(3):487-499. doi: 10.1007/s42000-022-00362-1
  25. Thorp BD, Sreenath SB, Ebert CS, Zanation AM. Endoscopic skull base reconstruction: a review and clinical case series of 152 vascularized flaps used for surgical skull base defects in the setting of intraoperative cerebrospinal fluid leak. *Neurosurg Focus*. 2014;37(4):E4. doi: 10.3171/2014.7.FOCUS14350
  26. Jin Y, Liu X, Gao L, Guo X, Wang Q, Bao X, Deng K, Yao Y, Feng M, Lian W, Wang R, Yang Q, Wang Y, Xing B. Risk Factors and Microbiology of Meningitis and/or Bacteremia After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*. 2018 Feb;110:e851-e863. doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.125

Ukr Neurosurg J. 2023;29(4):22-34  
doi: 10.25305/unj.286922

## Аналіз епідеміології травматичних ушкоджень хребта в країнах Східної Європи

О.С. Нехлопочин<sup>1</sup>, А.М. Никифорова<sup>2</sup>, В.В. Вербов<sup>3</sup>, Т.А. Йовенко<sup>2</sup>, Є.В. Чешук<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>2</sup> Відділ медичної статистики, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>3</sup> Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 04.09.2023  
Прийнята до публікації 09.10.2023

### Адреса для листування:

Нехлопочин Олександр Сергійович,  
PhD, Відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Травматичні пошкодження хребта (ТПХ), незважаючи на відносно невелику частку в загальній структурі травм опорно-рухового апарату людини, є важливою медико-соціальною проблемою. Навіть ТПХ, які не супроводжуються неврологічним дефіцитом, часто спричиняють стійкі порушення функціональної активності постраждалих, що значною мірою впливає як на якість життя, так і на працездатність та соціальну активність. Епідеміологію ТПХ вивчено недостатньо. З об'єктивних причин фактичну частоту ТПХ складно визначити. Дані щодо епідеміології ТПХ, наявні в літературі, у більшості випадків ґрунтуються на моноцентрових або багаточентрових дослідженнях і стосуються постраждалих в окремому регіоні.

**Мета:** провести первинний аналіз епідеміологічних особливостей травматичних ушкоджень хребта в країнах Східної Європи.

**Матеріали і методи.** Для аналізу особливостей епідеміології ТПХ проведено статистичну обробку бази даних Global Burden of Disease. Країни, що підлягали аналізу, територіально повністю розташовані в межах європейської частини Євразійського континенту. Як оптимальний часовий інтервал, що відображує стан проблеми, обрано 30-річний період до початку пандемії коронавірусної хвороби 2019 (1990–2019). Основні параметри аналізу – захворюваність і роки, прожиті з інвалідністю.

**Результати.** Установлено, що відносна частота ТПХ вище у країнах із вищим рівнем валового внутрішнього продукту. За аналізований період у всіх країнах Східної Європи зареєстровано тенденцію до зниження відносної частоти ТПХ. У загальній структурі травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату в країнах Східної Європи на частку ТПХ припадає 3,5–4,5%, і цей показник прогресивно зростає. Збройні конфлікти в Республіці Молдова у 1992 р. та в Україні, починаючи з 2014 р., характеризуються збільшенням частоти ТПХ. Частка чоловіків серед постраждалих із ТПХ відносно стабільна і специфічна для кожної з країн, що розглядаються. На відміну від війни у Придністров'ї збройний конфлікт на сході України не супроводжується значною зміною гендерної структури пацієнтів із ТПХ, що свідчить про велику частку мирного населення серед постраждалих. Аналіз причин ушкодження хребта виявив, що в середньому в країнах Східної Європи частота невинних травм становить близько 81%, травм унаслідок дорожньо-транспортної пригоди – 16%, навмисних ушкоджень – близько 3%, при цьому частка останніх двох поступово зменшується. Майже половина (42–46%) випадків ТПХ припадає на вікову групу 20–44 роки. У країнах із високим рівнем валового внутрішнього продукту зафіксовано значно більшу частоту травматизації літнього і старечого населення, що, імовірно, пов'язано з ефективнішими методами діагностики.

**Висновки.** Гендерні та вікові особливості травми хребта мають досить стабільний патерн, специфічний для кожної з країн, що розглядаються. Велика кількість соціально-економічних і поведінкових особливостей популяції впливає на частоту ТПХ, але значущість цих параметрів потребує додаткових досліджень.

**Ключові слова:** травматичні ушкодження хребта; Східна Європа; епідеміологія; вікові та гендерні особливості

### Вступ

Травматичні пошкодження хребта (ТПХ), незважаючи на відносно невелику частку в загальній структурі травм опорно-рухового апарату людини,

є важливою медико-соціальною проблемою [1]. Непрямий характер пошкодження, що зумовлює понад 90% ТПХ, може бути спричинений впливом як високоенергетичного, так і низькоенергетичного

Copyright © 2023 О.С. Нехлопочин, А.М. Никифорова, В.В. Вербов, Т.А. Йовенко, Є.В. Чешук



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

травматичного зусилля [2, 3]. Найтяжчим наслідком ТПХ є травматичне ушкодження структур хребтового каналу, що призводить до часткового чи повного неврологічного дефіциту. Навіть ТПХ, які не супроводжуються неврологічним дефіцитом, часто призводять до стійких порушень функціональної активності постраждалих, що значною мірою впливає як на якість життя, так і на працездатність та соціальну активність [4].

Установлено, що ТПХ нерозривно пов'язані з прогресом і значною зміною способу життя населення в ХХ–ХХІ ст. Так, якщо на початку ХХ ст. частка ТПХ становила близько 0,33% від загальної кількості всіх травматичних ушкоджень, то в 1930-ті роки – 5,0%, у 1940–1950-ті – понад 6,0%. Зростання частоти транспортного та виробничого травматизму, а також випадків падіння з висоти спричинило збільшення кількості постраждалих з різними за ступенем і характером ушкодженнями хребтового стовпа [5, 6].

Високоенергетичні ТПХ, найхарактерніші для дорожньо-транспортних пригод (ДТП), падінь зі значної висоти чи спортивних травм, спостерігаються переважно у молодого населення [7, 8], тоді як низькоенергетичний травматичний вплив, наприклад, падіння з висоти власного зросту, є основною причиною ТПХ в осіб похилого та старечого віку. Травматичні остеопоротичні переломи хребта становлять значну частину ТПХ [9]. В осіб похилого віку переломи хребців спочатку можуть супроводжуватися мінімальною клінічною симптоматикою, але згодом формуються стійкі больові відчуття, що спричиняє зниження фізичної активності [10, 11]. Крім того, зазначено, що наявність одного остеопоротичного перелому хребта збільшує ризик наступних більш ніж у 5 разів [12]. Популяційні дослідження свідчать про підвищений рівень летальності в пацієнтів із низькоенергетичними остеопоротичними ТПХ, який статистично значущо корелює з кількістю пошкоджених хребців [13].

Епідеміологію ТПХ вивчено недостатньо. З об'єктивних причин фактичну частоту ТПХ складно визначити. Так, певні поведінкові стереотипи населення, доступність медичної допомоги, принципи обліку та обробки первинної медичної документації значною мірою ускладнюють як виявлення, так і систематизацію патології. Навіть за наявності та доступності національних баз даних про захворюваність населення в низці країн ТПХ часто маскуються тяжкими діагнозами, наприклад, політравмою.

Дані щодо епідеміології ТПХ, наявні в літературі, у більшості випадків ґрунтуються на моноцентрових або багатоцентрових дослідженнях і стосуються постраждалих в окремому регіоні [14, 15]. При цьому проводять облік лише госпіталізованих пацієнтів, тоді як певна (у деяких випадках – значна) частина постраждалих, які отримують терапію на рівні первинних ланок системи охорони здоров'я, не враховується. Однією з небагатьох доступних для аналізу баз даних, що дають змогу отримати уявлення про справжній масштаб проблеми, що розглядається, є Global Burden of Disease, дані якої використано в цій роботі.

Аналіз епідеміології певного захворювання чи ушкодження має важливе економічне значення.

Будучи основою планування витрат у сфері охорони здоров'я, епідеміологічні показники також дають змогу виявити певні вікові, гендерні тощо групи населення підвищеного ризику та розробити найефективніші профілактичні заходи [16]. Крім того, аналіз і порівняння даних географічно близьких регіонів сприяє визначенню соціальних чинників, які впливають на частоту патології, що розглядається, верифікація яких при моноцентровому дослідженні неможлива [17].

**Мета:** провести первинний аналіз епідеміологічних особливостей травматичних ушкоджень хребта в країнах Східної Європи.

#### Матеріали і методи

При складанні переліку країн, що підлягають аналізу, використано класифікацію ООН, при цьому розглянуто лише країни, що територіально повністю розташовані в межах європейської частини Євразійського континенту.

Як оптимальний часовий інтервал, що відображує стан проблеми, обрано 30-річний період до початку пандемії коронавірусної хвороби 2019 (1990–2019), оскільки комплекс протиепідемічних заходів (вимушена самоізоляція, карантин, закриття кордонів та виробництв), запроваджених із початку 2020 р., значною мірою вплинув на структуру травматизму. Зниження захворюваності на COVID-19 і нормалізація соціальної активності населення у 2022 р. супроводжувалися початком активної фази збройної агресії РФ проти України, що спричинило значні міграційні процеси, які зачіпають не лише Україну, а й усю Східну Європу (СЕ), тому збір статистичних даних та їхня інформативність щодо стану проблеми ТПХ сумнівні.

Для аналізу особливостей епідеміології ТПХ проведено статистичну обробку бази даних Global Burden of Disease, що містить інформацію про 369 захворювань і видів травм із 204 країн у відкритому доступі на сайті Institute for Health Metrics and Evaluation (<https://www.healthdata.org/>), який функціонує на базі університету штату Вашингтон, Сіетл, США. Станом на 2019 р. база даних є результатом обробки понад 280 тис. джерел інформації, зокрема звітів національних агентств структури охорони здоров'я та інших дослідницьких установ, медичної документації лікувально-профілактичних закладів і відділень невідкладної допомоги, інформації про страхові виплати, опитування, а також наукових публікацій, присвячених певним аспектам поширення захворювання чи травматичного ушкодження. Детальну інформацію про методи збирання, аналізу та статистичної обробки первинної інформації наведено в публікаціях дослідницьких груп інституту [18, 19].

У цьому дослідженні використано такі параметри вибірки:

- показники (measure):
  - захворюваність (incidence) – кількість захворювань чи травм, уперше зареєстрованих за календарний рік серед населення, що мешкає на певній території;
  - роки, прожиті з інвалідністю (years lived with disability) – показник, що відображує вплив хвороби

на якість життя доти, доки вона завершиться чи призведе до смерті;

- одиниці виміру (metric):
  - кількість (number);
- пошкодження за характером (injuries by nature):
  - усі переломи;
  - переломи хребта;
- за причиною (cause):
  - ДТП (травми водія, пасажира, пішохода тощо);
  - ненавмисні травми (падіння, зовнішній механічний вплив, нещасні випадки на виробництві тощо)
  - умисний вплив (спроба самогубства, конфлікти, тероризм тощо);
- за територіальною ознакою (location):
  - Республіка Білорусь (BY), Республіка Болгарія (BG), Чеська Республіка (CZ), Угорщина (HU), Республіка Молдова (MD), Республіка Польща (PL), Румунія (RO), Словацька Республіка (SK), Україна (UA);
- за віком (age): віковий діапазон від 0 до 95 років із 5-річним інтервалом (0–4, 5–9 тощо) або віковими групами;
- за статтю (sex): окремо чоловіча та жіноча;
- за роками спостереження (year): з 1990 до 2019 рр.

Інформацію про структуру населення в країнах за кожен аналізований рік отримано із сайту Департаменту з економічних та соціальних питань ООН (<https://www.un.org/en/desa>). Використано бази даних окремо чоловічого та жіночого населення з п'ятирічними віковими групами, а також із діапазоном 1 рік.

Дані про показники валового національного доходу на душу населення отримано із сайту Світового банку (<https://www.worldbank.org>).

#### Статистичний аналіз

Статистичну обробку даних виконано з використанням R (версія 4.2.3) у середовищі розробки RStudio (версія 2023.03.0+386). Нормалізацію показників за статтю та віком проведено з використанням пакета RHEindicatormethods (версія 2.0.1), що дає змогу розраховувати безпосередньо

стандартизовані частотні характеристики ознаки з довірчим інтервалом, використовуючи методику Байара з поправкою за методом Добсона [20, 21]. При розрахунку довірчого інтервалу середніх значень застосовано метод зворотної дисперсії (пакет Meta, версія 6.5-0) [22].

#### Результати та їх обговорення Коротка характеристика країн

При оцінці ТПХ як медико-соціального явища в межах певних країн СЄ слід урахувувати, що велика кількість економічних, соціальних та географічних параметрів потенційно впливає на аналізовані показники. Базові показники країн СЄ наведено в **Табл. 1**.

Наведені дані свідчать, що, незважаючи на об'єктивну географічну близькість і переважання слов'янського населення, країни, що розглядаються, мають соціально-економічні та популяційні особливості, що слід урахувувати при подальшому аналізі (**Рис. 1**).

Дані **Рис. 1** свідчать, що поширена думка про вищу частоту травми хребта в країнах із низьким доходом щодо аналізованого регіону не відповідає дійсності. Динаміку показника наведено на **Рис. 2**.

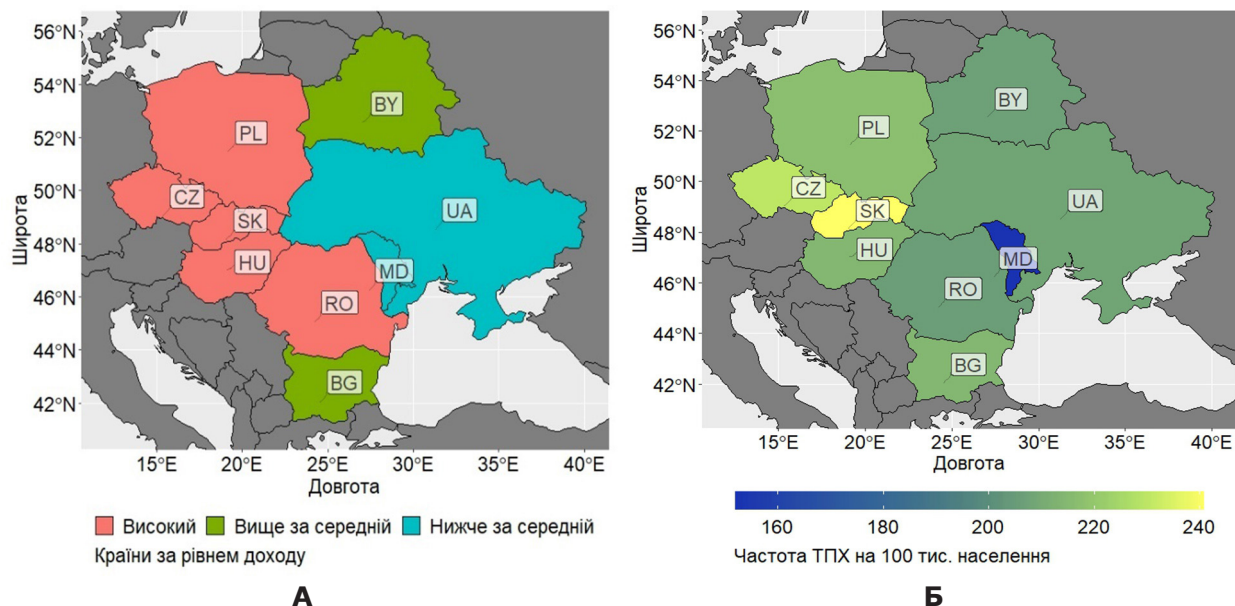
Аналіз даних виявив, що загалом у всіх країнах спостерігалася тенденція до зниження відносної частоти травматичних ушкоджень хребта. Це узгоджується з літературними даними. Так, згідно зі звітом ЮНІСЕФ про динаміку захворюваності та смертності в Центральній та Східній Європі розпад Радянського Союзу на початку 1990-х років негативно вплинув на показники економічної стабільності [23]. Криза соціальної адаптації, пов'язана з руйнуванням політичних, соціальних та економічних констант, супроводжувалася значним зростанням частоти серцево-судинних захворювань, суїциду, алкоголізму, а також підвищенням рівня злочинності, що опосередковано або безпосередньо призвело до збільшення кількості травм, зокрема травм хребта. Проведення реформ сприяло стабілізації соціально-економічної ситуації, що спричинило зниження показника травматизації населення.

**Таблиця 1.** Коротка характеристика країн Східної Європи станом на 2019 рік

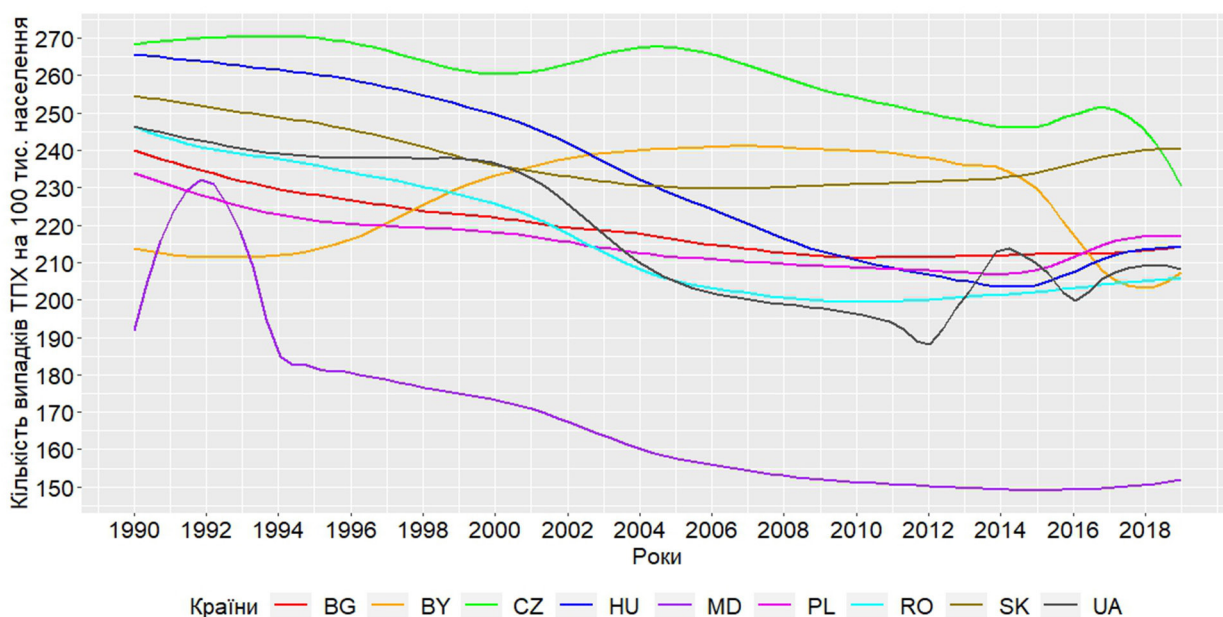
Показник	BY	BG	CZ	HU	PL	MD	RO	SK	UA
Площа, тис. км <sup>2</sup>	207,6	111,0	78,9	93,0	323,8	33,8	238,4	49,0	603,7* (560,3)
Густота населення, осіб на км <sup>2</sup>	45,4	62,8	135,3	105,0	121,4	78,7	81,3	111,3	69,3
Частка жіночого населення, %	69,2	71,6	76,4	73,1	74,1	66,8	71,9	74,3	66,9
Частка міського населення, %	75,0	75,0	74,0	72,0	60,0	43,0	54,0	54,0	69,0
Очікувана тривалість життя, роки	74,0	75,0	79,0	76,0	78,0	71,0	76,0	78,0	72,0
ВВП на душу населення, дол. США	6 837,8	9 878,8	23 664,8	16 786,2	15 700	4 405	12 959	19 381,6	3 661,5

Примітка: \* з урахуванням і без урахування (у дужках) тимчасово окупованих територій.





**Рис. 1.** Рівень доходу населення країн Східної Європи за класифікацією Світового банку станом на 2019 р. (А) та відносна частота випадків травми хребта у цих країнах у 2019 р. (Б)



**Рис. 2.** Порівняльна характеристика відносної частоти травматичного пошкодження хребта в країнах Східної Європи у 1990–2019 рр. (показник стандартизований за статтю та віком)

Значне і різке зростання аналізованого показника відзначено у Молдові у 1992 р., що відповідає активній фазі війни у Придністров'ї. Того року середня кількість травми хребта становила 258,04 (192,24–364,41) на 100 тис. населення, тоді як у 1990 р. – 199,90 (155,61–259,01), або 11 508 (8 578–16 175) та 8 962 (6 982–11 637) випадки відповідно.

Аналогічна ситуація спостерігалася і в Україні. Починаючи з 1990 р., зафіксовано стійку тенденцію до зменшення частоти травм хребта, що досягла мінімуму в 2012 р. Так, у 1990 р. середня частота, стандартизована за статтю та віком, становила 246,44 (184,17–334,76) на 100 тис. населення, або

130 155 (97 205–176 251) випадків, у 2012 р. – 191,38 (144,93–257,35) на 100 тис., або 91 021 (68 721–122 220) випадок, тобто у середньому зменшилася на 30%. У 2013 р. Революція гідності та вторгнення в 2014 р. РФ на Донбас спричинили значне зростання кількості травм у населення, зокрема травм хребта. У 2014 р. порівняно з 2012 р. зареєстровано в середньому на 13,1 тис. більше ТПХ (228,75 (174,6–304,18) на 100 тис. населення). Надалі показник варіює, але не знижується нижче за 200 випадків на 100 тис. на рік.

Для спрощення аналізу та відкидання річних коливань показника досліджуваний період розділили на групи з 5-річним інтервалом (**Табл. 2**).

**Таблиця 2.** Показники частоти травматичного пошкодження хребта в країнах Східної Європи, на 100 тис. населення на рік

Країна	Роки					
	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
BG	234,46 (225,2–243,73)	225,38 (216,29–234,48)	219,8 (210,58–229,02)	213,79 (204,4–223,18)	211,53 (202,02–221,04)	212,92 (203,43–222,41)
BY	212,17 (203,29–221,05)	220,78 (211,48–230,09)	237,1 (227,23–246,97)	240,78 (230,74–250,82)	237,55 (227,45–247,65)	212,37 (202,76–221,98)
CZ	269,73 (259,31–280,15)	266,22 (255,93–276,52)	263,53 (253,5–273,56)	262,34 (252,28–272,41)	250,15 (240,02–260,27)	244,32 (234,10–254,54)
HU	263,63 (252,99–274,27)	256,67 (246,05–267,29)	241,25 (230,8–251,7)	220,21 (210,21–230,21)	206,98 (197,29–216,67)	210,02 (200,16–219,88)
MD	202,65 (194,31–211)	178,71 (171,02–186,40)	167,02 (159,52–174,52)	154,56 (147,35–161,77)	150,27 (143,04–157,5)	150,08 (142,53–157,64)
PL	227,95 (218,46–237,45)	219,9 (210,51–229,29)	215,47 (205,92–225,01)	210,29 (200,74–219,84)	207,87 (198,33–217,41)	213,55 (203,83–223,26)
RO	241,4 (231,56–251,25)	232,18 (222,54–241,82)	217,16 (207,69–226,63)	202,16 (193,03–211,29)	200,26 (191,13–209,39)	204,11 (194,76–213,46)
SK	251,68 (241,51–261,86)	243,06 (233,14–252,97)	233,22 (223,54–242,89)	230,11 (220,39–239,84)	231,69 (221,71–241,67)	237,85 (227,46–248,24)
UA	242,53 (231,93–253,14)	237,91 (227,28–248,53)	223,91 (213,54–234,28)	200,64 (191,11–210,18)	198,57 (189,24–207,91)	205,36 (196,13–214,58)

*Примітка.* Середні значення стандартизованої за статтю та віком частоти. У дужках наведено 95% довірчий інтервал.

