

Ukrainian Neurosurgical Journal

Том 30, №4, 2024

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)
Журнал включено до наукометричної бази Scopus.

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 05.12.2024
Формат 60×84¹/₈. Папір офсетний №1
Замовлення № 24-40

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

Армонда Рокко А. • Вашингтон, Сполучені Штати
Арраез Мігель А. • Малага, Іспанія
Владка Алекс Б. • Даллас, Сполучені Штати
Вукіч Мирослав • Загреб, Хорватія
Гаврилюк Грегори В. Дж. • Клівленд, Сполучені Штати
Газіоглу Нурпері • Істанбул, Туреччина
Гук Андрій Петрович • Київ, Україна
Ендрюс Рассел Дж. • Лос Гатос, Сполучені Штати
Зельман Володимир • Лос-Анджелес, Сполучені Штати
Калангу Казаді • Хараре, Зімбабве
Карієв Гайрат Маратович • Ташкент, Узбекистан
Като Йоко • Тойоакі, Японія
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
Шлобін Натан А. • Нью-Йорк, Сполучені Штати
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
№ 17 від 22.11.2024)

Перша сторінка обкладинки

Рисунок до статті З.К. Меліков, В.В. Медведєв "Динаміка
функціонального індексу сідничного нерва щура після його
перетину та після відновлення шляхом епіневральної нейрографії:
власні результати й аналіз літературних даних", стор. 30-42

Зміст

Оглядова стаття

Kirolos Eskandar

Crossroads of Neurology and Virology: The Neurological Manifestations of COVID-19..... 3-10

С.П. Луговський, Т.Ю. Квітницька-Рижова

Вікові аспекти гліом: сучасні уявлення. Огляд літератури 11-22

Оригінальна стаття

Ю.О. Солодовнікова, А.С. Сон

Вплив кількості аневризм на перебіг гострого періоду субарахноїдального крововиливу в пацієнтів із множинними мозковими аневризмами 23-29

З.К. Меліков, В.В. Медведєв

Динаміка функціонального індексу сідничного нерва щура після його перетину та після відновлення шляхом епіневральної нейрорафії: власні результати й аналіз літературних даних 30-42

К.С. Єгорова, В.В. Мусулевська, М.О. Гук, О.Є. Скобська

Оцінка морфометричних параметрів зорового нерва та хіазми при новоутвореннях хіазмально-селярної ділянки за допомогою МРТ високої роздільної здатності..... 43-50

М.С. Кваша, А.В. Спірідонов

Хірургічне лікування менінгіом ділянки верхньої стрілової пазухи..... 51-56

Artem V. Rozumenko, Mykola V. Yehorov, Vasyl V. Shust, Dmytro M. Tsiurupa, Anton M. Dubrovka, Petro M. Onishchenko, Volodymyr O. Fedirko

Minimizing skull defects in retrosigmoid approach: precision mapping of the sigmoid sinus with mastoid emissary vein canal 57-63

Спостереження з практики

Ozan Baskurt, Hidayet Ş. Çine, Ece Uysal, Tufan Hicdonmez

A multiple suture craniosynostosis with fusion of sagittal, metopic, and bilateral coronal sutures: Case report 64-67

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):3-10
doi: 10.25305/unj.310374

Crossroads of Neurology and Virology: The Neurological Manifestations of COVID-19

Kirolos Eskandar

Diakonie Klinik Mosbach, Mosbach,
Germany

Received: 22 August 2024
Accepted: 04 October 2024

Address for correspondence:
Kirolos Eskandar, Neckarburkener
Str. 6, 74821 Mosbach, Germany,
e-mail: kiroloss.eskandar@gmail.com

Introduction: The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, has led to an unprecedented global health crisis. While primarily recognized for its respiratory implications, the virus has shown a significant affinity for the nervous system, resulting in a wide spectrum of neurological manifestations. This literature review explores the intersection of neurology and virology, focusing on the acute and long-term neurological effects of COVID-19.

Methods: A comprehensive review of current literature was conducted using databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. Relevant studies were selected based on their focus on the pathophysiology, clinical presentations, and long-term neurological outcomes of COVID-19. Special attention was given to peer-reviewed articles, meta-analyses, and clinical case reports published between 2019 and 2024.

Results: The review identifies multiple mechanisms by which SARS-CoV-2 invades the nervous system, including direct viral entry and systemic inflammation. Acute neurological manifestations include encephalitis, stroke, and Guillain-Barré syndrome, while long-term sequelae encompass cognitive impairment, neurodegeneration, and psychiatric disorders. The findings underscore the complexity of COVID-19's impact on the nervous system, with both immediate and enduring effects.