Наведені дані демонструють, що тенденція до зменшення кількості травматичних ушкоджень спостерігається практично в усіх аналізованих країнах, за винятком Білорусі (показники в 1990–1994 та 2015–2019 рр. практично однакові). Максимальне зниження в межах аналізованих часових діапазонів відзначено в Молдові (на 25,9%) та Угорщині (на 20,3%), мінімальне – у Словаччині (на 5,5%) та Польщі (на 6,3%). В останні 5 років до пандемії мінімальний показник частоти травматичного ушкодження хребта зафіксовано в Молдові та Румунії, максимальний – у Словаччині, Чехії та Польщі. Ми не знайшли пояснення цьому факту в доступній літературі. Імовірно, провідну роль у цьому може відігравати густина населення, оскільки максимальні значення цього параметра в СЄ характерні для Словаччини, Чехії та Польщі, тоді як Молдова й Румунія характеризуються відносно малою порівняно з іншими країнами часткою міського населення, що зумовлює рівномірніший розподіл населення.

Отримані нами результати оцінки частоти переломів хребта в загальній структурі травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату загалом узгоджуються з даними літератури – 3,5–4,5%. На відміну від поширення ТПХ у країнах СЄ частка цих травм мала тенденцію до незначного зростання (**Рис. 3**), за винятком Угорщини (середні значення знизилися від 4,0% у 1990–1994 рр. до 3,94% у 2015–2019 рр.). Максимальне збільшення цього показника зафіксоване у Польщі (від 3,8% у 1990–1994 рр. до 4,0% у 2015–2019 рр.). Крім того, зростання частки травм хребта зареєстровано у Білорусі, Словаччині та Румунії.

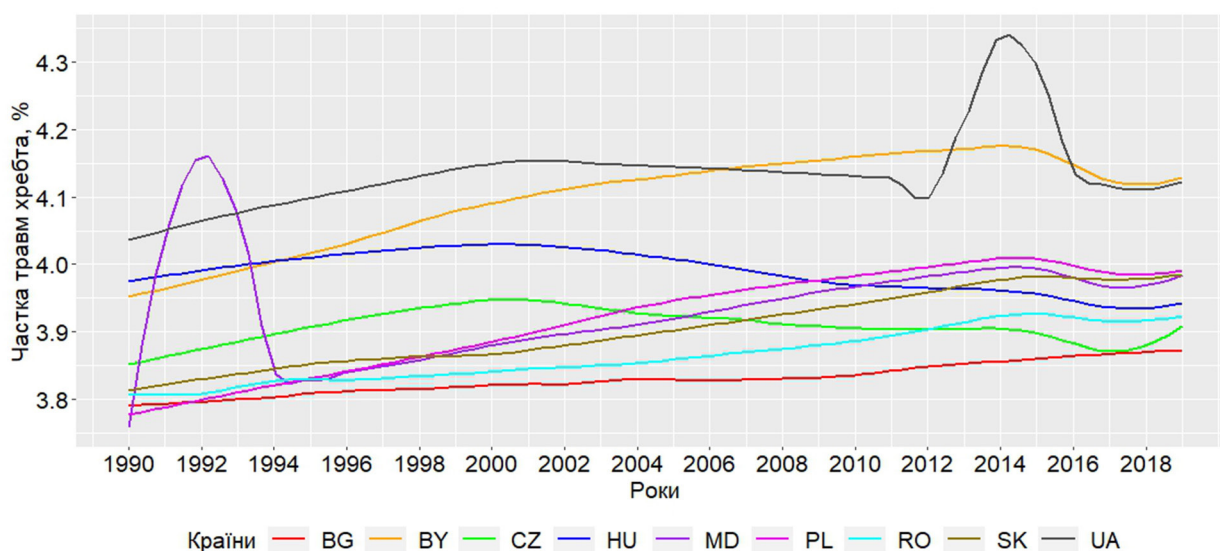
Зазначені збройні конфлікти в Молдові та Україні супроводжувалися різким зростанням частки переломів хребта в загальній структурі травм опорно-рухового апарату. Так, якщо в 1990 р. у Молдові цей показник становив 3,82%, то в 1992 р. збільшився до 4,37%. В Україні показники за 2012 та 2014 р. становили 4,12 і 4,46% відповідно. У 2019 р. найбільші значення зареєстровано в Білорусі та Україні (4,13 і 4,12% відповідно), найменші – у Болгарії та Чехії (3,87 і 3,91%).

Аналіз даних виявив значну варіабельність гендерної структури постраждалих, яка певною мірою корелює із середнім рівнем доходу на душу населення в країнах СЄ. Так, найменші відмінності за частотою травм між чоловіками та жінками зафіксовані в Угорщині – їхнє співвідношення становило в середньому 5:4. Виявлено незначну тенденцію до зменшення частки постраждалих чоловічої статі – від 56,88% у 1990–1994 рр. до 55,41% у 2015–2019 рр. (**Рис. 4**). Близькі показники (середнє співвідношення чоловіків і жінок – 3:2) зареєстровані в Чехії, але на відміну від Угорщини, починаючи з 1990-х років, частка чоловіків серед пацієнтів з травмами хребта мала тенденцію до збільшення до 2006 р. (60,77%) із подальшим поступовим зниженням до 2019 р. (58,5%). Найбільшу частку чоловіків (співвідношення чоловіків і жінок – близько 7:3) на початку аналізованого періоду зареєстровано в Румунії (70,32%) та Болгарії (69,53%), у 2015–2019 рр. цей показник знизився до 66,46 і 65,97% відповідно. У Словаччині, Білорусі та Польщі протягом усього досліджуваного періоду співвідношення чоловіків і жінок було відносно стабільним (у середньому 2:1),

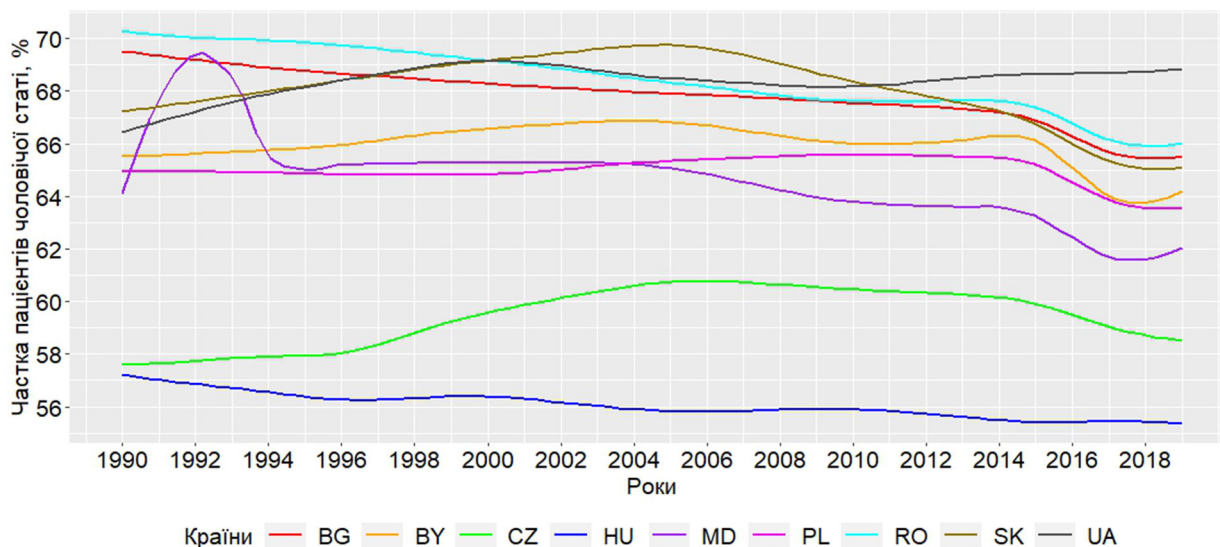
а прогресивне збільшення частки жінок – незначним (1,5%). Характерно, що форма кривих для Чехії та Словаччини практично однакова, але для Словаччини показник вище на 10%. Таку закономірність можна пояснити як територіальною близькістю, так і схожими поведінковими патернами. У Молдові в 1992 р. частка чоловіків у структурі постраждалих із травмами хребта значно зросла (71,69%), що, імовірно, пов'язано з військовим конфліктом. Для порівняння: у 1990 р. частка чоловіків не перевищувала 64,95%. В Україні значущої зміни гендерної структури в 2014 р. і пізніше порівняно з попередніми роками не зафіксовано на тлі зростання загальної кількості травм (див. **Рис. 2**). Це можна пояснити значно більшою порівняно з війною в

Придністров'ї травматизацією мирного населення обох статей, а також активною участю жінок у збройних формуваннях для протидії збройній агресії.

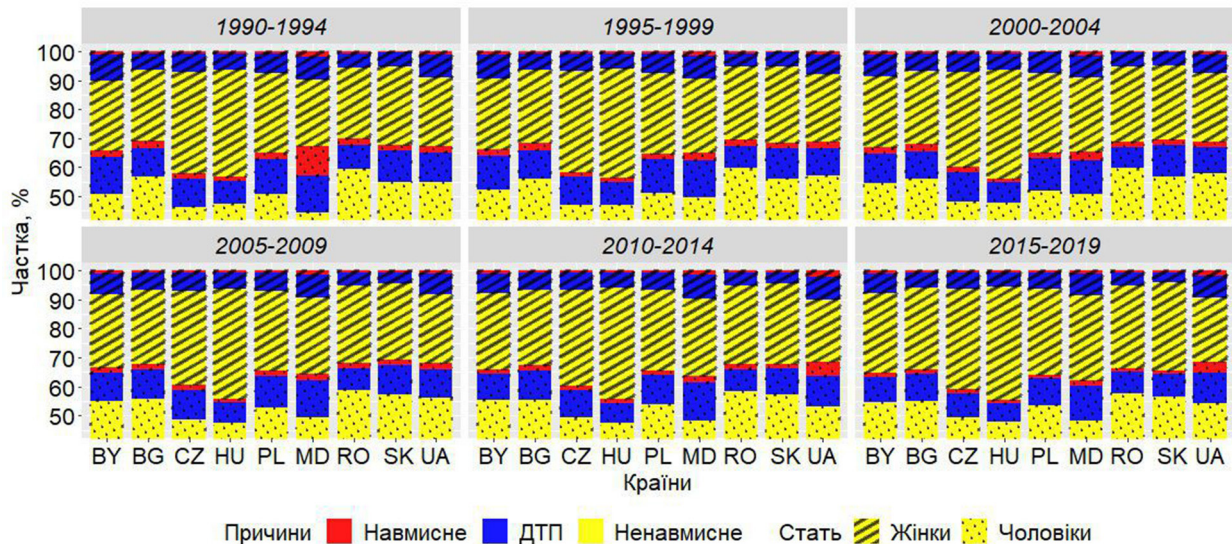
Аналіз причин виникнення травм хребта в населення країн СЄ (**Рис. 5**) виявив подібні закономірності. Так, частота ушкоджень хребта, отриманих унаслідок ДТП, за весь аналізований період становила близько 16% від загальної кількості травм хребта, навмисних ушкоджень – 3%, ненавмисних травм – 81%. Максимальна частка постраждалих з переломами хребта внаслідок ДТП зареєстрована в Білорусі в 1990–1994 рр. (21,7%), мінімальна – в Угорщині в 2015–2019 рр. (11,3%). Загалом у більшості країн відзначено зменшення ролі ДТП як причини пошкодження хребта (**Табл. 3**).



**Рис. 3.** Динаміка частки травм хребта в загальній структурі пошкоджень опорно-рухового апарату в країнах Східної Європи в 1990–2019 рр. (показник стандартизований за статтю та віком)



**Рис. 4.** Динаміка частки пацієнтів чоловічої статі серед постраждалих із травмами хребта в країнах Східної Європи в 1990–2019 рр. (показник стандартизований за віком)



**Рис. 5.** Частота причин виникнення травм хребта в країнах Східної Європи в 1990–2019 рр. (показник стандартизований за віком)

**Таблиця 3.** Частка постраждалих із травмами хребтами, отриманими внаслідок дорожньо-транспортної пригоди, від загальної кількості пацієнтів із травматичними пошкодженнями хребта в країнах Східної Європи, %

Країна	Роки					
	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
BG	15,62 (62,68)	15,5 (62,19)	15,53 (61,94)	16,04 (62,59)	16,11 (63,25)	14,82 (62,69)
BY	21,72 (59,25)	19,73 (58,84)	17,48 (57,78)	16,77 (57,07)	16,1 (56,58)	15,07 (55,01)
CZ	16,19 (61,03)	16,05 (61,62)	16,81 (61,93)	16,66 (61,64)	15,58 (60,78)	14,12 (59,63)
HU	13,89 (58,6)	13,24 (58,08)	12,73 (55,77)	12,56 (55,1)	12,2 (55,74)	11,35 (55,59)
MD	20,67 (61,49)	20,82 (60,95)	19,27 (60,3)	20,68 (60,98)	21,25 (61,46)	19,5 (61,49)
PL	19,1 (63,98)	18,78 (63,31)	18,27 (62,56)	17,61 (62,63)	16,49 (62,64)	15,11 (61,68)
RO	12,78 (61,89)	12,28 (61,32)	11,89 (60,64)	11,88 (60,69)	12,31 (61,66)	12,07 (61,23)
SK	15,51 (68,86)	15,07 (70,07)	14,76 (71,88)	14,22 (71,94)	12,82 (69,97)	11,36 (67,69)
UA	18,03 (57,07)	16,25 (58,28)	15,1 (58,87)	16,97 (58,22)	18,06 (57,92)	18,05 (58,39)

Примітка. У дужках наведено частку чоловіків.

У Білорусі до кінця аналізованого періоду частота травм хребта внаслідок ДТП зменшилася практично на чверть (близько 15%). Крім того, зниження цього показника зареєстровано в Польщі (з 19,1% у 1990–1994 рр. до 15,1% у 2015–2019 рр.) та Словаччині (з 15,5 до 11,3%). У Болгарії, Чехії, Угорщині, Молдові та Румунії роль ДТП як причини ТПХ знизилася незначно. Україна була єдиною із країн СЄ, де показник у 2010–2014 і 2015–2019 рр. відповідав такому в 1990–1994 рр. (близько 18%). Період з 1990 до 2004 рр. характеризувався зниженням частки постраждалих

унаслідок ДТП, але з 2005 р. зафіксовано зростання з максимумом у 2019 р. – 16 200 випадків, або близько 36,9 епізоду на 100 тис. населення. Це значення є найбільшим серед країн СЄ, а найменше зареєстроване в Румунії – 23,6 випадку на 100 тис. населення.

Аналіз гендерної структури постраждалих унаслідок ДТП не виявив значної динаміки. Серед травмованих переважали чоловіки, але їхня частка в більшості країн не перевищувала 62%, за винятком Словаччини, в якій у 2000–2009 рр. цей показник був найвищим – 72%.

Частка ТПХ, отриманих у результаті насильницьких дій навмисного характеру, була відносно невеликою. Так, за винятком епізодів воєнних конфліктів, середній показник у країнах СЄ у 1990–2019 рр. становив 2,75% від усіх пошкоджень хребта. Загальною тенденцією було зменшення частки зазначених травм в аналізований період. У 1990 р. найменші показники зафіксовано в Угорщині, Чехії та Словаччині (відповідно 2,21, 2,39 і 2,50%), а найбільші – у Румунії та Молдові (3,48 та 4,29%). Середній показник у країнах СЄ – 3,06%. У 2019 р. мінімальну частку зареєстровано в Польщі, Угорщині та Словаччині (1,83, 1,86 і 1,9%), максимальну – у Молдові (3,05%). Середній показник у країнах СЄ, крім України, – 2,2%. Установлено кореляцію між частотою ТПХ, отриманих у результаті насильницьких дій навмисного характеру, та рівнем доходу населення. Наприклад, у Польщі на тлі значного економічного зростання аналізований показник знизився з 1990 до 2019 р. на 0,83%. Збройні конфлікти відіграють важливу роль у виникненні ТПХ. Так, у 1991 та 1992 рр. у Молдові частота ТПХ, отриманих у результаті насильницьких дій, становила 28,67 та 11,63% відповідно. В Україні зареєстровано пік у 2014 р. (19,36%) та поступове зниження з 9,9% у 2015 р. до 4,28% у 2019 р., без досягнення значення початку 1990-х років – 3,27% у середньому за першу п'ятирічку аналізованого періоду.

Частка чоловіків, які отримали ТПХ унаслідок насильницьких дій, у країнах СЄ навіть поза періодом військових конфліктів, очікувано вище за середні показники травм з усіх причин. Так, середнє значення за період у СЄ становить 70,32%. На початку 1990-х років максимальні показники зафіксовано в Словаччині, Болгарії та Румунії (відповідно 74,80, 79,64 і 80,17%), мінімальні – у Білорусі та Україні (60,76 і 62,39%), у 2019 р. – відповідно в Словаччині та Болгарії (72,11 і 73,15%) і Молдові та Білорусі (61,31 і 62,98%). Загалом гендерна структура осіб, які отримали ТПХ унаслідок насильницьких дій, у країнах СЄ змінилася незначно: частка чоловіків у 1990 р. становила 70,61%, у 2019 р. – 68,28%. У Молдові в 1992–1993 рр. відзначено пік показника – 88,3%, що на 20,0% більше, ніж у довоєнні та повоєнні роки. В Україні частка чоловіків залишалася стабільною як до, так і під час збройної агресії РФ.

Ненавмисні травми переважали в структурі ТПХ у країнах СЄ (близько 81,12%). Цей показник становив на початку 1990-х років 79,42%, у 2019 р. – 83,26% із тенденцією до збільшення, що закономірно на тлі зниження частки інших причин травми. Гендерна структура постраждалих загалом відповідала такій за інших ТПХ. У 2019 р. найменшу частку чоловіків зареєстрували в Угорщині та Чехії (55,11 і 58,06%), а найбільшу – у Румунії та Україні (66,67 і 71,3%).

Аналіз вікової структури постраждалих з ТПХ, а також динаміка її змін представлені на **Рис. 6**.

Наведені дані свідчать про те, що кожна з аналізованих країн характеризувалася стійким у часі патерном. Так, ТПХ у новонароджених (вік до 28 днів) трапляється вкрай рідко (0,034% від усіх випадків ТПХ). Показник відносно стабільний під час досліджуваного періоду за винятком Болгарії, де з 2005 до 2014 рр. зареєстровано максимальні значення 0,06%. Травматизація дітей віком до 1 року в усіх країнах СЄ була незначною. Відзначено тенденцію до подальшого зменшення частки цієї вікової категорії в загальній структурі постраждалих: у 1990–1994 рр.

середнє значення для всіх країн становило 0,486%, у 2014–2019 рр. – 0,39%. У Болгарії в 2005–2014 рр. зафіксовано максимальні показники (0,6%), а також у Молдові (0,52%). На частку пацієнтів віком від 1 до 9 років у країнах СЄ припадало близько 5,676%. Динаміка цього показника в усіх країнах була схожою, з максимальною часткою на початку 1990-х років (у середньому – близько 5,96%), зниженням у 2000–2009 рр. (до 4,99%) і підйомом до 2019 р. (до 5,9%). Наприкінці аналізованого періоду мінімальні показники частки дітей віком 1–9 років у структурі пацієнтів із ТПХ зафіксовано в Україні (4,29%), максимальні – в Чехії (7,46%). Частка осіб підліткового віку (10–19 років) зменшилася з 15,98% на початку 1990-х років до 11,09% у 2019 р. Динаміка цього показника була схожою в усіх країнах. У 2019 р. мінімальні показники зареєстровано в Білорусі та Україні (8,88 і 9,92% відповідно), максимальні – у Болгарії та Румунії (12,09 і 13,12%). Пацієнти віком 20–44 роки становили найчисленнішу групу постраждалих з ТПХ. Загальною тенденцією було незначне зниження їхньої частки, імовірно, через загальне старіння населення. У країнах СЄ у 1990–1994 рр. близько 45,8% травм хребта припадало на осіб віком 20–44 роки, у 2015–2019 рр. – 41,98%, за винятком України, в якій з очевидних причин мало місце зростання до 53,67%. Мінімальні показники зареєстровано в Угорщині та Чехії (31,37 і 35,77% відповідно). Аналіз вікових груп старше 45 років виявив загальну тенденцію до незначного збільшення їхньої частки в загальній структурі постраждалих. Так, пацієнтів віком 45–59 років у 1990–1994 рр. зареєстровано 15,97%, у 2014–2019 рр. – 20,38%, хворих віком 60–74 роки – 9,5 і 13,16%, осіб віком >75 років – 5,12 та 7,0%. Значущі відмінності між країнами за частотою травм у вікового населення стабільні та зумовлені специфікою гендерно-статевого складу, вплив якого розглянуто нижче.

Аналіз частоти виникнення ТПХ у межах виділених вікових груп при розрахунку на 100 тис. населення продемонстрував рівномірніший розподіл, що спричинено специфікою популяційних пірамід країн, які розглядаються. Так, в Україні в 2014–2019 рр. частота ТПХ у дітей віком до 1 року становила лише 0,28% від загальної кількості зареєстрованих травм хребта, або 64,15 випадку на 100 тис. (**Рис. 7**). Для полегшення візуалізації динаміки наведено граничні часові періоди: 1990–1994 та 2015–2019 рр.

Установлено загальне зниження частоти ТПХ у всіх країнах СЄ, що узгоджується з розглянутими вище показниками (див. **Рис. 2**). У деяких випадках зниження показника у вікових групах є більшим, ніж можна було очікувати з огляду на значення для всього населення окремих країн. Крім того, порівняння періодів 1990–1994 та 2015–2019 рр. виявило певне нівелювання відмінностей між віковими групами. Частота ТПХ серед населення країн СЄ має такі особливості:

- вікова категорія «до 1 року» у 1990–1994 рр. характеризувалася середньою в країнах СЄ частотою ТПХ – 101,54 (89,47–113,6) випадку на 100 тис. населення відповідного віку та до 2015–2019 рр. знижувалася до 86,13 (71,93–100,33) випадку на 100 тис. населення відповідного віку. У більшості країн динаміка зменшення цього показника була досить рівномірною, крім Болгарії, де в 2000–2004 рр. зареєстровано підйом до 138,15 випадку на 100 тис. населення відповідного віку з подальшим зниженням

до 123,02 випадку на 100 тис. населення відповідного віку в 2014–2019 рр., хоча це значення є максимальним серед країн СЄ. Крім того, зростання показника травматизації на 11,32% з 2010–2014 до 2015–2019 рр. відзначено в Чехії (107,39 випадку на 100 тис. населення відповідного віку). Мінімальне значення зареєстровано в Україні – 64,15 випадку на 100 тис. населення відповідного віку;

- дещо іншу картину спостерігали при аналізі вікової групи «1–9 років». У Болгарії, Чехії, Угорщині, Польщі та Румунії зареєстровано зростання рівня травматизації. У 2015–2019 рр. максимальне значення зафіксовано у Чехії (189,8 випадку на 100 тис. населення відповідного віку), мінімальне значення – в Україні (90,66 випадку на 100 тис. населення відповідного віку за середнього показника в країнах СЄ 133,2 (107,05–159,34) випадку на 100 тис. населення відповідного віку), у Білорусі, Молдові та Румунії – зниження показника травматизації;

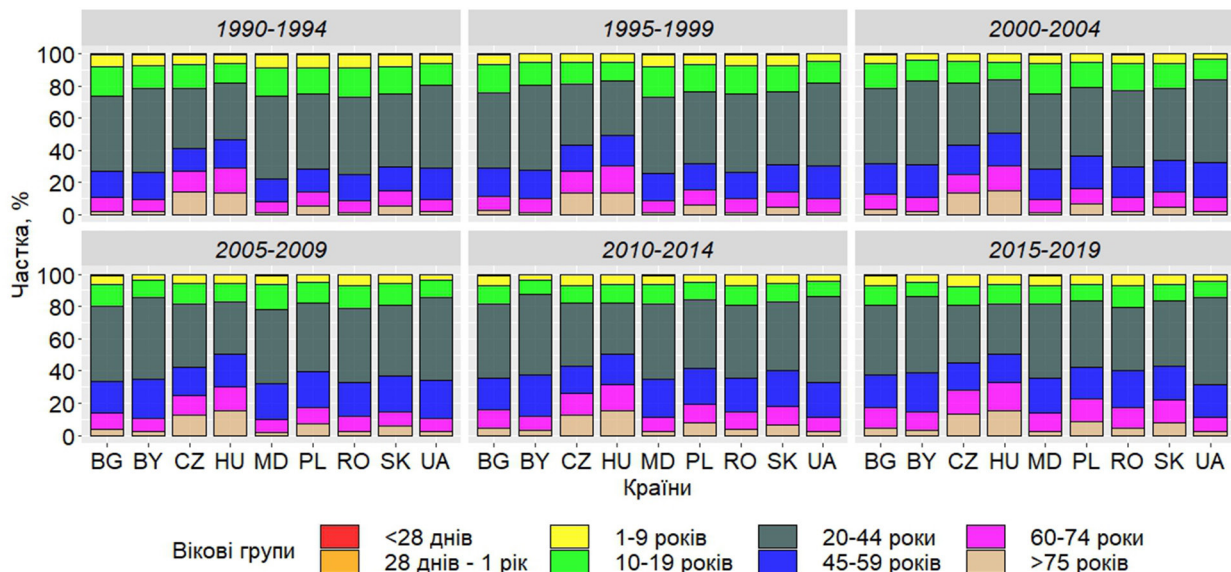
- підлітковий період (10–19 років) закономірно характеризувався підвищенням порівняно з ранніми віковими групами показником як загальної травматизації, так і ТПХ, у всіх країнах СЄ (див. **Рис. 7**). Так, на початку аналізованого періоду (1990–1994) середня частота ТПХ у країнах СЄ становила 246,21 (225,77–266,66) випадку на 100 тис. населення. Максимальні значення зареєстровано в Чехії (269,41 випадку на 100 тис. населення відповідного віку), Румунії (278,51 випадку на 100 тис. населення відповідного віку) і Болгарії (285,7 випадку на 100 тис. населення відповідного віку), мінімальні – у Білорусі та Молдові. У Польщі протягом усього досліджуваного періоду поширеність травматизму становила 232 випадки на 100 тис. населення відповідного віку без будь-якої значної динаміки. У 2015–2019 рр. середній показник у країнах СЄ становив 239,13 (211,7–266,56) випадку на 100 тис. населення відповідного віку;

- найбільш активне та працездатне населення (20–44 роки) у низці країн СЄ характеризувалося максимальними показниками ТПХ серед вікових груп (Болгарія, Білорусь, Молдова, Румунія, Україна в 1990–1994 рр., Білорусь, Молдова та Україна в

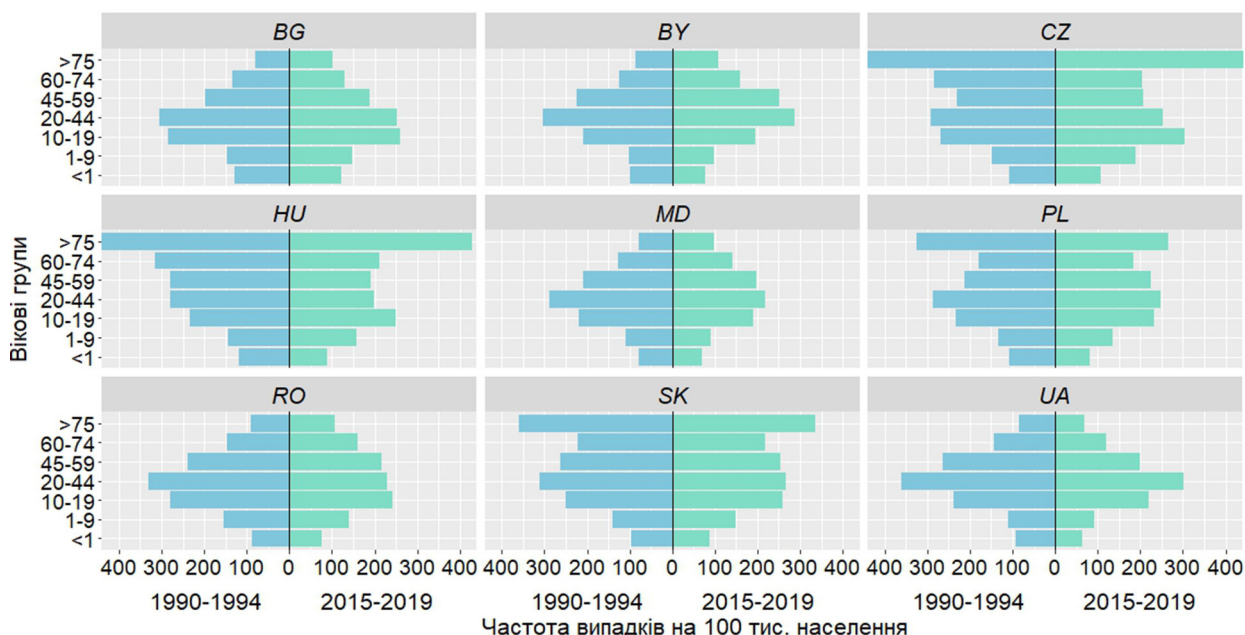
2015–2019 рр.). У 1990–1994 рр. середній показник у країнах СЄ становив 306,23 (286,37–326,09) випадку на 100 тис. населення відповідного віку. Максимальні значення зареєстровано в Україні – 360,15 випадку на 100 тис. осіб відповідного віку. У подальшому спостерігали поступове зниження показника в усіх країнах. У Білорусі динаміка відрізнялася: у 1990–1994 рр. – 304,09 випадку на 100 тис. населення відповідного віку, у 2005–2009 рр. – 350,65 випадку на 100 тис. населення відповідного віку, подальші зміни відповідали таким в інших країнах СЄ. У 2015–2019 рр. максимальні значення частоти ТПХ зафіксовано в Україні – 301,61 випадку на 100 тис. населення відповідного віку за середнього показника в країнах СЄ 250,58 (225,73–275,43) випадку на 100 тис. населення відповідного віку;

- середня частота ТПХ серед населення віком 45–59 років у 1990–1994 рр. становила 235,05 (213,67–256,43) випадку на 100 тис. населення відповідного віку з незначним зниженням у 2015–2019 рр. до 214,29 (195,26–233,32) випадку на 100 тис. населення відповідного віку. Досліджуваний показник характеризувався широким діапазоном. Так, у 1990–1994 рр. максимальні значення зареєстровано в Україні та Угорщині (264,34 і 278,23 випадку на 100 тис. населення відповідного віку), мінімальні – у Болгарії та Молдові (197,47 і 209,32 випадку на 100 тис. населення відповідного віку). У 2015–2019 рр. у Болгарії та Угорщині зафіксовано найменші показники – 187,7 і 191,68 випадку на 100 тис. населення відповідного віку, найбільші – у Білорусі та Словаччині (252,09 і 254,01 випадку на 100 тис. населення відповідно);

- вікові групи «60–74 роки» та «≥75 років» продемонстрували схожу динаміку. Ці вікові групи в Чехії та Угорщині характеризувалися максимальними значеннями з тенденцією до зменшення, у Польщі та Словаччині – помірно частотою з невеликим зростанням у динаміці, в Україні, Молдові, Болгарії, Румунії та Білорусі – мінімальними порівняно з іншими віковими групами показниками, що практично не змінювалися під час аналізованого періоду.



**Рис. 6.** Частота травматичних пошкоджень хребта в різних вікових групах населення країн Східної Європи в 1990–2019 рр.



**Рис. 7.** Частота травматичних пошкоджень хребта (на 100 тис. населення) у різних вікових групах населення країн Східної Європи в 1990–1994 та 2015–2019 рр.

Дані щодо зміни частоти травматичних пошкоджень хребта у вікових групах із 1990–1994 до 2015–2019 рр. наведено в **Табл. 4**.

Проведений аналіз виявив, що в країнах з рівнем доходу вищим і нижчим за середній за класифікацією Світового банку найбільшу частоту ТПХ зафіксовано серед найбільш працездатного населення (20–44 роки), тоді як у країнах із високим рівнем валового внутрішнього продукту (ВВП) на душу населення – у віковій групі 60–74 і  $\geq 75$  років. Співним є твердження про те, що високі показники, наприклад, 836,65 випадку на 100 тис. населення відповідного віку серед осіб віком  $\geq 75$  років у Чехії у 1990–1994 рр., дійсно пов’язані з підвищеним травматизмом. Поясненням цього феномену є, імовірно, високий рівень охорони здоров’я, що дає змогу виявляти та реєструвати навіть мінімальні травматичні зміни, які часто виникають в осіб похилого і старечого віку під впливом незначного за інтенсивністю травмувального зусилля. Саме в цих країнах зафіксовано зниження частоти в динаміці завдяки використанню заходів боротьби з остеопорозом і травматизмом в осіб зазначених вікових категорій. У країнах із доходом вище за середній відзначено зростання частоти ТПХ серед осіб віком  $\geq 75$  років, що, імовірно, пов’язане з оптимізацією методів надання медичної допомоги зі зростанням добробуту населення.

Одним із базових критеріїв, які характеризують соціально-економічну значущість ТПХ, є кількість років, прожитих з інвалідністю, що визначає як фактичну втрату працездатності, так і необхідність бюджетних витрат на підтримку постраждалих з обмеженими фізичними можливостями. З огляду на те, що аналізований показник визначається лише ТПХ, а роль пошкодження спинного мозку, що

часто супроводжує травму хребта, не враховується, значення показника «роки, прожиті з інвалідністю» тісно корелює із загальною частотою ТПХ. У **Табл. 5** наведено середні показники без урахування чисельності населення, що ефективніше демонструє значущість аналізованої проблеми.

Наведені дані свідчать про високу соціально-економічну значущість патології, що розглядається, у всіх країнах СЄ. В Україні зареєстрували значне зниження показника «кількість років, прожитих з інвалідністю» порівняно з іншими країнами, що пояснюється зменшенням як частоти травм, так і кількості населення. У країнах СЄ з вищими показниками доходу на душу населення зазначений показник є стабільним, у низці випадків зафіксовано його зростання, що, імовірно, зумовлено поліпшенням якості надання медичної допомоги, зокрема діагностики, особливо в осіб похилого та старечого віку, і тривалості життя пацієнтів, які перенесли ТПХ.

Отже, гендерні та вікові особливості травми хребта мають стабільний патерн, специфічний для кожної з країн, що розглядаються. Як приклад на **Рис. 8** продемонстровано діаграми фактичної частоти ТПП залежно від причин травматизації серед осіб різних вікових груп чоловічої та жіночої статі у 1990 і 2019 роках в Україні та Польщі.

Установлено, що багато соціально-економічних і поведінкових особливостей популяції певним чином впливають на епідеміологію ТПХ. Значення деяких із них (рівень доходу населення, середній вік, чисельність та густота населення, частка міських жителів) висвітлено в цій статті, але визначення ступеня впливу кожного із чинників на частотні показники ТПХ потребує детальнішого статистичного аналізу.

**Таблиця 4.** Зміна частоти (%) травматичних пошкоджень хребта (на 100 тис. населення) у різних вікових групах населення країн Східної Європи з 1990–1994 до 2015–2019 рр.

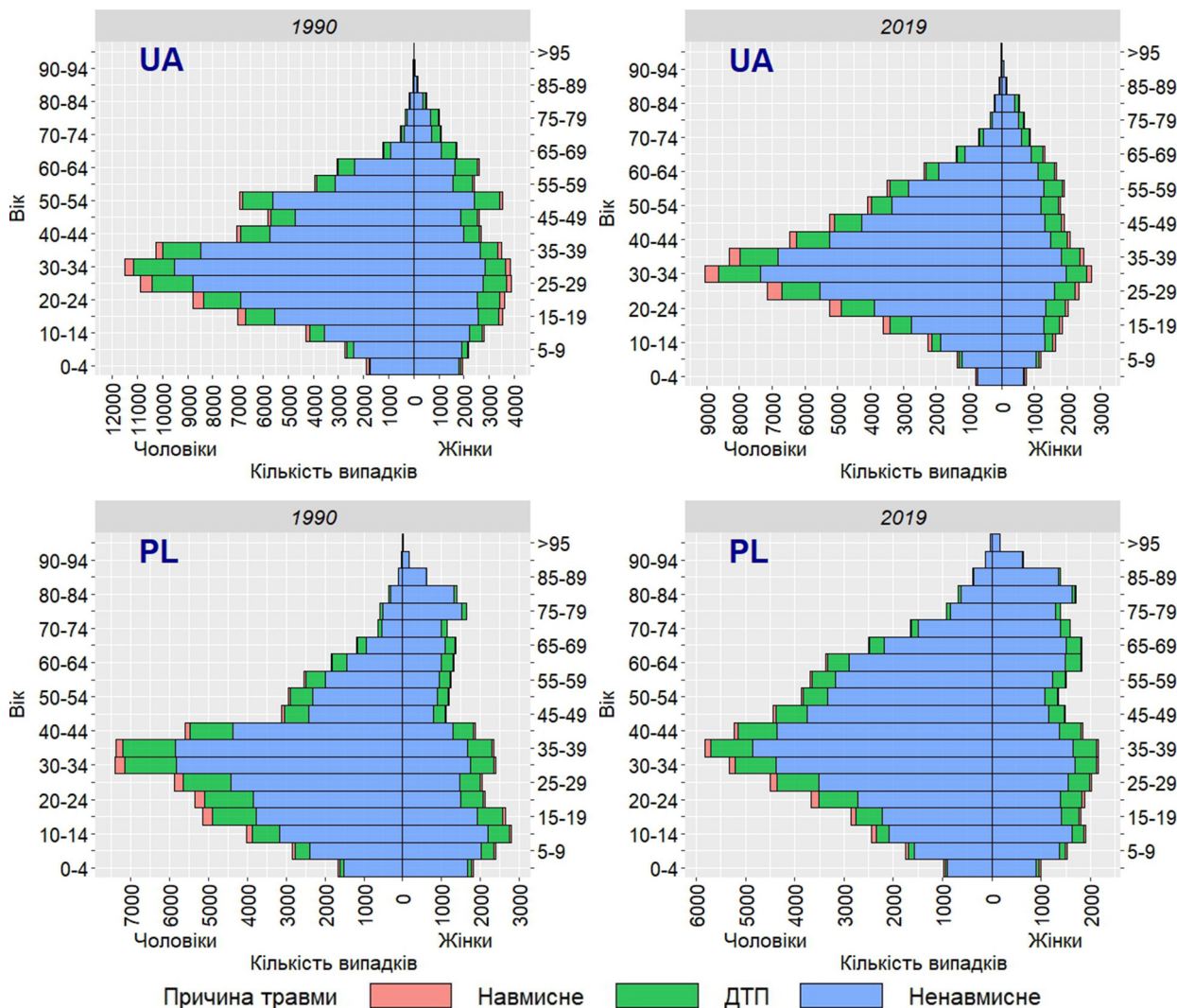
Країна	Вік, роки						
	<1	1–9	10–19	20–44	45–59	60–74	≥75
BG	↓ 4,08	↑ 0,96	↓ 9,41	↓ 20,23	↓ 5,21	↓ 3,30	↑ 21,81
BY	↓ 26,15	↓ 4,59	↓ 7,57	↓ 5,78	↑ 10,73	↑ 21,72	↑ 18,95
CZ	↓ 1,12	↑ 21,09	↑ 11,68	↓ 15,20	↓ 10,97	↓ 38,55	↓ 89,58
HU	↓ 33,81	↑ 9,95	↑ 6,88	↓ 40,10	↓ 45,15	↓ 48,67	↓ 74,01
MD	↓ 10,13	↓ 19,36	↓ 15,38	↓ 31,41	↓ 6,43	↑ 10,62	↑ 21,44
PL	↓ 33,13	↑ 0,47	↓ 0,3	↓ 15,94	↑ 5,32	↑ 1,81	↓ 21,93
RO	↓ 13,03	↓ 10,02	↓ 15,3	↓ 44,46	↓ 9,93	↑ 7,83	↑ 15,39
SK	↓ 11,90	↑ 5,95	↑ 3,11	↓ 17,37	↓ 3,19	↓ 1,54	↓ 7,27
UA	↓ 43,71	↓ 21,26	↓ 8,46	↓ 19,41	↓ 32,37	↓ 20,37	↓ 21,70

**Таблиця 5.** Загальна кількість років, прожитих з інвалідністю, у країнах Східної Європи у різні періоди

Країна	Роки					
	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
BG	1045,8 (1017,0–1074,7)	984,5 (957,0–1012,1)	948,3 (921,3–975,3)	920,8 (894,7–947,0)	897,0 (871,5–922,4)	887,8 (862,8–912,8)
BY	1238,2 (1207,2–1269,3)	1319,6 (1287,8–1351,5)	1430,6 (1397,5–1463,6)	1461,7 (1428,8–1494,5)	1454,1 (1421,3–1487,0)	1300,6 (1269,9–1331,3)
CZ	1719,9 (1684,7–1755,0)	1750,3 (1714,6–1786,0)	1745,6 (1710,7–1780,5)	1742,3 (1707,1–1777,5)	1706,6 (1672,1–1741,1)	1710,0 (1675,7–1744,3)
HU	1794,1 (1758,6–1829,6)	1793,7 (1758,4–1828,9)	1704,2 (1669,7–1738,8)	1548,4 (1515,1–1581,8)	1451,6 (1419,7–1483,5)	1457,7 (1425,4–1490,1)
MD	452,0 (432,8–471,1)	409,0 (391,0–427,0)	382,5 (365,3–399,7)	357,8 (341,4–374,2)	352,6 (336,6–368,5)	346,9 (330,9–363,0)
PL	4686,0 (4625,5–4746,6)	4728,9 (4668,1–4789,8)	4867,6 (4807,5–4927,7)	4997,3 (4937,3–5057,2)	5162,9 (5102,6–5223,1)	5451,9 (5390,9–5512,8)
RO	2828,7 (2780,5–2876,9)	2742,3 (2695,3–2789,4)	2584,7 (2539,1–2630,3)	2402,4 (2359,0–2445,9)	2386,3 (2343,9–2428,6)	2414,5 (2372,7–2456,4)
SK	710,7 (686,8–734,6)	707,7 (684,1–731,4)	700,0 (676,4–723,7)	716,9 (693,3–740,4)	755,4 (731,7–779,0)	812,4 (788,2–836,7)
UA	7270,6 (7196,5–7344,6)	7096,7 (7023,5–7169,9)	6694,8 (6623,9–6765,6)	5939,7 (5873,8–6005,6)	5683,6 (5619,8–5747,3)	5737,3 (5674,7–5799,9)

Примітка. У дужках наведено 95% довірчий інтервал.





**Рис. 8.** Розподіл травматичних пошкоджень хребта (фактична кількість випадків) в Україні та Польщі залежно від статі, віку та причини у 1990 і 2019 рр.

**Висновки**

Проведений аналіз дав змогу визначити особливості епідеміології ТПХ у країнах СЄ:

- 1) усупереч загальноприйнятій думці відносна частота ТПХ вища у країнах з вищим рівнем ВВП;
- 2) за аналізований період у всіх країнах СЄ зареєстровано тенденцію до зниження відносної частоти ТПХ;
- 3) збройні конфлікти в Молдові (у 1992 р.) та Україні (з 2014 р.) характеризуються статистично значущим зростанням частоти ТПХ;
- 4) у загальній структурі травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату на частку ТПХ у країнах СЄ припадає 3,5–4,5%, і цей показник прогресивно збільшується;
- 5) частка чоловіків серед постраждалих із ТПХ відносно стабільна і специфічна для кожної з країн, що розглядаються. На відміну від війни у Придністров'ї збройний конфлікт на сході України не супроводжувався значною зміною гендерної структури пацієнтів із ТПХ, що свідчить про велику частку мирного населення серед постраждалих;
- 6) аналіз причин ушкодження хребта виявив, що в середньому в країнах СЄ частота ненавмисних

травм становить близько 81%, травм унаслідок ДТП – 16%, навмисних ушкоджень – близько 3%, при цьому частка останніх двох поступово зменшується;

7) у країнах із високим рівнем ВВП зафіксовано значно більшу частоту травматизації літнього і старечого населення, що, імовірно, пов'язано з ефективнішими методами діагностики;

8) гендерні та вікові особливості травми хребта мають досить стабільний патерн, специфічний для кожної з країн, що розглядаються. Велика кількість соціально-економічних і поведінкових особливостей популяції впливає на частоту ТПХ, але значущість цих параметрів потребує додаткових досліджень.

**Розкриття інформації**

*Конфлікт інтересів*

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

*Етичні норми*

Ця стаття не містить жодних досліджень за участю людини або тварин.

*Фінансування*

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

## Список літератури

1. Oner C, Rajasekaran S, Chapman JR, Fehlings MG, Vaccaro AR, Schroeder GD, Sadiqi S, Harrop J. Spine Trauma-What Are the Current Controversies? *J Orthop Trauma*. 2017 Sep;31 Suppl 4:S1-S6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000950
2. Martin BW, Dykes E, Lecky FE. Patterns and risks in spinal trauma. *Arch Dis Child*. 2004 Sep;89(9):860-5. doi: 10.1136/adc.2003.029223
3. Láinez Ramos-Bossini AJ, Ruiz Santiago F, Moraleda Cabrera B, López Zúñiga D, Ariza Sánchez A. Imaging of low-energy vertebral fractures. *Radiologia (Engl Ed)*. 2023 May-Jun;65(3):239-250. doi: 10.1016/j.rxeng.2023.01.006
4. Prior JA, Crawford-Manning F, Whittle R, Abdul-Sultan A, Chew-Graham CA, Muller S, Shepherd TA, Sumathipala A, Mallen CD, Paskins Z. Vertebral fracture as a risk factor for self-harm: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Sep 4;22(1):757. doi: 10.1186/s12891-021-04631-9
5. Hu R, Mustard CA, Burns C. Epidemiology of incident spinal fracture in a complete population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Feb 15;21(4):492-9. doi: 10.1097/00007632-199602150-00016
6. Leucht P, Fischer K, Muhr G, Mueller EJ. Epidemiology of traumatic spine fractures. *Injury*. 2009 Feb;40(2):166-72. doi: 10.1016/j.injury.2008.06.040
7. Saul D, Dresing K. Epidemiology of vertebral fractures in pediatric and adolescent patients. *Pediatr Rep*. 2018 Mar 29;10(1):7232. doi: 10.4081/pr.2018.7232
8. Axibal DP, Mitchell JJ, Mayo MH, Chahla J, Dean CS, Palmer CE, Campbell K, Vidal AF, Rhodes JT. Epidemiology of Anterior Tibial Spine Fractures in Young Patients: A Retrospective Cohort Study of 122 Cases. *J Pediatr Orthop*. 2019 Feb;39(2):e87-e90. doi: 10.1097/BPO.0000000000001080
9. Schousboe JT. Vertebral Fracture Identification as Part of a Comprehensive Risk Assessment in Patients with Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Oct;16(5):573-583. doi: 10.1007/s11914-018-0472-6
10. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med*. 1998 May 15;128(10):793-800. doi: 10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00001
11. Hallberg I, Bachrach-Lindström M, Hammerby S, Toss G, Ek AC. Health-related quality of life after vertebral or hip fracture: a seven-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009 Nov 3;10:135. doi: 10.1186/1471-2474-10-135
12. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000 Apr;15(4):721-39. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.721
13. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res*. 1992 Feb;7(2):221-7. doi: 10.1002/jbmr.5650070214
14. Park SM, Ahn SH, Kim HY, Jang S, Ha YC, Lee YK, Chung HY. Incidence and mortality of subsequent vertebral fractures: analysis of claims data of the Korea National Health Insurance Service from 2007 to 2016. *Spine J*. 2020 Feb;20(2):225-233. doi: 10.1016/j.spinee.2019.09.025
15. Yu F, Xia W. The epidemiology of osteoporosis, associated fragility fractures, and management gap in China. *Arch Osteoporos*. 2019 Mar 8;14(1):32. doi: 10.1007/s11657-018-0549-y
16. Zvekic-Svorcan J, Aleksic J, Jankovic T, Filipovic K, Cvetkovic M, Vuksanovic M, Filipov P. Capture the vertebral fracture: Risk factors as a prediction. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(2):269-276. doi: 10.3233/BMR-170898
17. Leslie WD, Lix LM, Binkley N. Targeted vertebral fracture assessment for optimizing fracture prevention in Canada. *Arch Osteoporos*. 2020 May 3;15(1):65. doi: 10.1007/s11657-020-00735-2
18. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
19. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
20. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ*. 1987;(82):1-406.
21. Dobson AJ, Kuulasmaa K, Eberle E, Scherer J. Confidence intervals for weighted sums of Poisson parameters. *Stat Med*. 1991 Mar;10(3):457-62. doi: 10.1002/sim.4780100317
22. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019 Nov;22(4):153-160. doi: 10.1136/ebmental-2019-300117
23. Crisis in mortality, health and nutrition. Florence, Italy: UNICEF International Child Development Centre; 1994. <https://www.unicef-irc.org/publications/52-crisis-in-mortality-health-and-nutrition.html>.

Ukr Neurosurg J. 2023;29(4):35-41  
doi: 10.25305/unj.287723

## Визначення рівнів медіаторів запалення в спинномозковій рідині при формуванні церебрального вазоспазму та відтермінованої церебральної ішемії після субарахноїдального крововиливу

В.Ю. Калюжка<sup>1,2</sup>, В.О. П'ятикоп<sup>1,2</sup>, М.А. Маркевич<sup>1</sup>, Ю.О. Бабалян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра нейрохірургії,  
Харківський національний  
медичний університет, Харків,  
Україна

<sup>2</sup> Нейрохірургічне відділення  
№2, Харківська обласна клінічна  
лікарня, Харків, Україна

Надійшла до редакції 19.09.2023  
Прийнята до публікації 03.11.2023

### Адреса для листування:

Калюжка Владислав Юрійович,  
Кафедра нейрохірургії, Харківський  
національний медичний  
університет, проспект Науки, 4,  
Харків, 61000, Україна, e-mail:  
Vy.kaliuzhka@kntmu.edu.ua

**Вступ.** Відтермінована церебральна ішемія (ВЦІ) і церебральний вазоспазм (ЦВ) призводять до поганих результатів у пацієнтів після аневризматичного субарахноїдального крововиливу (аСАК). Патолофізіологія цих ускладнень не повністю вивчена, що перешкоджає прийняттю єдиного визначення. Відсутні надійні діагностичні тести та ефективне лікування, що ґрунтується на доказовій базі.

**Мета:** визначити зв'язок між концентрацією інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-10, ІЛ-17, фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) у спинномозковій рідині та формуванням відтермінованих ускладнень субарахноїдального крововиливу.

**Матеріали і методи.** У дослідження було залучено 45 пацієнтів із аСАК, які проходили лікування в Харківській обласній лікарні (18 чоловіків і 27 жінок віком від 32 до 73 років (середній вік – 45,9±8,5 року). Контрольну групу утворено із 20 здорових осіб (8 чоловіків і 12 жінок віком від 32 до 73 років (середній вік – 59,2±10,6 року). Фіксували виникнення ВЦІ або ЦВ. Рівень ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-α у спинномозковій рідині (СМР) вимірювали в усіх суб'єктах дослідження за допомогою імуноферментного аналізу.

**Результати.** Рівні ІЛ-6, ФНП-α, ІЛ-17 та ІЛ-10 у СМР пацієнтів із аСАК були вищими, ніж в осіб контрольної групи. У пацієнтів із ЦВ показники ІЛ-6, ІЛ-17 і ФНП-α у СМР перевищували такі у пацієнтів без ЦВ. Концентрація ІЛ-6 і ФНП-α також була підвищена в лікворі пацієнтів із ВЦІ.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про те, що ІЛ-6 та ФНП-α у СМР можуть бути ранніми маркерами для прогнозування спазму судин і ВЦІ на 3-й день після субарахноїдального крововиливу до клінічного початку. Вміст ІЛ-17 корелює з утворенням ВС, але відсутній зв'язок між його рівнем у СМР та ВЦІ. Концентрація ІЛ-10 у СМР на 3-й день після аСАК не мала прогностичного значення ні для ЦВ, ні для формування ВЦІ.

**Ключові слова:** церебральний вазоспазм; відтермінована церебральна ішемія; субарахноїдальний крововилив; ІЛ-6; ФНП-α; ІЛ-17; ІЛ-10

### Вступ

Аневризматичний субарахноїдальний крововилив (аСАК) є захворюванням, що інвалідизує. На його частку припадає 5% від усіх інсультів. Захворюваність становить 9 випадків на 100 тис. населення на рік [1-2]. У 30–40% пацієнтів з аСАК розвиваються церебральний вазоспазм (ЦВ) і відтермінована церебральна ішемія (ВЦІ), що призводить до поганих клінічних результатів у половині цих пацієнтів. Близько 70% пацієнтів з аСАК помирають або згодом потребують допомоги в повсякденному житті [3].

У багатьох дослідженнях виявлено, що прогноз пацієнтів із аСАК залежить від неврологічного статусу при госпіталізації, стратифікованого за шкалою Ханта–Хесса, шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS), а також від виникнення ВЦІ наслідок розвитку ЦВ, що пов'язано із величиною початкової кровотечі за даними комп'ютерної томографії головного мозку, стратифікованої за модифікованою шкалою Фішера [4]. Хоча багато

дослідників вивчали значення різних маркерів для ранньої діагностики розвитку ВС і наслідків САК, але не доведено їх значної прогностичної значущості щодо розвитку ЦВ, моніторингу його прогресування та формування ВЦІ.

Початок та етіологію ЦВ важко встановити. У пацієнтів з аСАК часто спостерігається відтермінований початок ЦВ, що призводить до церебральної ішемії [6]. Хоча точна патолофізіологія аСАК не встановлена, попередні дослідження виявили, що інфільтрація еритроцитів в субарахноїдальний простір і церебральні цистерни, що супроводжується їх лізісом, спричиняє виражену імунну відповідь, опосередковану прозапальними цитокінами [7-8]. Нині немає валідованих біомаркерів для діагностики або моніторингу доклінічних предикторів вазоспазму, але визначено два напрями досліджень для відкриття нових біомаркерів – нейровізуалізація та біохімічні маркери в рідинах організму, таких як сироватка/плазма та спинномозкова рідина (СМР) [9]. Активізація



запальної відповіді, опосередкована підвищенням вивільненням цитокінів у СМР і плазму, корелює з несприятливими клінічними наслідками в пацієнтів із аСАК. Рівні цитокінів та рецепторів цитокінів значно підвищуються в СМР після аСАК, але точний зв'язок між прогресуванням захворювання і маркерами запалення в СМР не з'ясований. Таким чином, ідентифікація діагностичного біомаркера стала б важливим кроком уперед у лікуванні ЦВ і ВЦІ.

На рівень цитокінів у рідинах організму впливають різноманітні чинники. Інтерлейкіни (ІЛ)-6 та 17 є цитокінами, які беруть активну участь у запаленні та відповіді організму на інфекції, а також відіграють важливу роль у регуляції метаболізму, регенерації тканин і розвитку нервової системи. Фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) є критично важливим цитокіном, який бере участь в ініціації запальних реакцій і може відігравати провідну роль у виникненні окисного стресу й апоптозі ендотеліальних клітин, що спостерігається при аСАК. Підвищення рівня ІЛ-6 у СМР пов'язане зі збільшенням частоти виникнення ЦВ і гіршими результатами для пацієнтів [10-11]. У декількох попередніх дослідженнях, в яких спробували зіставити рівень ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  у СМР із наслідками аСАК, отримано суперечливі результати [12]. Протизапальні цитокіни, такі як ІЛ-4 та ІЛ-10, також були пов'язані з ішемією, але їхня участь у аСАК менш вивчена.

**Мета:** визначити зв'язок між концентрацією ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- $\alpha$  у спинномозковій рідині та формуванням відтермінованих ускладнень субарахноїдального крововиливу.

## Матеріали і методи

### Учасники дослідження

Протягом дослідження проспективно реєстрували демографічні, клінічні та лабораторні параметри пацієнтів.

У період з вересня 2021 р. до березня 2023 р. у дослідження було залучено 45 пацієнтів, які проходили лікування у відділенні нейрохірургії Харківської обласної лікарні з приводу аСАК (18 чоловіків і 27 жінок віком від 32 до 73 років (середній вік –  $45,9 \pm 8,5$  року)). Контрольну групу утворено із 20 здорових осіб (8 чоловіків і 12 жінок віком від 32 до 73 років (середній вік –  $59,2 \pm 10,6$  року)), які не приймали стероїдні та імуносупресивні препарати. Статистично значущих відмінностей між групами за віком, співвідношенням статей та індексом маси тіла не виявлено.

Письмову інформовану згоду отримано від усіх пацієнтів або їхніх законних представників. Біоетична комісія Харківського національного медичного університету схвалила проведення цього дослідження.

### Критерії залучення та вилучення

Критеріями залучення в дослідження були верифіковані випадки аСАК за даними комп'ютерної томографії (КТ) з наявністю внутрішньочерепної аневризми за даними комп'ютерної томографічної ангіографії (КТА) та/або внутрішньоартеріальної цифрової субтракційної ангіографії (DSA) і

госпіталізація протягом перших 48 год після початку захворювання. Пацієнтів не залучали в дослідження, якщо вони мали інфекції, серцеві захворювання, автоімунні розлади, злоякісні пухлини, вагітність, приймали препарати або отримували лікування, що впливають на імунні функції. Крім того, не залучали пацієнтів, госпіталізованих пізніше ніж через 3 дні після виникнення кровотечі.

### Менеджмент хворих

Діагноз аСАК підтверджували за допомогою КТ. У всіх пацієнтів діагностовано внутрішньочерепну аневризму за даними КТА і DSA. Тяжкість захворювання оцінювали при надходженні за шкалою Ханта-Хесса, результатами неврологічного огляду, появою головного болю та модифікованою шкалою Фішера.

Ангіографію проводили як стандартну процедуру при надходженні, як післяопераційну контрольну процедуру та/або в разі неврологічного погіршення.

Усім пацієнтам виконували хірургічне кліпування або ендovasкулярну емболізацію впродовж 24–48 год після початку захворювання. Пацієнти отримували німодипін протягом 21 дня та стандартну нейроінтенсивну терапію.

Ангіографічний вазоспазм виявляли на церебральних ангіограмах, проаналізованих нейрорадіологами, засліпленими щодо особи пацієнта. Церебральний вазоспазм визначали за результатами транскраніальної доплерографії (середня швидкість кровотоку в середній мозковій або передній мозковій артерії  $>120$  см/с та індекс Ліндегарда  $>3$ ). Відтерміновану церебральну ішемію – як візуалізаційне підтвердження вторинних інфарктів, не пов'язаних із процедурою оклюзії аневризми чи іншими втручаннями (КТ), та/або наростання неврологічних симптомів після заперечення інших причин реакції на індуковану гіпертензію з вторинними інфарктами або без них [13].

Пацієнтів розподілили в дві підгрупи – без ЦВ або з ЦВ, а також на дві підгрупи з наявністю чи відсутністю ВЦІ.

Пацієнтів обстежили амбулаторно через 3 міс після крововиливу або за допомогою телемедичних консультацій. Клінічний результат оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (мРШ).

### Забір, обробка, аналіз зразків спинномозкової рідини

Зразки СМР (3 мл) пацієнтів із аСАК збирали з вентрикулостомічного порту, люмбальних дренажів або за допомогою звичайної люмбальної пункції на 3-й день після виникнення крововиливу. Зразки центрифугували при 800g протягом 10 хв для видалення клітин і зберігали за температури  $-70$  °C до подальшого аналізу. Рівень ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у СМР вимірювали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційно доступних наборів ELISA (Elabscience, США) і дотримуючись усіх інструкцій виробника.

### Статистичний аналіз

Програмне забезпечення Graph Pad Prism 5.0 (США) використано для статистичного аналізу даних, отриманих у дослідженні. Дані оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного діапазону

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтинках сірого, в електронній — у кольорі.

(IQR; 25%–75%), категоріальні дані – як середня арифметична величина та стандартне відхилення. Значення  $p \leq 0,05$  указували на статистичну значущість.

#### Результати та їх обговорення

Середні модифіковані оцінки за шкалою Фішера і шкалою Ханта–Хесса при госпіталізації становили  $2,22 \pm 0,97$  та  $2,43 \pm 1,20$  відповідно.

Аневризми були розташовані переважно в передньому напівколі кровообігу (76,2%), рідше – у задньому напівколі (23,8%). Середній розмір аневризми від купола до шийки становив  $7,0 \pm 3,6$  мм. Аневризми лікували переважно кліпуванням (66,7%), рідше – ендovasкулярними методиками (33,3%). Церебральний вазоспазм задокументований у 20 (38,0%) пацієнтів, ВЦІ – у 27 (47,6%). Оцінка за мШР через 3 міс лікування становила  $2,95 \pm 1,56$  (Табл. 1).

Дані щодо вмісту досліджуваних цитокінів наведено в Табл. 2.

#### Рівні цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР у пацієнтів із САК

Установлено статистично значущі ( $p < 0,001$ ) відмінності між пацієнтами із САК та особами контрольної групи за концентрацією ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 та ФНП-а у СМР (Рис. 1).

#### Асоціація рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР із ЦВ

Результати показали, що концентрація ІЛ-6, ФНП-а, ІЛ-17 у СМР, виміряна на 3-й день після крововиливу в пацієнтів із ЦВ, була значно вищою, ніж у пацієнтів без ЦВ ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0005$ ,  $p = 0,0005$  відповідно). Статистично значущої різниці за рівнем ІЛ-10 між пацієнтами із ЦВ та без нього не виявлено ( $p = 0,3295$ ) (Рис. 2).

#### Асоціація рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР із ВЦІ

Аналіз результатів дослідження СМР пацієнтів після аСАК виявив різницю між групами з наявністю ВЦІ та без неї за концентрацією ІЛ-6 ( $p = 0,0433$ ) та ФНП-а ( $p = 0,0468$ ). Не зафіксовано статистично значущого зв'язку між рівнем ІЛ-10 та ІЛ-17 у СМР та формуванням ВЦІ ( $p = 0,7966$ ,  $p = 0,1941$  відповідно) (Рис. 3).

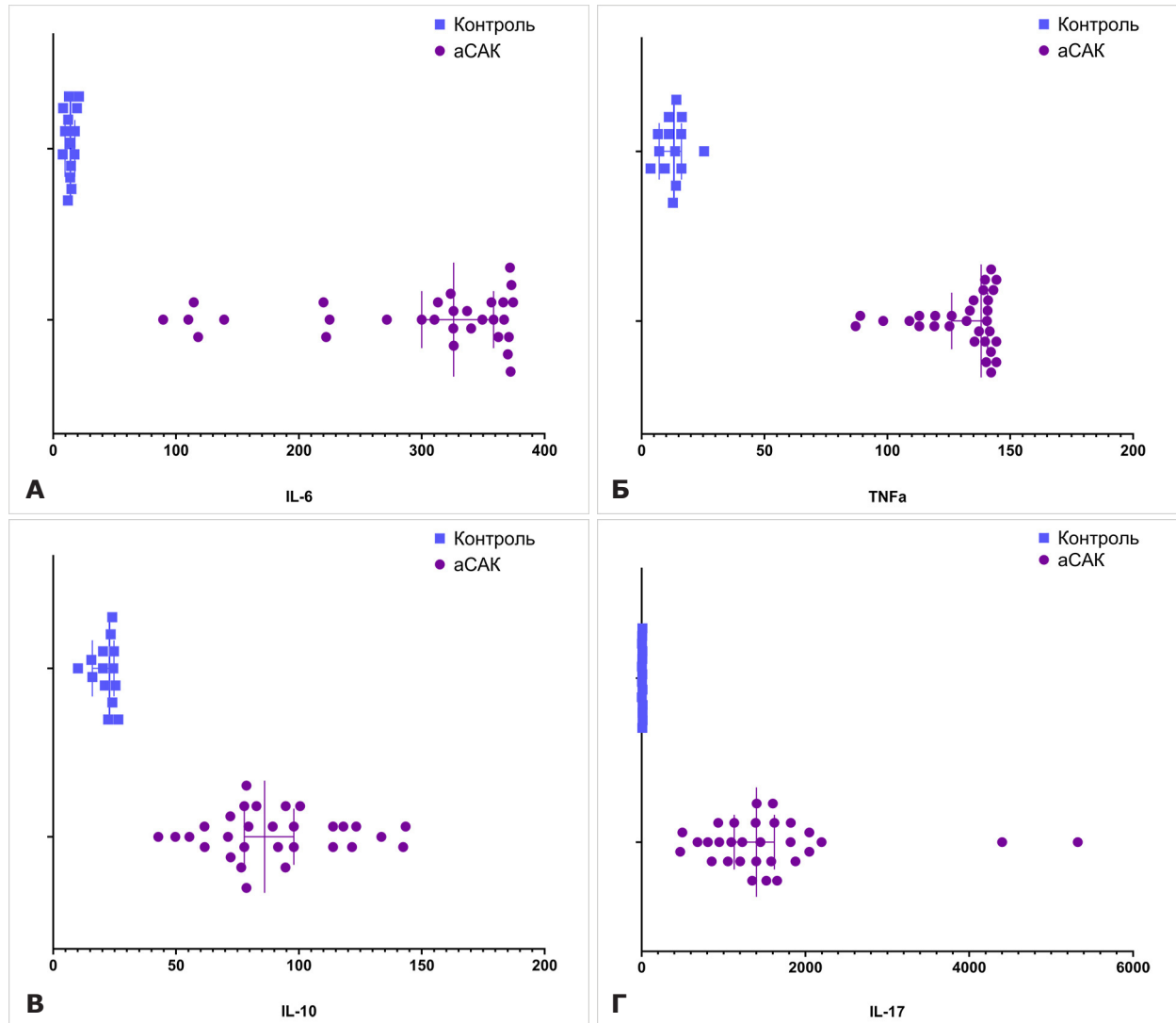
Таблиця 1. Дані про пацієнтів, лікування та наслідки

Параметр	Кількість хворих
Стать	
Ч	19
Ж	26
Оцінка за шкалою Ханта–Хесса	
1	8
2	12
3	15
4	7
5	3
Оцінка за шкалою Фішера	
1	7
2	9
3	17
4	10
Локалізація аневризми	
ПСПА	16
ЗСПА	9
ВСА	5
СМА	10
БА та ХА	5
Методика хірургічного лікування	
Кліпування	30
Емболізація	15
Наслідки (мШР)	
0–2	28
3–6	17

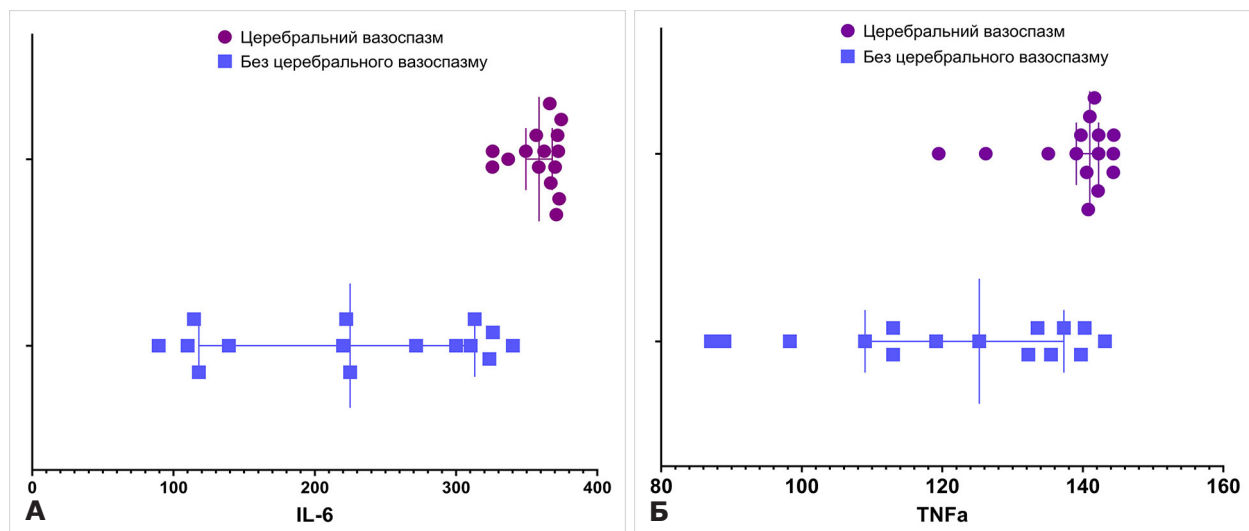
Примітка: ПСПА – передня сполучна артерія; БА – базиллярна артерія; ВСА – внутрішня сонна артерія; СМА – середня мозкова артерія; ЗСПА – задня сполучна артерія; ХА – хребтова артерія.

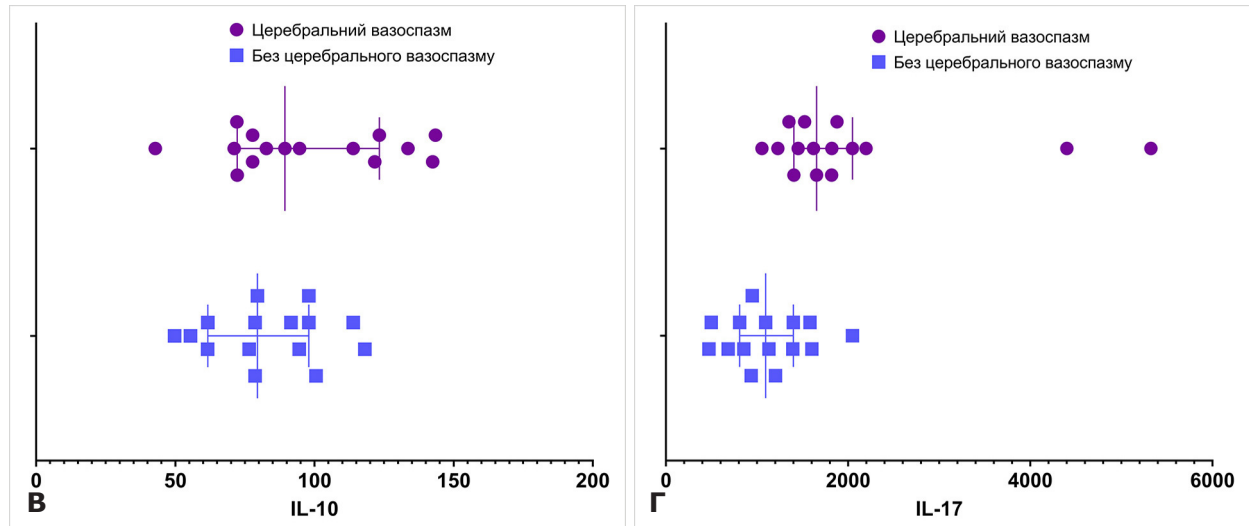
Таблиця 2. Концентрація цитокінів ІЛ-6, ФНП-а, ІЛ-10, ІЛ-17 (пг/мл) у спинномозковій рідині пацієнтів після субарахноїдального крововиливу

Група	n	ІЛ-6	ФНП-а	ІЛ-10	ІЛ-17
САК	45	295,7	133,2	84,4	1374,5
Контрольна група	20	13,9	12,7	7,7	21,3
ЦВ	20	366,0	141,0	89,4	1654,0
Без ЦВ	25	225,0	125,3	79,5	1095,0
ВЦІ	27	349,3	140,8	79,5	1582,0
Без ВЦІ	18	310,14	133,6	89,4	1350,0

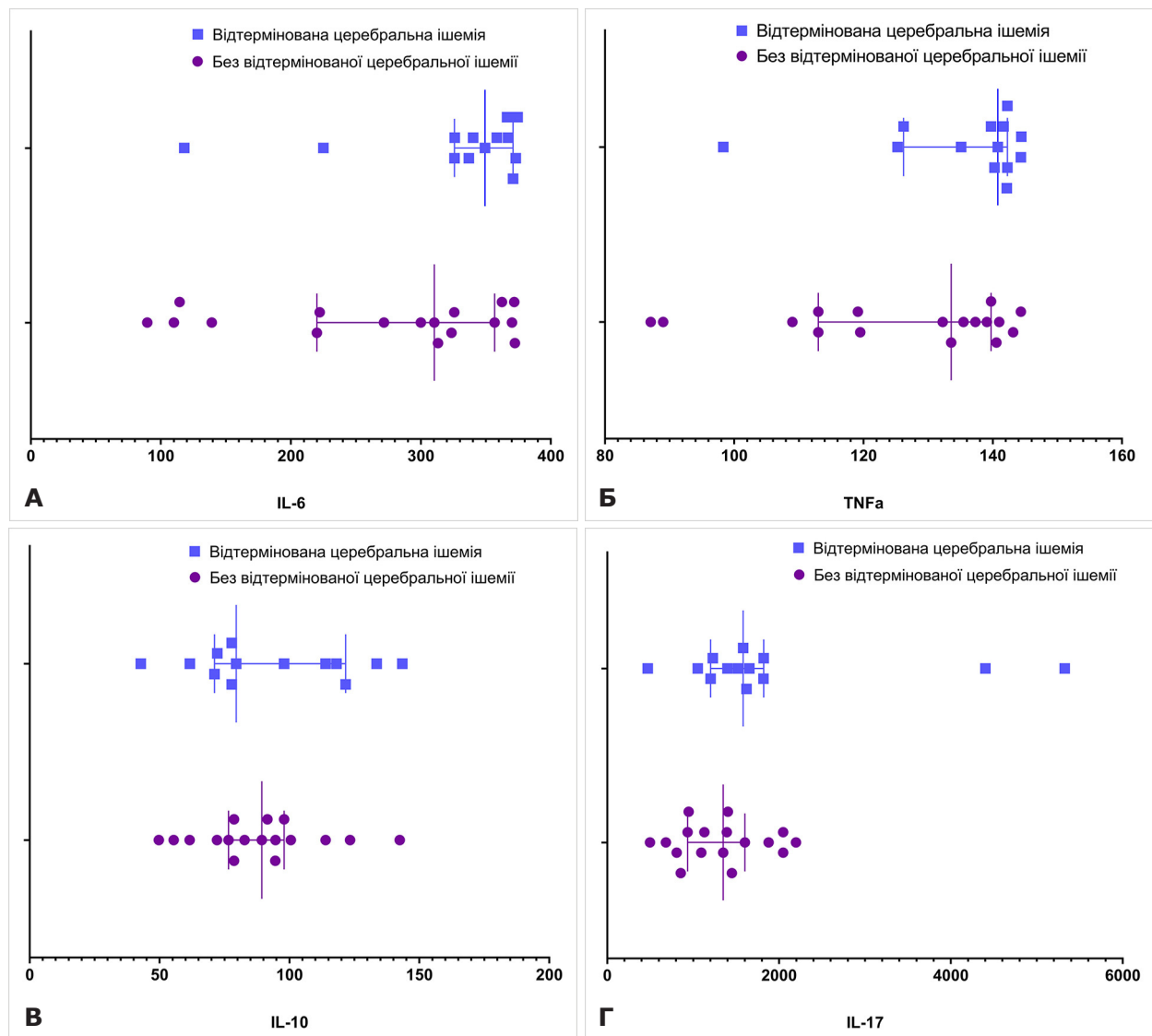


**Рис 1.** Вміст ІЛ-6 (А), ФНП-а (Б), ІЛ-10 (В), ІЛ-17(Г) (пг/мл) у пацієнтів із САК





**Рис 2.** Вміст ІЛ-6 (А), ФНП-а (Б), ІЛ-10 (В), ІЛ-17(Г) (пг/мл) у пацієнтів із церебральним вазоспазмом та без нього



**Рис 3.** Вміст ІЛ-6 (А), ФНП-а (Б), ІЛ-10 (В), ІЛ-17 (Г) (пг/мл) у пацієнтів із відтермінованою церебральною ішемією та без неї

Аневризматичний САК найчастіше виникає внаслідок розриву аневризми церебральної артерії, що призводить до потрапляння крові в субарахноїдальний простір. Це спричиняє ранні і відтерміновані неврологічні ускладнення [14-15]. Постсубарахноїдальний ЦВ є основною причиною захворюваності та смертності. Багатьом хворим остаточно діагноз установлюють після виникнення ішемічних ускладнень, коли патогенетичний стан важко змінити. Прогнозування виникнення спазму судин є ключовим моментом у лікуванні вазоспазму. Патофізіологія ВЦІ та вторинних інфарктів не з'ясована, але запальна реакція, спричинена церебральним крововиливом, може відігравати значну патогенетичну роль.

Патологія аСАК зумовлена надходженням екстравазованої крові в субарахноїдальний простір. Після аСАК компоненти гематоми потрапляють у паренхіму головного мозку разом із СМР, що спричиняє низку деструктивних реакцій, які призводять до загибелі нейронів. Компоненти гематоми складаються переважно з еритроцитів, їх лізату й гемоглобіну. Гемоглобін і молекулярні фрагменти, що вивільнюються з еритроцитів, асоційовані з ураженням та мають сильний цитотоксичний ефект, який спричиняє загибель нейронів.

Інтерлейкін-6 і ФНП-а є прозапальними цитокінами, які регулюють численні фізіологічні процеси [16]. Дослідження демонструють, що ІЛ-6 і ФНП-а відіграють важливу роль у пошкодженні мозкової тканини, але основний механізм недостатньо вивчений [17-18]. Ми провели дослідження за типом «випадок-контроль», щоб дослідити взаємозв'язок між розвитком ускладнень САК та рівнями ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР.

Аневризматичний САК – поширене захворювання, яке спричиняють цереброваскулярні ушкодження. Після аСАК у субарахноїдальному просторі швидко виникає запалення. Згідно з отриманими нами результатами рівні ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР пацієнтів із САК перевищували такі в контрольній групі. Вміст цитокінів зростав у міру збільшення тяжкості захворювання, що свідчить про підвищення синтезу прозапальних і протизапальних цитокінів у СМР та може бути пов'язане з прогресуванням ускладнень аСАК [19].

У нашому дослідженні концентрація ІЛ-6 у СМР була збільшена статистично значуще в пацієнтів із аСАК, у яких розвинувся ЦВ і ВЦІ, порівняно з групою без цих ускладнень, що свідчить про те, що запальні реакції, опосередковані ІЛ-6, можуть відігравати важливу роль у прогресуванні ускладнень аСАК. Таким чином, підвищений рівень ІЛ-6 у лікворі може впливати на прогресування аСАК та бути предиктором поганих клінічних результатів у пацієнтів із САК.

Ключовим цитокіном у запальному каскаді є ФНП-а, який відіграє важливу роль у захисті організму від інфекцій. Наше дослідження типу «випадок-контроль» підтвердило, що різко підвищений рівень ФНП-а корелює з утворенням ЦВ та віддаленими ускладненнями аСАК (ВЦІ) [20]. Сучасні теорії пояснюють формування ВЦІ порушенням фібринолітичної активності, активацією запального каскаду та ендотеліальною дисфункцією, що призводить до утворення мікротромбів, що спричиняє підвищення активності ФНП-а. Наші висновки узгоджуються з результатами попередніх

досліджень: як ФНП-а, так і ІЛ-6, відіграють важливу роль у розвитку ЦВ та ВЦІ після аСАК і можуть використовуватися як потенційні біомаркери для раннього виявлення.

Доведено, що ІЛ-17 виконує різні функції, зокрема спричиняє патогенне запалення та індукує гострий імунний захист, подібний до вродженого [21]. Таким чином, ІЛ-17 є не просто фактором запалення. Його специфічний механізм при нейродегенеративних захворюваннях остаточно не з'ясовано. Загально визнано, що ІЛ-17 спричиняє захворювання шляхом активації гліальних клітин. Функції ІЛ-17 виявилися більш адаптивними та різноманітними, ніж раніше передбачали. Наші висновки про те, що рівень ІЛ-17 був різко підвищеним у пацієнтів із САК, у яких розвинувся ЦВ, але не у тих, у кого виникла ВЦІ, можуть бути пов'язані з терміном забору зразка СМР. Слід провести дослідження зразків СМР у пізніші терміни після розвитку аСАК [22, 23].

Інтерлейкін-10 є протизапальним цитокіном, підвищення його вмісту як при геморагічному, так і при ішемічному інсульті, корелює з тяжкістю захворювання та гіршим прогнозом [24]. Нині вважають, що підвищений рівень ІЛ-10 відображує баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами. Висока концентрація ІЛ-10 спричинена надмірною реакцією на запальний стимул [25].

У нашому дослідженні не виявлено кореляції з рівнем ІЛ-10 у СМР на 3-й день після виникнення крововиливу та ЦВ і ВЦІ. Імовірно, що здатність ІЛ-10 впливати на прозапальне середовище відрізняється для різних форм гострого ураження головного мозку. Уповільнений синтез ІЛ-10, можливо, спричиняє тривале запалення, яке підсилює вторинне ураження мозку, що призводить до гірших результатів.

До обмежень нашого дослідження належать невеликий розмір вибірки пацієнтів і одноцентровий характер. Гостра запальна відповідь після аСАК є складним і багатофакторним каскадом із великими міжіндивідуальними варіаціями клітинного та гуморального імунітету, і не може бути адекватно пояснена лише декількома цитокінами. Запальна реакція є процесом, що залежить від часу. Підвищення різних параметрів не можна описати лише на ранній стадії захворювання, їх слід досліджувати в динаміці. Ми плануємо провести багатоцентрові дослідження для підтвердження ролі нейрозапалення в СМР і потенційних прогностичних біомаркерів для аСАК і пов'язаних з аСАК механізмів ушкодження головного мозку.

### Висновки

У нашому дослідженні експресія ФНП-а, ІЛ-6 та ІЛ-17 була значно посилена після САК у пацієнтів, у яких розвинувся ЦВ і ВЦІ. Рівень ІЛ-10 був зниженим, але, можливо, також був залученим у розвиток та прогресування аСАК на пізніших стадіях захворювання.

Оцінено прогностичну цінність чотирьох цитокінів для прогнозу в пацієнтів із аСАК. Підтверджено, що ІЛ-6 та ФНП-а мають оптимальну прогностичну цінність для ЦВ і формування ВЦІ.

### Розкриття інформації

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



*Етичні норми*

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного та Національного комітетів з етики і Гельсінської декларації 1964 р. із поправками й аналогічним етичним стандартам. Дослідження схвалено комітетом з етики Харківського національного медичного університету (протокол №3 від 14 вересня 2021 р.).

*Інформована згода*

Від кожного з пацієнтів отримано інформовану згоду.

*Фінансування*

Дослідження фінансувалося МОЗ України за кошти державного бюджету як фрагмент науково-дослідної роботи «Розробити методи прогнозування наслідків церебрального інсульту після перенесеної інфекції SARS-Cov2 на основі дослідження крові та спинномозкової рідини» (номер державної реєстрації 0122U000120).

**Список літератури**

- Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, Mocco J, Macdonald RL. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res.* 2021 Jun;12(3):428-446. doi: 10.1007/s12975-020-00867-0
- Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):655-666. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7
- Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2016 Jan;85:56-76. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.052
- Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):110-8. doi: 10.1385/NCC:2:2:110
- Neidert MC, Maldaner N, Stienen MN, Roethlisberger M, Zumofen DW, D'Alonzo D, Marbacher S, Maduri R, Hostettler IC, Schatlo B, Schneider MM, Seule MA, Schöni D, Goldberg J, Fung C, Arrighi M, Valsecchi D, Bijlenga P, Schaller K, Bozinov O, Regli L, Burkhardt JK; Swiss SOS study group. The Barrow Neurological Institute Grading Scale as a Predictor for Delayed Cerebral Ischemia and Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From a Nationwide Patient Registry (Swiss SOS). *Neurosurgery.* 2018 Dec 1;83(6):1286-1293. doi: 10.1093/neuros/nyx609
- Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2014 Jan;10(1):44-58. doi: 10.1038/nrneurol.2013.246
- Inagawa T, Yahara K, Ohbayashi N. Risk factors associated with cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuro Med Chir (Tokyo).* 2014 Jun 17;54(6):465-73. doi: 10.2176/nmc.0a.2013-0169
- Kaliuzhka V, Tkachenko A, Myasoedov V, Markevych M, Onishchenko A, Babalyan I, Piatykov V. The Prognostic Value of Eryptosis Parameters in the Cerebrospinal Fluid for Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia Formation. *World Neurosurg.* 2023 May;173:e578-e585. doi: 10.1016/j.wneu.2023.02.096
- Rasmussen R, Bache S, Stavngaard T, Møller K. Plasma Levels of IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, VCAM-1, IFN $\gamma$ , and TNF $\alpha$  are not Associated with Delayed Cerebral Ischemia, Cerebral Vasospasm, or Clinical Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019 Aug;128:e1131-e1136. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.102
- Ni W, Gu YX, Song DL, Leng B, Li PL, Mao Y. The relationship between IL-6 in CSF and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):203-8. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1\_35
- Kao HW, Lee KW, Kuo CL, Huang CS, Tseng WM, Liu CS, Lin CP. Interleukin-6 as a Prognostic Biomarker in Ruptured Intracranial Aneurysms. *PLoS One.* 2015 Jul 15;10(7):e0132115. doi: 10.1371/journal.pone.0132115
- Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Feb-Apr;25(1-2):141-7.
- Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdeveld EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringner MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010 Oct;41(10):2391-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275
- Timmerman KL, Amonette WE, Markofski MM, Ansinelli HA, Gleason EA, Rasmussen BB, Mossberg KA. Blunted IL-6 and IL-10 response to maximal aerobic exercise in patients with traumatic brain injury. *Eur J Appl Physiol.* 2015 Jan;115(1):111-8. doi: 10.1007/s00421-014-2997-4
- Sarrafzadeh A, Schlenk F, Gericke C, Vajkoczy P. Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010 Dec;13(3):339-46. doi: 10.1007/s12028-010-9432-4
- Chou SH, Feske SK, Atherton J, Konigsberg RG, De Jager PL, Du R, Ogilvy CS, Lo EH, Ning M. Early elevation of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  is associated with poor outcome in subarachnoid hemorrhage. *J Invest Med.* 2012 Oct;60(7):1054-8. doi: 10.2310/JIM.0b013e3182686932
- Bacigaluppi S, Zona G, Secci F, Spena G, Mavilio N, Brusa G, Agid R, Krings T, Ottonello G, Fontanella M. Diagnosis of cerebral vasospasm and risk of delayed cerebral ischemia related to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: an overview of available tools. *Neurosurg Rev.* 2015 Oct;38(4):603-18. doi: 10.1007/s10143-015-0617-3
- Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007 May;60(5):828-36; discussion 828-36. doi: 10.1227/01.NEU.0000255440.21495.80
- Croci DM, Sivanrupan S, Wanderer S, Agnoletto GJ, Chiappini A, Grüter BE, Anderegg L, Mariani L, Tausky P, Marbacher S. Preclinical and clinical role of interleukin-6 in the development of delayed cerebral vasospasm and neuronal cell death after subarachnoid hemorrhage: towards a potential target therapy? *Neurosurg Rev.* 2022 Feb;45(1):395-403. doi: 10.1007/s10143-021-01628-9
- Chaudhry SR, Stoffel-Wagner B, Kinfe TM, Güresir E, Vatter H, Dietrich D, Lamprecht A, Muhammad S. Elevated Systemic IL-6 Levels in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is an Unspecific Marker for Post-SAH Complications. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 1;18(12):2580. doi: 10.3390/ijms18122580
- Hanafy KA, Grobelny B, Fernandez L, Kurtz P, Connolly ES, Mayer SA, Schindler C, Badjatia N. Brain interstitial fluid TNF- $\alpha$  after subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2010 Apr 15;291(1-2):69-73. doi: 10.1016/j.jns.2009.12.023
- Vecchione C, Frati A, Di Pardo A, Cifelli G, Carnevale D, Gentile MT, Carangi R, Landolfi A, Carullo P, Bettarini U, Antenucci G, Mascio G, Busceti CL, Notte A, Maffei A, Cantore GP, Lembo G. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates hemolysis-induced vasoconstriction and the cerebral vasospasm evoked by subarachnoid hemorrhage. *Hypertension.* 2009 Jul;54(1):150-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128124
- Chen J, Liu X, Zhong Y. Interleukin-17A: The Key Cytokine in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2020 Sep 29;12:566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922
- Chaudhry SR, Güresir E, Vatter H, Kinfe TM, Dietrich D, Lamprecht A, Muhammad S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage lead to systemic upregulation of IL-23/IL-17 inflammatory axis. *Cytokine.* 2017 Sep;97:96-103. doi: 10.1016/j.cyto.2017.05.025
- Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA, Hoh BL, Blackburn S, Doré S. Role of Interleukin-10 in Acute Brain Injuries. *Front Neurol.* 2017 Jun 12;8:244. doi: 10.3389/fneur.2017.00244

Ukr Neurosurg J. 2023;29(4):42-45  
doi: 10.25305/unj.288270

## Comparative assessment of methods of the operative treatment of facial nerve damage caused during cerebellopontine angle neurinoma and meningioma removals

Sargis M. Yeghunyanyan, Mamikon A. Yeghunyanyan

Neurosurgery Department, Erebouni Medical Center, Yerevan, Armenia

Received: 01 October 2023

Accepted: 06 November 2023

### Address for correspondence:

Mamikon A. Yeghunyanyan,  
Neurosurgery Department, Erebouni Medical Center, 14 Titogradyan, Yerevan, 0087, Armenia, e-mail: m.yeghunyanyan@gmail.com

**The aim** of this research paper is to point out the preconditions for facial nerve damage during CPA tumour removals and, in such cases, the appropriate choice of reconstructive surgery.

**Materials and methods.** In-Uzhhorod National University, during the period of 2008 to 2019, surgical treatment of 212 patients with neurinomas and meningiomas of the CPA has been carried out. We have analyzed the cases of 35 (16.5%) patients with intraoperative damage of the facial nerve.

The mentioned 35 patients underwent appropriate clinical examinations during the post-operative period, which confirmed the facial nerve damage to one degree or another according to the House-Brackmann scale. The clinical signs manifested as full eyelid contact with slight effort and slight facial asymmetry during maximal effortful laughter. Slight synkinesias were noticeable, and there were no contractures until the expression of clinical signs corresponding to grade 6 - total nerve paralysis in 5 patients.

**Results.** The research demonstrated that patients with neurinomas larger than 3 cm in size are 5 times more likely to undergo intraoperative damage to the facial nerve than patients with the same tumour but 3 cm or less in size and 5 times more likely than patients with meningiomas as a whole.

In the group of patients aged 20-40, there were twice as many men; in the group aged 40-50, women predominated; among patients older than 50, there were equal numbers of men and women.

Remote catamnesis was traced in 19 patients, and contact with the rest of the patients was lost due to the war. Among the interviewed patients, 58% of the anastomosis was performed in the first 3 months after the initial surgery, 21% - in 4-6 months, and 21% - in more than 12 months.

The optimal timing of reinnervation after the initial surgery is the first 6 months after tumour removal.

**Conclusions.** Nerve damage is more common during the removal of neurinomas 4cm or bigger in size. Reinnervation is accomplished by anastomosing the central end of the hypoglossal or accessory nerves to the peripheral end of the facial nerve, and both procedures are equally effective. Reinnervation should be performed 2 to 3 months after confirming nerve injury, but no later than 6 months.

**Key words:** neurinoma; meningioma; facial nerve damage

### Introduction

According to research, cerebellopontine angle (CPA) tumours make up 5 to 10% of the total number of brain tumours, of which 75-85% are neurinomas, 10-15% are meningiomas, 2-5% are cholesteatomas and 1% are arachnoid cysts [1, 2, 3, 4, 5]. The clinical symptoms depend on the placement and size of the tumour. Sometimes, the course of this disease is complicated by occlusive hydrocephaly, requiring a shunting operation. The primary clinical manifestation comprises the following symptoms: vestibulocochlear syndrome, cranial nerve compression, particularly of the facial nerve, compression of the corresponding hemisphere or brain stem and increased intracranial pressure. Despite

measures such as intraoperative monitoring of the facial nerve, the use of ultrasound suction machine and microsurgical techniques, in about 15 to 17% of cases, facial nerve damage is unavoidable, especially during the removal of large neurinomas [4, 6, 7, 8, 9].

Patients with facial nerve damage develop serious functional, mental and cosmetic problems, as well as difficulties with salivation from the corresponding half of the mouth and articulation, dryness of the cornea (keratitis), and, at times, even cornea ulcerations, etc. In these patients, the inability to close their eyelids, the distortion of the corresponding half of the face and the facial expression disorder severely affect their mental state, making them difficult to understand by society

Copyright © 2023 Sargis M. Yeghunyanyan, Mamikon A. Yeghunyanyan



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

and changing the quality of their lives. In that sense, the prevention of facial nerve damage and, in case of damage, its operative reconstruction remains the focus of surgical removal of tumours in the base of the skull, CPA tumours in particular [3, 4, 10, 11, 12].

All of this has served as a basis for searching and proposing microsurgical techniques of operative treatment of CPA tumours to preserve the facial nerve, techniques for using alternative nerves in facial reinnervation in case of damage and giving a comparative assessment of their effectiveness.

The first idea of facial nerve anastomosis with the spinal nerve occurred in 1879. 25 years later, in 1904, Korte was the first to perform and summarise his experience of facial nerve anastomosis with the hypoglossal nerve.

**The aim** of this research paper is to point out the preconditions for facial nerve damage during CPA tumour removals and, in such cases, the appropriate choice of reconstructive surgery.

#### Materials and methods

In Uzhhorod National University, during the period of 2008 to 2019, surgical treatment of 212 patients with neurinomas and meningiomas of the CPA has been carried out. We have analyzed the cases of 35 (16.5%) patients with intraoperative damage of the facial nerve.

The consent and written agreement were taken from all the patients participating in the research.

The research has been approved by the Committee of Ethics and Bioethics of the Regional Centre of Neurology and Neurosurgery, Uzhhorod (Minutes No 655/01.9-09, 21.10.2021).

The mentioned 35 patients underwent appropriate clinical examinations during the post-operative period, which confirmed the facial nerve damage to one degree or another according to the House-Brackmann scale (**Table 1**). The clinical signs manifested as full eyelid contact with slight effort and slight facial asymmetry during maximal effortful laughter. Slight synkinesias were noticeable, and there were no contractures until the expression of clinical signs corresponding to grade 6 - total nerve paralysis in 5 patients.

All patients were subjected to thorough clinical examination, including otoneurological and angiographic examinations, CT and MRI scans, intraoperative ENMG examination, microscopic, etc. According to the MRI data, a 3 cm or larger neurinoma was found in 24 out of 35 patients. Clinical signs of nerve injury were observed in 35 patients, which were also confirmed by ENMG before surgery. In all 35 patients, reconstructive surgery of the facial nerve was performed, using the sublingual nerve in 17 and the accessory nerve in 18 patients. There is catamnestic data for only 19 of them. The outcomes were assessed using the House-Brackman scale as well.

**Table 1.** House-Brackmann scale

The degree of damage	Determining symptoms
I	Normal function of all facial areas.
II	Minor weakness only on close examination. Full closure of the eyelids with slight effort. Slight facial asymmetry during maximal effortful laughter. Slight synkinesias (involuntary reflex movements or muscle contractions that accompany main active movement) are noticeable with no contractures.
III	Noticeable weakness of the face without deformity. Lifting the eyebrows may be impossible. Full closure of the eyelids and asymmetric movement with the maximum effort of the mouth. Apparent but not disfiguring synkinesias, massive muscle contractions or spasms.
IV	Obvious deformities and weakness. Inability to raise eyebrows. Incomplete eye closure and mouth asymmetry during maximal effort. Pronounced synkinesis, mass movements, spasms.
V	Barely noticeable movements. Incomplete eye closure, slight movements of corner of the mouth. Synkinesias, contractures and spasms are usually absent.
VI	Total paralysis and facial numbness with no movements.

#### Results and discussion

The research demonstrated that patients with neurinomas larger than 3 cm in size are 5 times more likely to undergo intraoperative damage to the facial nerve than patients with the same tumour but 3 cm or less in size and 5 times more likely than patients with meningiomas as a whole (**Table 2**).

Out of the 35 patients, facial nerve reconstruction was performed using the hypoglossal nerve in 17 and the accessory nerve in 18.

In the group of patients aged 20-40, there were twice as many men; in the group aged 40-50, women predominated; among patients older than 50, there were equal numbers of men and women (**Table 3**).

Remote catamnesis was traced in 19 patients, and contact with the rest of the patients was lost due to the war. Among the interviewed patients, 58% of the anastomosis was performed in the first 3 months after the initial surgery, 21% - in 4-6 months, and 21% - in more than 12 months (**Table 4**).

In this research paper, 35 patients with intraoperative facial nerve damage were taken as the baseline. The patients underwent various examinations, in particular ENMG and MRI examinations, and the nerve damage was proved by clinical signs and evaluated using the House-Brackmann scale. In all cases, total nerve damage was found. Data for postoperative case studies are available for 19 patients. The rest could not be obtained due to the war. When discussing the surgical issues of 35 patients, it is noticeable that nerve damage occurs more often in the case of large neurinomas, when the nerve is included in the structure of the tumour and damaged during the disconnection-dissection part of the surgery. At the same time, nerve damage occurs as a result of compression by the tumour and disturbance of local blood circulation.

In the case of nerve damage, if it is not confirmed by technical issues that occurred during the operation,

conservative treatment with the use of corticosteroids is initially carried out. After 2-3 months of treatment with no results, the surgical approach should be discussed.

The optimal timing of reinnervation after the initial surgery is the first 6 months after tumour removal (**Table 5**).

The surgery is performed by an anastomosis of the facial nerve to the hypoglossal or accessory nerve. Positive changes are observed during the first 5-6 months, which are expressed by changes in clinical symptoms and the ENMG data. The table below shows the rate of nerve recovery in months after reinnervation. The recovery process is observed during the first five months.

No wound-healing complications were observed. In 4 patients, no changes in the clinical signs were observed.

**Table 2.** Patients with intraoperative facial nerve damage, depending on the pathohistological structure and tumor size

Type of the tumour	Size of the tumour in cm				Total
	<2 cm	2-3 cm	3-4 cm	>4 cm	
Neurinoma	1	4	11	13	29
Meningioma	1	-	1	4	6
Total	2	4	12	17	35

**Table 3.** Patients with intraoperative facial nerve damage depending on age and gender

The nerve used for reconstruction	Age and Gender								Total	
	20-40		40-50		50-60		60>			
	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f
Hypoglossal	4	1	-	2	2	2	2	4	8	9
Accessory	-	1	1	5	3	3	3	2	7	11
Total	4	2	1	7	5	5	5	6	15	17
	6		8		10		11		35	

**Table 4.** Patients with intraoperative facial nerve damage by the time of anastomosis

The nerve used for reconstruction	The term of anastomosis after the initial surgery, months												Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12>	
Accessory	2	2	3	-	1	-	-	-	-	-	-	2	10
Hypoglossal	-	2	2	-	2	1	-	1	-	-	-	1	9
Total	2	4	5	-	3	1	-	1	-	-	-	3	19

**Table 5.** Recovery of the nerve depending on the term of its reinnervation

Patient state	Time passed (Months)												Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Improved	2	4	4	-	3	-	1	-	-	-	-	1	15
Unchanged	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	2	4

### Conclusions

1. Nerve damage is more common during the removal of neurinomas 4 cm or bigger in size.

2. Reinnervation is accomplished by anastomosing the central end of the hypoglossal or accessory nerves to the peripheral end of the facial nerve, and both procedures are equally effective.

3. Reinnervation should be performed 2 to 3 months after confirming nerve injury, but no later than 6 months.

### Disclosure

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Ethical approval

All procedures performed on patients comply with the ethical standards of institutional and national ethics committees, the 1964 Declaration of Helsinki and its amendments or similar ethical standards.

#### Informed consent

Informed consent was obtained from each of the patients.

#### Funding

The study was conducted without sponsorship.

### References

- Samii M, Gerganov VM. Tumors of the cerebellopontine angle. *Handb Clin Neurol*. 2012;105:633-9. doi: 10.1016/B978-0-444-53502-3.00013-6
- Springborg JB, Poulsgaard L, Thomsen J. Nonvestibular schwannoma tumors in the cerebellopontine angle: a structured approach and management guidelines. *Skull Base*. 2008 Jul;18(4):217-27. doi: 10.1055/s-2007-1016959
- Lak AM, Khan YS. Cerebellopontine Angle Cancer. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559116/>
- Izycka-Swieszewska E, Szurowska E, Kloc W, Rzepko R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Skorek A, Drożyńska E, Stempniewicz M. Cerebellopontine angle tumours: radiologic-pathologic correlation and diagnostic difficulties. *Folia Neuropathol*. 2006;44(4):274-81
- Apostolakis S, Karagianni A, Mylonakis I, Vlachos K. Mass phenomena from a cerebellopontine angle arachnoid cyst: case report. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2022 Jun 12;24(2):62-5. doi: 10.17650/1683-3295-2022-24-2-62-65
- Foscolo V, de Gennaro L, Murri A, Speranzon L, Signorelli F, Quaranta N, Messina R. Postoperative Impact of Pontocerebellar Angle Surgery on the Quality of Life in Patients with Vestibular Schwannoma. *Audiol Res*. 2022 Nov 17;12(6):635-643. doi: 10.3390/audiolres12060061
- Yrysov KB, Shamshev AT. [Results of surgical management for acoustic neurinomas using retrosigmoid approach]. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2015(2):470-2. Russian.
- Yrysov KB, Mamytov MM. [Analysis of the outcomes of surgical treatment of acoustic neuromas]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2010;(6):5. Russian.
- Ebersold MJ, Harner SG, Beatty CW, Harper CM Jr, Quast LM. Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neurinoma. *J Neurosurg*. 1992 Jun;76(6):901-9. doi: 10.3171/jns.1992.76.6.0901
- Mamytov MM, Yrysov KB. [Preservation of the functions of the facial and auditory nerves in surgery for neuromas of the VIII nerve]. *Nauka o zhizni i zdorov'ye*. 2013(3):49-51.
- Rhoton AL Jr. The cerebellopontine angle and posterior fossa cranial nerves by the retrosigmoid approach. *Neurosurgery*. 2000 Sep;47(3 Suppl):S93-129. doi: 10.1097/00006123-200009001-00013
- Tatagiba M, Matthies C, Samii M. Microendoscopy of the internal auditory canal in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery*. 1996 Apr;38(4):737-40. doi: 10.1097/00006123-199604000-00021

## Порівняльна оцінка методів оперативного лікування уражень лицевого нерва при видаленні невриноми мостомозочкового кута та менінгіоми

Sargis M. Yeghunyanyan, Mamikon A. Yeghunyanyan

Відділення нейрохірургії, Медичний центр «Еребуні», Єреван, Вірменія

Надійшла до редакції 01.10.2023  
Прийнята до публікації 06.11.2023

#### Адреса для листування:

Mamikon A. Yeghunyanyan,  
Neurosurgery Department, Ereboundi  
Medical Center, 14 Titogradyan,  
Yerevan, 0087, Armenia, e-mail:  
m.yeghunyanyan@gmail.com

**Мета:** визначити передумови пошкодження лицевого нерва під час видалення пухлини мостомозочкового кута та уточнити вибір методу реконструктивної хірургії.

**Матеріали і методи.** В Ужгородському національному університеті за період з 2008 до 2019 рр. проведено оперативне лікування 212 хворих із невриномами та менінгіомами мостомозочкового кута. Проаналізовано історії хвороби 35 (16,5%) пацієнтів з інтраопераційним ураженням лицевого нерва. Цим пацієнтам у післяопераційний період проведено відповідне клінічне обстеження, яке підтвердило ураження лицевого нерва певного ступеня за шкалою Хауса-Бракманна. Клінічні ознаки виявлялися повним контактом повік із легким зусиллям і легкою асиметрією обличчя під час максимального напруження сміху. Зареєстровано незначні синкінезії, контрактури були відсутні до вияву клінічних ознак, що відповідали 6-му ступеню за шкалою Хауса-Бракманна – тотальний параліч нервів (у 5 пацієнтів).

**Результати.** Дослідження показало, що пацієнти з невриномами розміром >3 см мають у 5 разів більше шансів отримати інтраопераційне пошкодження лицевого нерва, ніж пацієнти з такою самою пухлиною розміром ≤3 см, і в 5 разів частіше, ніж пацієнти з менінгіомами в цілому. У віковій групі хворих 20–40 років чоловіків було вдвічі більше, ніж жінок, у віковій групі 40–50 років переважали жінки, серед пацієнтів віком понад 50 років була однакова кількість чоловіків і жінок. У 19 хворих вивчено віддалений катамнез, з рештою хворих втрачено зв'язок через війну. Серед опитаних пацієнтів 58% анастомозів виконано в перші 3 міс після первинної операції, 21% – через 4–6 міс, 21% – пізніше ніж через 12 міс. Оптимальним терміном реіннервації після первинної операції є перші 6 міс після видалення пухлини.

**Висновки.** Пошкодження нервів частіше трапляється при видаленні невриноми розміром ≥4 см. Реіннервацію здійснюють шляхом анастомозування центрального кінця під'язикового або додаткового нерва до периферичного кінця лицевого нерва, обидві процедури однаково ефективні. Реіннервацію слід виконати через 2-3 міс після підтвердження пошкодження нерва, але не пізніше 6 міс.

**Ключові слова:** невринома; менінгіома; ураження лицевого нерва

Ukr Neurosurg J. 2023;29(4):46-56  
doi: 10.25305/unj.289359

## Ендонозальне ендоскопічне хірургічне лікування краніофарингіом.

### Наш досвід

М.О. Гук, А.А. Чуков

Відділення ендонозальної  
нейрохірургії основи черепа,  
Інститут нейрохірургії імені акад.  
А.П. Ромоданова НАМН України,  
Київ, Україна

Надійшла до редакції 10.10.2023  
Прийнята до публікації 07.11.2023

#### Адреса для листування:

Чуков Андрій Андрійович,  
Відділення ендонозальної  
нейрохірургії основи черепа,  
Інститут нейрохірургії імені акад.  
А.П. Ромоданова НАМН України,  
вул. Платона Майбороди, 32,  
Київ, 04050, Україна, e-mail:  
chukovandrey89@gmail.com

**Мета:** оцінити результати хірургічного лікування дорослих пацієнтів із краніофарингіомами (КФ) із використанням трансназального ендоскопічного доступу.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати лікування 69 дорослих пацієнтів із КФ, прооперованих трансназально ендоскопічно в період із 2014 до 2021 рр. Серед пацієнтів переважали жінки (60,9%). Мінімальний вік пацієнтів – 19 років, максимальний – 73 роки, середній вік –  $46,7 \pm 14,5$  року. Мінімальний вік жінок – 19 років, максимальний – 73 роки, середній вік –  $47,6 \pm 15,5$  року, мінімальний вік чоловіків – 20 років, максимальний – 66 років, середній вік –  $45,1 \pm 12,6$  року. У 52 (75,4%) пацієнтів хірургічне втручання було первинним, у 17 (24,6%) – повторним. Усім пацієнтам проводили оцінку доопераційного і післяопераційного ендокринного та нейроофтальмологічного статусу.

**Результати.** Геморагічних і доступасоційованих ускладнень не зафіксовано. Основні ускладнення: післяопераційна назальна лікворея (ПНЛ) – 9 (13%) випадків, менінгіт – 10 (14,5%). У 7 із 8 пацієнтів із ПНЛ був менінгіт, 7 хворих із 10 із менінгітом мали ПНЛ. Інші ускладнення: гостра напружена пневмоцефалія (2 випадки, або 2,9%), електролітні порушення (45, або 65,2%), тяжка дієнцефальна дисфункція (4, або 5,8%). Післяопераційна летальність становила 4,35% (3 випадки): в 1 випадку через менінгіт, у 2 – через тяжку дієнцефальну дисфункцію. Динаміка зорової функції: поліпшення – у 36 пацієнтів (66,7% від усіх пацієнтів із порушеннями зору), без суттєвих змін – у 19 (35,2%), погіршення – у 10 (18,5%), у 4 – транзиторно. Поглиблення гіпопітуїтаризму зареєстрували в 13 пацієнтів (32,5% від усіх пацієнтів із доопераційним гіпопітуїтаризмом), появу гіпопітуїтаризму – у 18 (26,1% від усіх пацієнтів). Появу нецукрового діабету в післяопераційний період зафіксували в 23 (33,3%) пацієнтів, у 2 – транзиторно.

**Висновки.** Ендонозальний доступ розглядають не як альтернативу хірургічного лікування певних форм КФ, а як метод вибору в більшості випадків. Післяопераційна летальність є низькою. Показники якості життя прооперованих пацієнтів є задовільними за рахунок великої частоти поліпшення зору та презервації ендокринної функції. Показники виникнення ПНЛ та гнійно-септичних ускладнень узгоджуються з даними світової літератури. Сучасні стандарти лікування потребують створення в закладах охорони здоров'я мультидисциплінарної команди фахівців для індивідуалізації лікувального процесу в пацієнтів із КФ.

**Ключові слова:** краніофарингіома; трансназальний ендоскопічний доступ; пластика дефекту супраселлярних цистерн; транспозиція гіпофіза; гемітранспозиція гіпофіза; транстуберкулярний доступ; післяопераційна назальна лікворея; гіпопітуїтаризм

### Вступ

Краніофарингіоми (КФ) – доброякісні епітеліальні вроджені пухлини дисембріогенетичного походження, що ростуть з епітелію краніофарингіальної протоки (кишені Ратке) і мають повільний темп росту. Трапляються КФ рідко. Частота виявлення КФ – 0,5–3,8 випадку на 1 млн населення на рік [1, 2, 3, 4]. Частіше КФ трапляються у вікових групах 5–15 та 45–60 років [4]. Незважаючи на стрімкий розвиток технічної складової сучасних нейрохірургічних втручань, зокрема ендоскопічної техніки та мікроінструментарію,

хірургічне видалення КФ досі є значною проблемою в сучасній нейрохірургії. Висока частота рецидивів, локалізація пухлини біля нервово-судинних структур основи черепа (стебло гіпофіза, внутрішні сонні (BCA) та передні мозкові артерії, перехрест зорових нервів, зорові нерви, задня сполучна та офтальмічна артерія), вrostання пухлини в дієнцефальну ділянку часто змушують хірурга вибирати між тотальним і субтотальним видаленням пухлини з огляду на появу і наростання водно-електролітних, ендокринних та зорових порушень у прооперованих пацієнтів,

Copyright © 2023 М.О. Гук, А.А. Чуков



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

які можуть призвести як до зниження якості життя, так і до летального наслідку. Використання ендоназального ендоскопічного доступу для більшості КФ упродовж останнього десятиліття розглядають уже не як альтернативу хірургічного лікування певних форм КФ, а як метод вибору в більшості випадків з огляду на радикальність видалення, профілактику рецидивів та збереження якості життя прооперованих пацієнтів. Розвиток ендоскопічної техніки забезпечує хірургічний коридор знизу, що дає змогу проводити ефективну дисекцію пухлини від навколишніх судинно-нервових структур, а також уникати деваскуляризації хіазми, зорових нервів та за потреби проводити дисекцію пухлини від стебла гіпофіза для збереження його анатомічної цілісності. Оцінку якості життя прооперованих пацієнтів проводять з урахуванням частоти післяопераційних ускладнень, ендокринного результату й динаміки зорових порушень. З огляду на історичний досвід лікування КФ використання ендоназального ендоскопічного доступу дає змогу не лише зменшити травматичність і поліпшити косметичний ефект хірургічного лікування, а і підвищити радикальність видалення цих пухлин, поліпшити якість життя завдяки поліпшенню функції зору, зокрема за рахунок кісткової декомпресії каналів зорових нервів знизу, а також досягти ефективнішої презервації ендокринної функції.

Перші згадки про трансназальні хірургічні втручання при КФ містяться в працях E.R. Laws (1980) [6] роком, A. König та співавт. (1986) [5], однак у них йшлося про використання мікрохірургічної техніки видалення пухлин, що значно відрізняється від ендоскопічних операцій, які використовуються нами та описані в статті. Американець M.H. Weiss у 1987 р. [7] першим запропонував використовувати розширений трансназальний доступ із додатковою резекцією горбка турецького сідла (ТС) і площадки основної кістки для розширення хірургічного коридору та можливості супрадіафрагмального підходу до пухлини. Також широко висвітлювалося використання різних модифікацій трансназального мікрохірургічного доступу на різних серіях пацієнтів у 2000–2005 рр. [10, 11, 12, 13, 14, 19, 21, 23]. Однак лімітовані можливості мікрохірургічної техніки та лише пряма візуалізація операційного мікроскопа не давали змоги безпечно тотально видаляти КФ, тому транскраніальні доступи для видалення КФ залишалися актуальними [19, 24]. Перехід від мікрохірургічного доступу до ендоскопічного є загальносвітовою тенденцією упродовж останніх 30 років. Перші згадки в літературі щодо ендоскопічного видалення КФ датуються 1997 [8] і 2003 [9] рр. У сучасніших працях висвітлено широке використання трансназального ендоскопічного доступу в структурі лікування КФ [15, 16, 17, 18, 20, 22, 25].

**Мета:** оцінити результати хірургічного лікування дорослих пацієнтів із краніофарингіомами з використанням трансназального ендоскопічного доступу.

#### Матеріали і методи

Дослідження було ретроспективним невибіркоким.

У групу дослідження було залучено 69 дорослих пацієнтів із КФ, прооперованих трансназально

ендоскопічно у відділенні ендоназальної нейрохірургії основи черепа Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в період із 2014 до 2021 рр.

Усі пацієнти підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні. Проведення дослідження схвалено комісією з біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України.

Серед пацієнтів переважали жінки (60,9%). Мінімальний вік пацієнтів – 19 років, максимальний – 73 роки, середній вік – 46,7±14,5 року. Мінімальний вік жінок – 19 років, максимальний – 73 роки, середній вік – 47,6±15,5 року, мінімальний вік чоловіків – 20 років, максимальний – 66 років, середній вік – 45,1±12,6 року. У 52 (75,4%) пацієнтів хірургічне втручання було первинним, у 17 (24,6%) – повторним.

Кістозні КФ діагностовано в 14 (20,3%) пацієнтів, солідні – у 4 (5,8%). Абсолютну більшість становили кістозно-солідні пухлини – 51 (73,9%) випадок. Інфрадифрагмальне розташування пухлини зареєстрували в 4 (5,8%) пацієнтів, супрадифрагмальне – у 65 (94,2%). За класифікацією Kassam, що ґрунтується на співвідношенні пухлини та стебла гіпофіза, пухлини в 4 (5,8%) пацієнтів належали до типу Kassam 0 (не класифікуються щодо стебла через інфрадифрагмальне розташування), у 6 (8,7%) – до преінфундибулярного типу (Kassam I), у 40 (58%) – до трансінфундибулярного (Kassam II), у 19 (27,5%) – до ретроінфундибулярного (Kassam III), з них у 10 – із переважним поширенням у III шлуночок (Kassam IIIA), у 9 – із переважним поширенням у міжніжкову ямку (Kassam IIIB). Пухлини типу Kassam IV (ізольовані в III шлуночку) не розглядали через відсутність їх у нашій серії та неможливість застосування розширеного ендоназального ендоскопічного доступу для їхнього адекватного хірургічного лікування.

Гідроцефалію зареєстрували в 7 (10,1%) пацієнтів. Зорові порушення до операції мали 54 (78,3%) хворих. Із ендокринних порушень 40 (58%) пацієнтів мали гіпопітуїтаризм (гіпокортицизм, гіпотиреоз, гіпогонадізм або їх поєднання), 10 (14,5%) – нецукровий діабет.

Усім пацієнтам проводили оцінку доопераційного і післяопераційного ендокринного статусу за даними гормональних досліджень (аналіз крові на адренкортикотропний, тиреотропний, лютелінізувальний, фолікулостимулювальний і соматотропний гормон, кортизол, вільний трийодтиронін і вільний тироксин, інсуліноподібний фактор росту-1), огляд ендокринолога. Функцію зору оцінювали за результатами огляду нейроофтальмолога, який передбачав оцінку гостроти зору, огляд очного дна, комп'ютерну периметрію до та після хірургічного лікування.

Аналіз катамнезу також передбачав оцінку зорової та ендокринної функції у віддалений післяопераційний період за результатами повторних оглядів ендокринолога та офтальмолога під час контрольних візитів пацієнтів.

Усім пацієнтам проведено до операції магнітно-резонансну томографію (МРТ) із внутрішньовенним контрастуванням, 37 (53,6%) – нативну безконтрастну мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ)

голови, 9 (13%) – МСКТ голови із внутрішньовенним контрастуванням, 13 (18,8%) – МСКТ-ангіографію головного мозку для диференційної діагностики пухлини (КФ) із артеріальними аневризмами та заперечення іншої судинної патології. Контрольну МРТ із внутрішньовенним контрастуванням у першу добу після операції виконано 5 (7,3%) пацієнтам, упродовж перших 3 діб – ще 5 (8,7%), упродовж першого тижня – 3 (4,4%), упродовж перших 2 міс – 15 (21,7%), упродовж перших 6 міс – 39 (56,5%). Під час лікування на різних етапах (до, під час та після операції) проводили забір крові для аналізу кислотного-основного складу, концентрації іонів калію та натрію.

#### **Хірургічне лікування**

Операції проводили в умовах багатокомпонентної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень. В операції брали участь 2 хірургів (1 основний, 1 асистент) та операційна медсестра. Роботу здійснювали в 4 руки, у більшості випадків початок операції (до дринінгу передньої стінки основної пазухи) виконував один хірург самостійно.

Початкові етапи здійснюють прямим (0°) ендоскопом діаметром 4 мм. Обидва хірурги розташовуються праворуч від пацієнта, хірург маніпулює інструментами в обох руках, асистент тримає камеру в правій руці та паралельно дещо відтягує ніс доверху, розширюючи таким чином хірургічний коридор. Пацієнт розташовується в положенні на спині з ротацією голови вправо на 15–20°. Жорстку фіксацію голови не використовували на відміну від багатьох авторів [18, 22, 23, 25]. Ми укладаємо голову пацієнта на підковоподібний (horse shoe) підголовник, що надає низку переваг (зокрема можливість зміни положення голови на різних етапах втручання, що має важливе значення для розширеного ендоназального ендоскопічного транстуберкулярного доступу (під час проведення додаткової трепанації горбка ТС і основного етапу хірургічного лікування голова дещо розгинається, що значно полегшує роботу)). Проводять адреналізацію слизової оболонки носових ходів губчастим стерильним назальним тампоном, змоченим у розчині адреналіну та фізіологічного розчину із додаванням розчину оксиметазоліну. Виконують латералізацію нижніх і середніх носових раковин, причому вплив на нижні раковини мінімальний. Верхні носові раковини або латералізують, або проводять їхню резекцію, яка значно полегшує виконання передньої сфенотомії та презервацію клиноподібно-піднебінної артерії. У 16 (23,2%) пацієнтів проведено однібочну або двібочну (2 пацієнти, 2,9%) додаткову резекцію середніх носових раковин через анатомічні особливості (бульозний тип середньої раковини, збільшення) або звуження середнього та верхнього носових ходів, що полегшувало подальші маніпуляції хірурга. Усім пацієнтам із первинними хірургічними втручаннями (52, або 75,4%) проводили формування назосептоперіостального клаптя на живлячій ніжці зі стовбуром клиноподібно-піднебінної артерії в основі, який відвертали в носоглотку до кінця основного етапу хірургічного лікування та початку пластичного закриття дефекту твердої мозкової оболони (ТМО). Усім хворим виконано резекцію кісткової частини носової перетинки та висічення «вікна» в слизовій оболонці ростральної частини носової перетинки протилежної половини носа для повноцінного бінострального

доступу. Інколи ми формували зворотний клапоть (rescue-flap) та вкривали ним оголену хрящову частину носової перетинки, підшиваючи його до останньої. Проводили максимальну скелетизацію передньої стінки основної пазухи, резекцію гребінця основної пазухи. Розширену передню сфенотомію виконували за допомогою швидкісного алмазного та пелюсткового борів, а також гострозубцями типу Kerrison. Украй важливим на цьому етапі є збереження цілісності крилопіднебінної артерії в основі живлячої ніжки назосептоперіостального клаптя. Рельєф основної пазухи вирівнювали бором, забирали додаткові септи та слизову оболонку. Для адекватного доступу до горбка ТС часто потрібна додаткова резекція задніх відділів решітчастого лабіринту. Після візуалізації основних анатомічних орієнтирів основної пазухи (сонні виступи, канали зорових нервів, турецьке сідло, схил основної кістки, проєкція кісткових сегментів внутрішніх сонних артерій (ВСА), горбок турецького сідла, площадка основної кістки) розпочинають трепанацію ТС і горбка ТС алмазним бором та гострозубцями. Додатково використовували прямі та зігнуті догори гострозубці типу Kerrison для ефективного відшарування ТМО від залишків кісткової пластинки. Дрібні уламки кісткової пластинки відмивали і видаляли мікроінструментом. У разі супраселлярного супрадіафрагмального поширення пухлини інколи проводять трепанацію лише горбка ТС, а ТС залишається інтактним.

Транспозиція гіпофіза завжди потребує широкої трепанації ТС, навіть незважаючи на відсутність пухлини безпосередньо ендоселлярно. Класично кісткове вікно формували у вигляді трапезії з основою, оберненою до площадки основної кістки або пентагонально, що давало змогу адекватно контролювати хід обох зорових нервів, супракліноїдні відділи ВСА та місце відходження офтальмічної артерії, розширювати хірургічний коридор на наступних етапах хірургічного втручання, особливо під час арахноїдальної дисекції.

Для інфрадіафрагмальних (6 випадків, 8,7%) КФ достатньо виконати широкий селярний доступ. Нами використано індивідуалізовані модифікації розширеного ендоскопічного транстуберкулярного доступу в більшості (91,3%) пацієнтів з обов'язковим широким відкриттям передньої стінки ТС (фактично селярно-транстуберкулярний доступ) (Рис. 1).

Допплерографічний контроль ходу ВСА в її інтракліноїдному та офтальмічному сегментах виконували інтраопераційним датчиком 8 і 20 Гц. Додатково проводили кісткову декомпресію каналів зорових нервів з боку основної пазухи. При розширеному транстуберкулярному доступі ТМО розрізали у вигляді перевернутої літери Т для адекватного контролю діафрагми і ранньої ідентифікації стебла гіпофіза. Незручності при доступі виникали при кровотечі з переднього міжкавернозного синуса, яку ми спостерігали у 36 (66,7%) пацієнтів. Передній міжкавернозний синус коагулювали та розрізали разом із діафрагмою ТС.

Після візуалізації пухлини та стебла гіпофіза в отворі діафрагми починали арахноїдальну дисекцію із максимальним збереженням перфорантних артерій до хіазми і зорових нервів. За можливості, капсулу кістозної частини пухлини не розрізали на перших етапах дисекцій, але часто її випорожнення відбувалося незаплановано через її випадкову травматизацію.



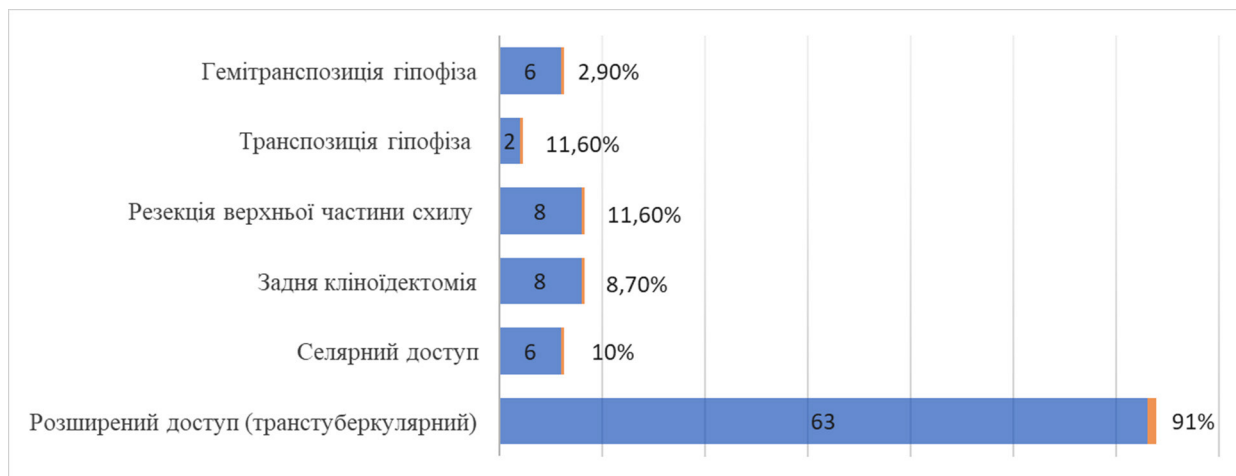


Рис. 1. Хірургічні методи, які застосовували при видаленні пухлин

На нашу думку, важливим технічним аспектом є рання ідентифікація стебла гіпофіза для оцінки можливості його збереження. Дисекцію пухлини від навколишніх мозкових структур проводили, уникаючи травматизації артерій та з максимальним контролем положення обох офтальмічних, комунікантних і хоріоїдальних сегментів ВСА, прекомунікантних (А1) сегментів передніх мозкових артерій, задніх сполучних артерій, а при поширенні пухлини в міжніжкову ямку (Kassam IIIB) – основної та задніх мозкових артерій. При поширенні пухлини в III шлуночок маніпуляції проводили безпосередньо в його просвіті максимально атравматично. Уникали маніпуляцій на соскоподібних тілах для запобігання тяжкій діенцефальній дисфункції і водно-електролітним порушенням.

Дисекцію пухлини часто чергували з внутрішньою декомпресією для зменшення тракційного впливу на навколишні мозкові та судинні структури. Дисекція від стебла гіпофіза не завжди була можлива, особливо при пухлинах Kassam II. У випадках тотального видалення проводили пересічення стебла. За неможливості дисекції від стебла виконали його анатомічне пересічення у 19 (27,5%) пацієнтів. Ми не використовували ультразвуковий аспіратор. Усі маніпуляції проводили мікрохірургічним інструментарієм, призначеним для ендоназальних втручань (набори інструментів «Fukushima», Японія, «Sugita», Японія, «Sarabianca», Італія). Після дисекції, аспірації вмісту кісти та внутрішньої декомпресії залишки капсули вивертали вниз та видаляли. Для випадків Kassam IIIB із поширенням пухлини в задню черепну ямку (переважно міжніжкову ямку) доступ у 8 (11,6%) випадках доповнювали задньою кліноїдектомією та резекцією верхніх відділів схилю (8 випадків, 11,6%), що давало змогу виконати транспозицію (2 випадки, 2,9%), або гемітранспозицію (6 випадків, 8,7%) гіпофіза. Додатково проводили однобічне (для гемітранспозиції гіпофіза) або двобічне пересічення власних зв'язок гіпофіза в його задньолатеральних відділах, що давало змогу мобілізувати і змістити гіпофіз у бік для розширення хірургічного коридору. На завершальних етапах видалення пухлини використовували кутову оптику (30 і 45°) для ревізії порожнини видалення

та додаткової екстракції резидуальних елементів пухлини супра-антеселярно та параселярно.

Зовнішній вентрикулярний дренаж установили 2 пацієнтам, вентрикуло-перитонеальне шунтування проведено 3 особам (один із шунтованих пацієнтів додатково потребував зовнішнього вентрикулярного дренивання через виникнення ізольованої моновентрикулярної гідроцефалії (ізольованого бічного шлуночка)).

В усіх випадках виконували багатошарову пластику основи черепа. Для пластики використовували пошарове викладання автотканин пацієнта (жировий графт зі стегна чи живота, графт широкої фасції стегна) та штучні герметизувальні композиції (матриця «Тахокомб™»/«Тахосіл™»), штучна ТМО («NeoDura™», Medprin Biotech, США «Duragen™», Integra LifeSciences Corporation, США) у різних комбінаціях. Назосептоперіостальний клапоть на живлячій ніжці викладали як зовнішній шар пластики і додатково притискали препаратами окисненої целюлози та гемостатичною губкою. Ревізію й тампонаду носових ходів губчастими назальними тампонами проводили в усіх пацієнтів. Контроль внутрішньочерепного тиску за допомогою люмбального дренажу до операції проведено в усіх пацієнтів. Дренаж видаляли на 2-гу–3-тю добу після операції. За наявності напруженої пневмоцефалії (2 випадки) за даними МСКТ систему дренажу не відкривали, активну аспірацію ліквору не проводили.

#### Результати та їх обговорення

За даними доопераційної МРТ виявлено 6 випадків інфрарадіафрагмальних КФ (Kassam 0), 6 – преінфундибулярних (Kassam I), 40 – трансінфундибулярних (Kassam II), 19 – ретроінфундибулярних (Kassam III), з них 10 із переважним поширенням у III шлуночок (Kassam IIIA) та 9 із поширенням у міжніжкову ямку.

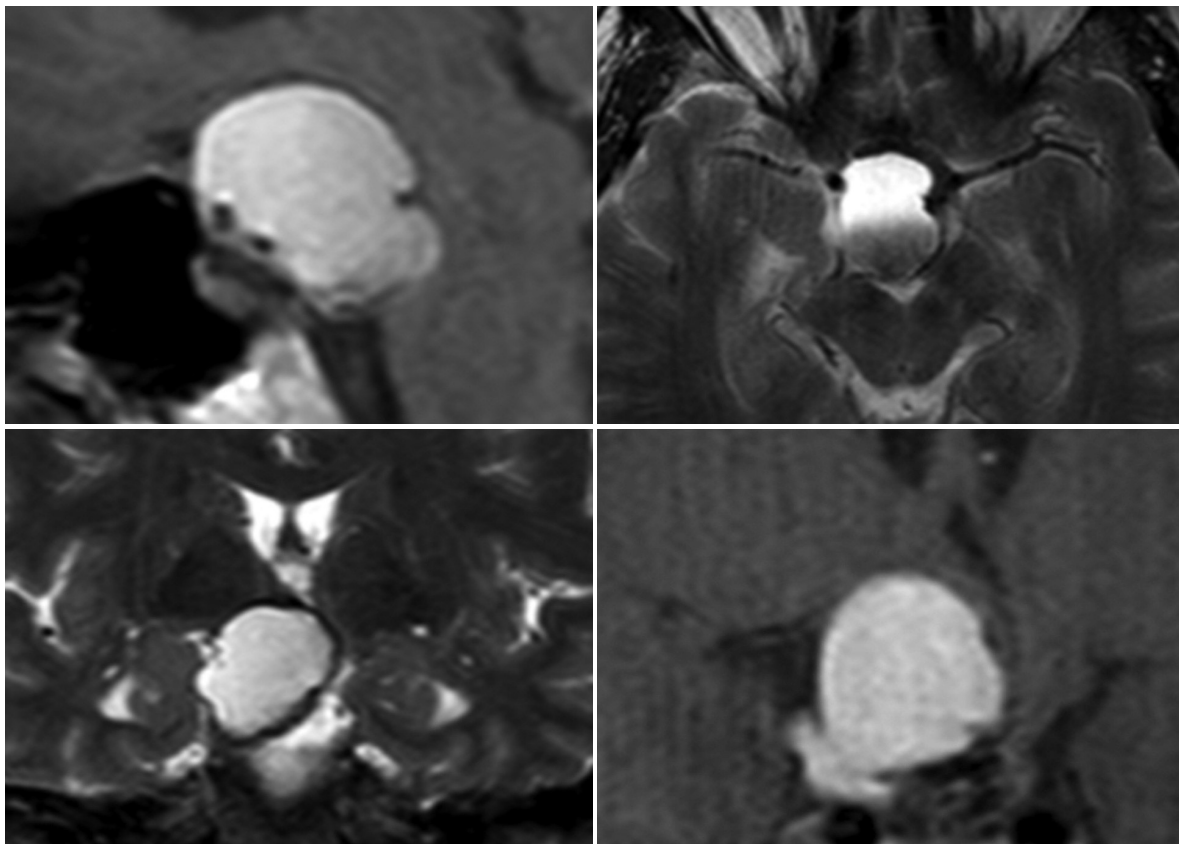
У 3 випадках встановлено невідповідність МР-картини інтраопераційній візуалізації, у 1 із них дані МРТ свідчили про преінфундибулярний характер поширення пухлини, у 2 – про ретроінфундибулярний, але під час хірургічної дисекції пухлини від стебла гіпофіза виявлено трансінфундибулярний характер росту.

Ми вважаємо умовними градації радикальності видалення КФ будь-яким доступом, зокрема тотальним – видалення кістозного і солідного компонентів пухлини із резекцією всіх видимих елементів капсули пухлини. Нам вдалося досягти тотального видалення КФ у 35 (50,7%) пацієнтів, що узгоджується з даними інших авторів [8, 9, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 23] – 16,6–70,0%. Субтотальне видалення досягнуто нами у 22 (32,9%) пацієнтів, що також узгоджується з даними інших дослідників (20,0–33,3%). Парціальне видалення проведено у 9 (13%) пацієнтів, розширена біопсія – у 1 (1,5%), фенестрація кісти – ще в 1 (1,5%). У 1 (1,5%) хворого видалення не вдалося. Найрадикальнішим було видалення інфрадіафрагмальних КФ (4 випадків, 5,8%) та супрадіафрагмальних КФ (Kassam I–III), яке супроводжувалося пересіченням стебла гіпофіза, як точки похідного росту пухлини (19 випадків, 27,5%). МРТ знімки пацієнки з тотальним видаленням КФ представлені на **Рис. 2 і 3**. Анатомічне збереження стебла гіпофіза при тотальному видаленні пухлини виконано в 16 (23,2%) пацієнтів, при субтотальному – у 20 (29,0%). Залежно від консистенції найтотальнішим було видалення солідних КФ (3 пацієнти, 75,0%). Тотального видалення кістозних і кістозно-солідних пухлин досягнуто у 8 (57,1%) і 23 (45,1%) пацієнтів відповідно. На **Рис. 4** представлені інтраопераційні фотографії з ендоскопа при тотальному видаленні пухлини. Субтотальне видалення проведено в

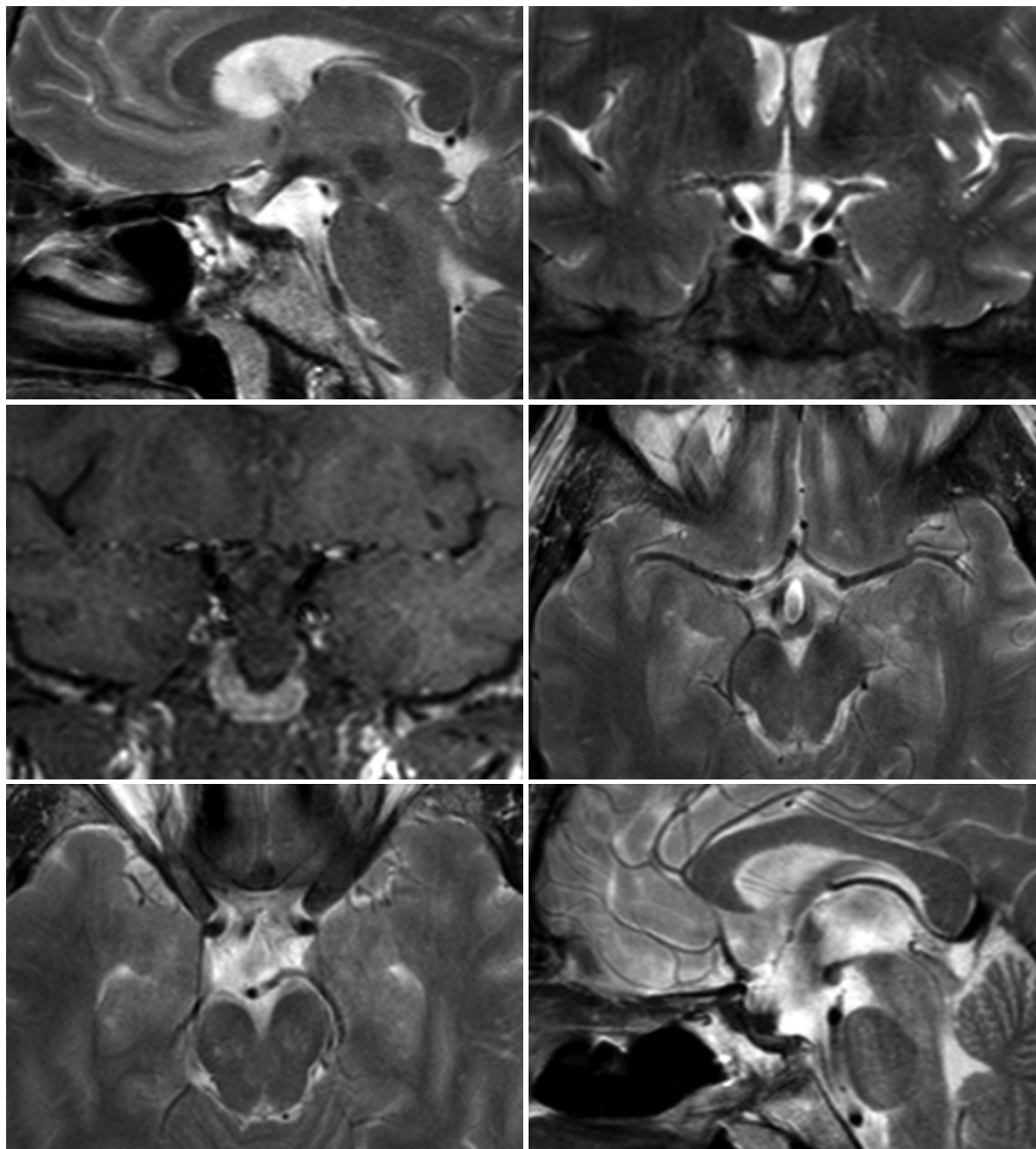
4 (28,6%) хворих із кістозними КФ, у 1 (25%) із солідними і 17 (33,3%) із кістозно-солідними пухлинами. Обмежилися парціальним видаленням у 1 (7,1%) пацієнта з кістозною пухлиною і 10 (19,6%) із кістозно-солідними пухлинами, розширеною біопсією – у 1 (2,0%) хворого з кістозно-солідною КФ. Лише фенестрацію пухлинної кісти виконано в 1 пацієнта з кістозною КФ (**Рис. 5 і Табл. 1**).

Нам вдалося повністю уникнути геморагічних і доступасоційованих ускладнень. Післяопераційна назальна лікворея (ПНЛ) виникла у 9 (13%) пацієнтів, менінгіт – у 10 (14,5%). У 7 із 8 пацієнтів із ПНЛ був менінгіт, 7 хворих із 10 із менінгітом мали ПНЛ. Отримані результати узгоджуються з даними зарубіжних авторів [8, 9, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 23]: частота виникнення ПНЛ – 10,7–32,0%, менінгіту – 5,0–14,2%. До інших ускладнень ми відносимо гостру напружену пневмоцефалію (2 випадки, 2,9%), гіпернатріємію (27 випадків, 39,1%), гіпонатріємію (18 випадків, 26,1%) тяжку дієнцефальну дисфункцію (4 випадки, 5,8%). Водно-електролітні порушення мали різний ступень виразності та лише в 4 випадках призвели до тяжкої дієнцефальної дисфункції. У 3 пацієнтів зареєстровано загальносудомні напади на тлі тяжких водно-електролітних розладів і дієнцефальної дисфункції.

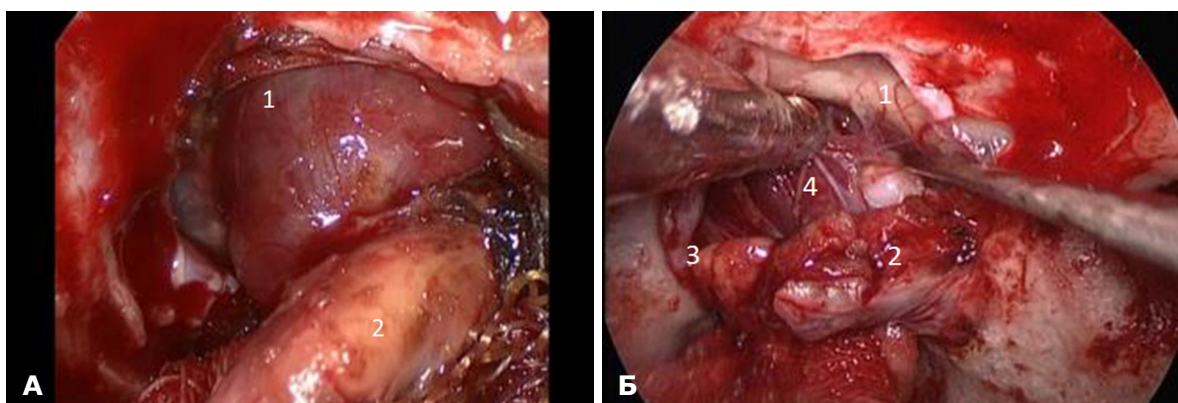
Післяопераційна летальність становила 4,35% (3 випадки): в 1 випадку через менінгіт, у 2 – через тяжку дієнцефальну дисфункцію.

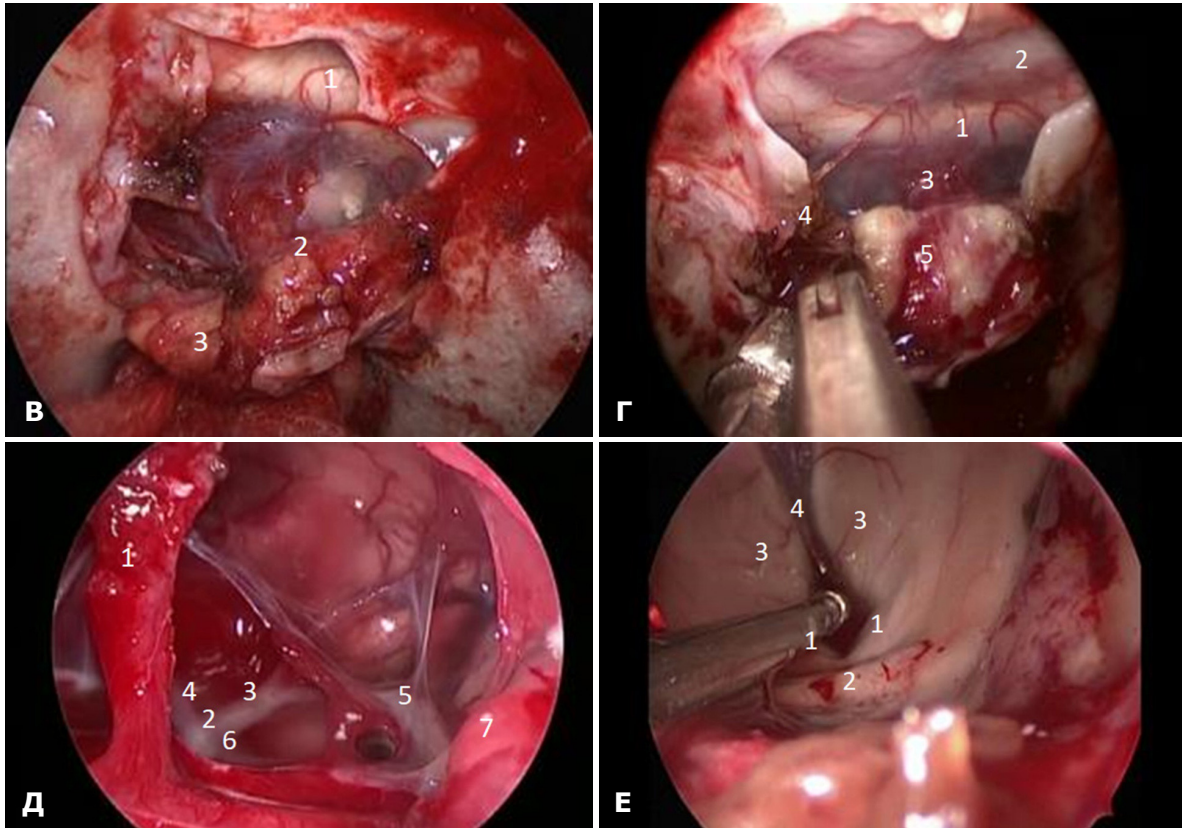


**Рис. 2.** Доопераційна МРТ пацієнтки віком 56 років із транссфундибулярною формою краніофарингіоми (Kassam II)

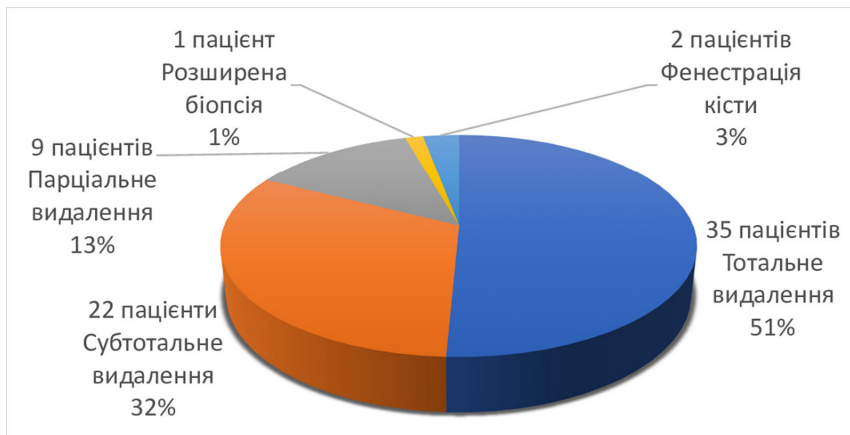


**Рис. 3.** Післяопераційна МРТ пацієнтки віком 56 років із трансінфундибулярною формою краніофарингіоми (Kassam II). Тотальне видалення пухлини





**Рис. 4.** Гемітранспозиція гіпофіза при краніофарингіомі Kassam II у пацієнтки віком 56 років: А – етапи гемітранспозиції гіпофіза (1 – пухлина, 2 – гіпофіз); Б – етапи гемітранспозиції гіпофіза. Арахноїдальна дисекція пухлини від навколишніх структур (1 – перехрест зорових нервів, 2 – зміщений ліворуч гіпофіз, 3 – пересічені зв'язки гіпофіза справа, 4 – стебло гіпофіза); В – завершена гемітранспозиція гіпофіза (1 – перехрест зорових нервів, 2 – стебло гіпофіза, 3 – задній похилий відросток (правий)); Г – задня інтрадуральна правобічна кліноїдектомія (1 – перехрест зорових нервів, 2 – базальні відділи лобових часток, 3 – стебло гіпофіза (збережене), 4 – видалений правий задній похилий відросток, 5 – зміщений ліворуч гіпофіз); Д – вид порожнини видалення пухлини Kassam IIIB. Вид на задню черепну ямку (1 – збережене стебло гіпофіза після видалення пухлини, 2 – біфуркація основної артерії, 3 – ліва задня мозкова артерія, 4 – права задня мозкова артерія, 5 – ліва задня сполучна артерія, 6 – ліва верхня мозочкова артерія, 7 – зміщений ліворуч гіпофіз); Е – порожнина III шлуночка після видалення пухлини Kassam IIIA (1 – соскоподібні тіла, 2 – задня комісура, 3 – таламуси, 4 – tela choroidea)



**Рис. 5.** Розподіл хворих, прооперованих з приводу краніофарингіоми, за об'ємом видаленої пухлини

**Таблиця 1.** Радикальність видалення краніофарингіом порівняно із зарубіжними авторами

Радикальність видалення	M. Guik, A. Chuikov, n=69	A. Kassam et al. (2008) [23], n=16	E. de Divitiis et al. (2007) [27], n=10	A. Dehdashti et al. (2009) [28], n=6	L. Leng et al. (2012) [29], (n=24)	G. Frank et al. (2006) [16], (n=10)	Bin Tang et al. (2018) [26], n=92	L.M. Cavallo et al. (2014) [22], (n=83)	A.C. Stamm et al. (2011) [18], (n=18)	P.L. Kalinin et al. (2013) [15], (n=56)
Тотальне	35 (50,7%)	11 (68,6%)	7 (70,0%)	1 (16,6%)	16 (66,6%)	7 (70,0%)	78 (84,8%)	57 (68,7%)	12 (66,6%)	39 (69,6%)
Субтотальне	22 (31,9%)	5 (31,3%)	2 (20,0%)	5 (83,3%)	8 (33,3%)	1 (10,0%)	12 (13,0%)	21 (25,3%)	5 (27,8%)	17 (30,4%)
Парціальне	12 (17,4%)	0	1 (10,0%)	0	0	2 (20,0%)	2 (2,2%)	5 (6,0%)	1 (5,5%)	0
Усього	69	16	10	6	24	10	92	83	18	56

Післяопераційна летальність складала 3 випадки (4,35%), з них через менінгіт 1 (33,3% від усіх померлих) випадок, через тяжку дієнцезальну дисфункцію 2 (66,6%).

Один пацієнт помер через 9 міс після хірургічного лікування і 6 міс після променевої терапії на тлі наростання дієнцезальної дисфункції.

Випадки ПНЛ завжди оперували повторно. У разі поєднання ПНЛ із менінгітом завжди встановлювали пацієнту люмбальний дренаж на відтік і призначали антибактеріальну терапію згідно з результатами бактеріологічного посіву зразка ліквору та емпірично з урахуванням внутрішньолікарняної флори, типової для нашого стаціонару, в якій переважають грамнегативні штами бактерій. Досягали санації ліквору перед виконанням повторного хірургічного втручання для закриття ПНЛ. Повторні хірургічні втручання завжди проводили з контролем внутрішньочерепного тиску за допомогою люмбального дренажу. Під час операції використовували метод багат шарової пластики автологічними тканинами пацієнта і штучними герметизувальними матеріалами («Тахокомб™»/«Тахосіл™») із додаванням герметизувальних матриць («Bioglue™», «Covidien», «Medtronic Minimally Invasive Therapies Group», США, «Durasil™», «CryoLife», Велика Британія, фібриновий клей на основі крові пацієнта).

Гідроцефалію до операції зареєстрували в 7 хворих. Зовнішній вентрикулярний дренаж встановлено 2 пацієнтам, вентрикуло-перитонеальне шунтування проведено 3. Один із шунтованих пацієнтів додатково потребував зовнішнього вентрикулярного дренирування через виникнення ізольованої моновентрикулярної гідроцефалії (ізольованого бокового шлуночка). Додатково встановлено резервуар Омайя в кістозний компонент пухлини в 1 пацієнта.

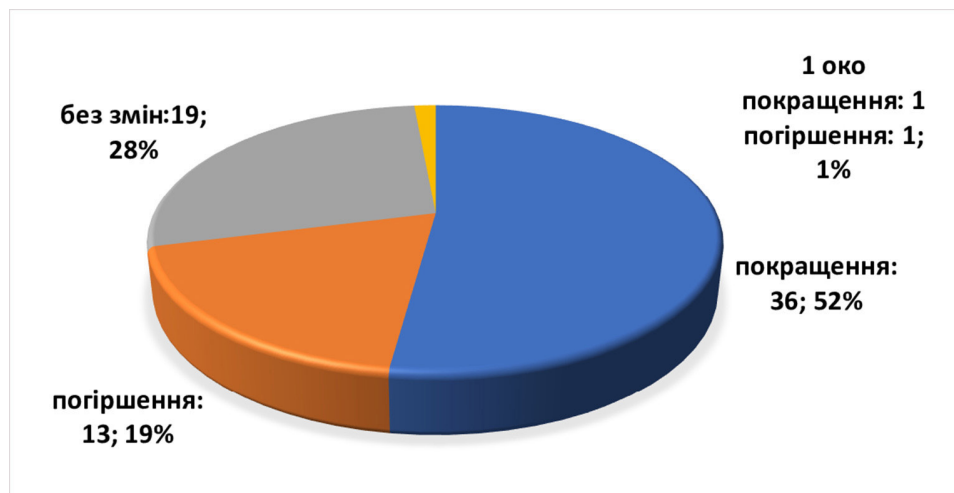
На нашу думку, найважливішим показником якості життя прооперованих пацієнтів є збереження

функції зору. Поліпшення зорової функції зафіксували в 36 пацієнтів (66,7% від усіх пацієнтів із порушенням до операції), відсутність суттєвих змін – у 7 (13%), погіршення зору – у 10 (18,5%), але в 4 пацієнтів погіршення мало транзиторий характер і при подальшому спостереженні функція зору відновилася приблизно до доопераційного рівня. В 1 прооперованого пацієнта зафіксували стійке поліпшення зору на одне око і погіршення на друге (**Рис. 6**). Призначення терапії узгоджували з нейроофтальмологом нашої установи.

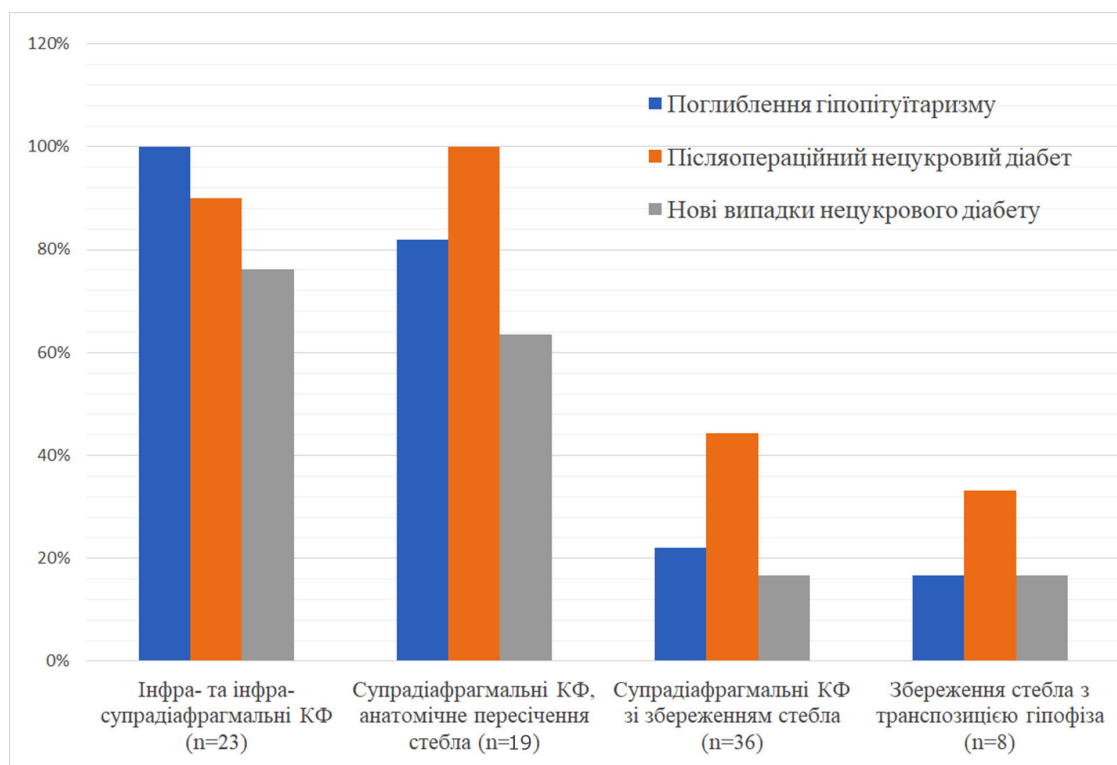
Другим найважливішим показником якості життя прооперованих пацієнтів із КФ вважаємо ендокринну функцію. Як зазначено вище, 40 пацієнтів до операції мали гіпопітуїтаризм різного ступеня тяжкості, 10 із них додатково страждали на нецукровий діабет різного ступеня компенсації. Поглиблення гіпопітуїтаризму зафіксовано в 13 пацієнтів (32,5% від усіх пацієнтів із доопераційним гіпопітуїтаризмом), появу гіпопітуїтаризму – у 18 (26,1% від усіх пацієнтів серії), появу нецукрового діабету в післяопераційний період – у 23 (33,3%), але в 2 пацієнтів відзначили його регрес у катамнезі.

Зареєстровано ендокринологічне погіршення в більшості випадків інфрарадіафрагмальних (3 пацієнти, 75% від усіх інфрарадіафрагмальних КФ) та радикально прооперованих без анатомічного збереження стебла гіпофіза супрарадіафрагмальних КФ (19 (27,5%)). При анатомічному збереженні стебла досягнуто презервації ендокринної функції (32 випадки, 64,0%). Повна транспозиція не призводила до презервації ендокринної функції гіпофіза, а при гемітранспозиції гіпофіза в 2 (33,3%) випадках досягнуто презервації ендокринної функції, що є контраверсійним (**Рис. 7**).

Жодного випадку регресу нецукрового діабету, що мав місце до операції, не спостерігали. Пацієнтів під час перебування в стаціонарі щоденно оглядав ендокринолог нашого відділення.



**Рис. 6.** Розподіл хворих за виразністю післяопераційних зорових порушень



**Рис. 7.** Розподіл хворих за локалізацією краніофарингіоми та виразністю післяопераційних ендокринологічних розладів

### Висновки

Краніофарингіоми являють собою значну проблему в сучасній нейрохірургії. Незважаючи на технічний прогрес їх лікування, хірургія КФ асоціюється з ризиком ускладнень та високими показниками рецидивів.

У міру розвитку ендоскопічної нейрохірургії в останні десятиліття ендоназальний доступ розглядають не як альтернативу хірургічного лікування певних форм КФ, а як метод вибору в більшості випадків з огляду на радикальність видалення та поліпшення якості життя прооперованих пацієнтів.

Ми вважали ендоназальний ендоскопічний підхід, який створює оптимальний хірургічний коридор між діафрагмою ТС і хіазмою, адекватним для декомпресії опто-хіазмального комплексу в усіх випадках, оскільки він дає змогу рано ідентифікувати стебло гіпофіза та зручно провести арахноїдальну дисекцію.

Нам вдалося досягти високої радикальності видалення КФ при застосуванні трансназального ендоскопічного доступу.

Зареєстровано низьку післяопераційну летальність та задовільні показники якості життя прооперованих пацієнтів за рахунок великої частоти поліпшення функції зору та презервації ендокринної функції.

Високі показники виникнення ПНЛ і гнійно-септичних ускладнень узгоджуються з даними інших авторів, але ми сподіваємося на поліпшення цих показників у міру вдосконалення техніки пластики.

Сучасні стандарти лікування потребують створення у закладах охорони здоров'я мультидисциплінарної команди фахівців у складі

нейрохірурга, нейроофтальмолога, ендокринолога, радіолога для індивідуалізації лікувального процесу в пацієнтів із КФ.

### Розкриття інформації

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Етичні норми

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного та національного комітетів з етики і Гельсінської декларації 1964 року та її поправкам або аналогічним етичним стандартам.

#### Інформована згода

Від кожного з пацієнтів отримано інформовану згоду.

#### Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

### Список літератури

- Hoffman HJ. Surgical management of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg.* 1994;21 Suppl 1:44-9. doi: 10.1159/000120861
- Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *Neurosurg Focus.* 1997 Dec 15;3(6):e1. doi: 10.3171/foc.1997.3.6.4
- Lubuulwa J, Lei T. Pathological and Topographical Classification of Craniopharyngiomas: A Literature Review. *J Neurol Surg Rep.* 2016 Jul;77(3):e121-7. doi: 10.1055/s-0036-1588060
- Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Nov 7;5(1):75. doi: 10.1038/s41572-019-0125-9

5. König A, Lüdecke DK, Herrmann HD. Transnasal surgery in the treatment of craniopharyngiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;83(1-2):1-7. doi: 10.1007/BF01420500
6. Laws ER Jr. Transsphenoidal microsurgery in the management of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1980 May;52(5):661-6. doi: 10.3171/jns.1980.52.5.0661
7. Weiss MH. Transnasal transsphenoidal approach. In: Apuzzo MLJ, editor. *Surgery of the Third Ventricle*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1987. P. 476-94.
8. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg*. 1997 Jul;87(1):44-51. doi: 10.3171/jns.1997.87.1.0044
9. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2002 Aug;97(2):293-8. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0293
10. Chakrabarti I, Amar AP, Couldwell W, Weiss MH. Long-term neurological, visual, and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 2005 Apr;102(4):650-7. doi: 10.3171/jns.2005.102.4.0650
11. Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery*. 2004 Sep;55(3):539-47; discussion 547-50. doi: 10.1227/01.neu.0000134287.19377.a2
12. Dusick JR, Esposito F, Kelly DF, Cohan P, DeSalles A, Becker DP, Martin NA. The extended direct endonasal transsphenoidal approach for nonadenomatous suprasellar tumors. *J Neurosurg*. 2005 May;102(5):832-41. doi: 10.3171/jns.2005.102.5.0832
13. Maira G, Anile C, Albanese A, Cabezas D, Pardi F, Vignati A. The role of transsphenoidal surgery in the treatment of craniopharyngiomas. *J Neurosurg*. 2004 Mar;100(3):445-51. doi: 10.3171/jns.2004.100.3.0445
14. Kouri JG, Chen MY, Watson JC, Oldfield EH. Resection of suprasellar tumors by using a modified transsphenoidal approach. Report of four cases. *J Neurosurg*. 2000 Jun;92(6):1028-35. doi: 10.3171/jns.2000.92.6.1028
15. Kalinin PL, Fomichev DV, Kutin MA, Kadashev BA, Astaf'eva LI, Kurnosov AB, Popugaev KA, Fomochkina LA, Tropinskaia OF. Endoscopic endonasal anterior extended transsphenoidal approach in craniopharyngioma surgery. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2013;77(3):13-20; discussion 20. English, Russian
16. Frank G, Pasquini E, Doglietto F, Mazzatenta D, Sciarretta V, Farneti G, Calbucci F. The endoscopic extended transsphenoidal approach for craniopharyngiomas. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1 Suppl 1):ONS75-83; discussion ONS75-83. doi: 10.1227/01.NEU.0000219897.98238.A3
17. Fomichev D, Kalinin P, Kutin M, Sharipov O. Extended Transsphenoidal Endoscopic Endonasal Surgery of Suprasellar Craniopharyngiomas. *World Neurosurg*. 2016 Oct;94:181-187. doi: 10.1016/j.wneu.2016.06.124
18. Stamm AC, Vellutini E, Balsalobre L. Craniopharyngioma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011 Aug;44(4):937-52, viii. doi: 10.1016/j.otc.2011.06.015
19. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg*. 1999 Feb;90(2):237-50. doi: 10.3171/jns.1999.90.2.0237
20. Zoli M, Guaraldi F, Zenesini C, Acciarri N, Sollini G, Asiola S, Faustini-Fustini M, Agati R, Cirillo L, Tonon C, Lodi R, Pasquini E, Mazzatenta D. Role of endoscopic endonasal approach for craniopharyngiomas extending into the third ventricle in adults. *Brain Spine*. 2022 Jun 30;2:100910. doi: 10.1016/j.bas.2022.100910
21. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R, Däubler B, Dörr HG. Transsphenoidal microsurgery for craniopharyngioma. *Surg Neurol*. 1992 Mar;37(3):189-96. doi: 10.1016/0090-3019(92)90229-g
22. Cavallo LM, Frank G, Cappabianca P, Solari D, Mazzatenta D, Villa A, Zoli M, D'Enza AI, Esposito F, Pasquini E. The endoscopic endonasal approach for the management of craniopharyngiomas: a series of 103 patients. *J Neurosurg*. 2014 Jul;121(1):100-13. doi: 10.3171/2014.3.JNS131521
23. Gardner PA, Kassam AB, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Grahovac S, Stefko S. Outcomes following endoscopic, expanded endonasal resection of suprasellar craniopharyngiomas: a case series. *J Neurosurg*. 2008 Jul;109(1):6-16. doi: 10.3171/JNS/2008/109/7/0006
24. Honegger J, Tatagiba M. Craniopharyngioma surgery. *Pituitary*. 2008;11(4):361-73. doi: 10.1007/s11102-008-0137-z
25. Almeida JP, Workewych A, Takami H, Velasquez C, Oswari S, Asha M, Bernardo A, Gentili F. *Surgical Anatomy Applied to the Resection of Craniopharyngiomas: Anatomic Compartments and Surgical Classifications*. *World Neurosurg*. 2020 Oct;142:611-625. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.171
26. Tang B, Xie SH, Xiao LM, Huang GL, Wang ZG, Yang L, Yang XY, Xu S, Chen YY, Ji YQ, Zeng EM, Hong T. A novel endoscopic classification for craniopharyngioma based on its origin. *Sci Rep*. 2018 Jul 5;8(1):10215. doi: 10.1038/s41598-018-28282-4
27. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de Divitiis O, Messina A. Extended endoscopic transsphenoidal approach for extrasellar craniopharyngiomas. *Neurosurgery*. 2007 Nov;61(5 Suppl 2):219-27; discussion 228. doi: 10.1227/01.neu.0000303220.55393.73
28. Dehdashti AR, Ganna A, Witterick I, Gentili F. Expanded endoscopic endonasal approach for anterior cranial base and suprasellar lesions: indications and limitations. *Neurosurgery*. 2009 Apr;64(4):677-87; discussion 687-9. doi: 10.1227/01.NEU.0000339121.20101.85
29. Leng LZ, Greenfield JP, Souweidane MM, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic, endonasal resection of craniopharyngiomas: analysis of outcome including extent of resection, cerebrospinal fluid leak, return to preoperative productivity, and body mass index. *Neurosurgery*. 2012 Jan;70(1):110-23; discussion 123-4. doi: 10.1227/NEU.0b013e31822e8ffc
30. Liu F, Bao Y, Qiu BH, Mao J, Mei F, Liao XX, Huang HR, Qi ST. Incidence and Possible Predictors of Sodium Disturbance After Craniopharyngioma Resection Based on QST Classification. *World Neurosurg*. 2021 Aug;152:e11-e22. doi: 10.1016/j.wneu.2021.04.001