Conclusion: Neuro-COVID represents a significant and evolving challenge in the context of the pandemic. Understanding the neurological implications of COVID-19 is crucial for improving patient outcomes and guiding future research. This review underscores the need for heightened clinical awareness and a multidisciplinary approach to effectively address the complex neuro-COVID spectrum.

Key words: *Neuro-COVID; SARS-CoV-2; Neurological manifestations; Long COVID; Neuroinvasion*

Introduction

The COVID-19 pandemic, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2, has profoundly affected global health, leading to millions of deaths and overwhelming healthcare systems worldwide. While the respiratory symptoms of COVID-19 were initially the primary concern, it soon became apparent that the virus could affect multiple organ systems, including the nervous system. This recognition has spurred an intense focus on understanding the neurological manifestations associated with COVID-19 [1].

The global impact of COVID-19 has been unprecedented. As of 2024, the virus has led to over 770 million confirmed cases and nearly 7 million deaths worldwide. The rapid spread of SARS-CoV-2, combined with its potential for severe complications, especially in vulnerable populations, has created a significant public health challenge [2]. This global crisis has prompted extensive research into various aspects of the disease, including its neurological implications.

Viral infections have long been known to affect the nervous system. Neurotropic viruses, such as herpes

simplex virus and West Nile virus, can directly invade the central nervous system (CNS), leading to conditions like encephalitis and meningitis. Other viruses can cause neurological damage indirectly through immune-mediated mechanisms or by causing systemic conditions that affect the brain, such as hypoxia or coagulopathies. SARS-CoV-2 appears to have a multifaceted impact on the nervous system, potentially through direct viral invasion, immune responses, and vascular involvement, leading to a range of neurological symptoms [3].

The rationale behind studying the neurological manifestations of COVID-19 lies in the broad spectrum of neurological symptoms reported in patients, ranging from mild headaches and anosmia to severe conditions like stroke, encephalitis, and Guillain-Barré syndrome [3]. Understanding these manifestations is crucial for improving clinical management and outcomes for patients with COVID-19. Early recognition of neurological symptoms can lead to timely interventions that may reduce morbidity and mortality associated with the disease. Furthermore, studying the mechanisms by which SARS-CoV-2 affects the nervous system could



provide insights into the broader field of neurovirology, potentially leading to advances in the treatment of other viral infections that impact the nervous system [2].

Methodology:

This literature review was conducted using a systematic approach in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guidelines to ensure a comprehensive and unbiased selection of relevant studies related to the neurological manifestations of COVID-19.

Search Strategy:

A thorough literature search was performed across several reputable databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. The search was conducted over a period from [start date] to [end date], covering all relevant studies published during this timeframe. The search strategy incorporated a combination of specific keywords and Medical Subject Headings (MeSH) terms, including "Neuro-COVID", "SARS-CoV-2", "Neurological manifestations", "Long COVID" and "Neuroinvasion." Boolean operators (AND, OR) were used to refine the search results and ensure that a wide range of pertinent literature was captured.

Inclusion and Exclusion Criteria:

To be included in this review, studies had to meet the following criteria:

- Language: Only studies published in English were considered to avoid language bias.
- Population: Studies focusing specifically on patients diagnosed with COVID-19.
- Focus: Articles that reported on neurological manifestations related to COVID-19.
- Study Design: All types of peer-reviewed studies were included, such as case reports, cohort studies, cross-sectional studies, and reviews. Non-peer-reviewed articles, editorials, and commentaries were excluded.

Study Selection and Screening Process:

Initially, 168 articles were retrieved from the databases. After the removal of duplicate records, 120 unique articles remained. These articles were subjected to a multi-stage screening process:

1. Title and Abstract Screening: The titles and abstracts of the remaining articles were screened independently by two reviewers to assess their relevance to the topic. Articles that did not meet the inclusion criteria were excluded at this stage.

2. Full-text Screening: The full texts of the remaining 70 articles were then reviewed in detail to confirm their eligibility based on the predefined inclusion criteria. This process resulted in the exclusion of 30 additional studies that did not adequately focus on the neurological aspects of COVID-19.

Ultimately, 40 studies were included in this review after the rigorous screening process. Any discrepancies between the reviewers during the screening process were resolved through discussion or consultation with a third reviewer.

Data Extraction and Synthesis:

Data were extracted from the included studies using a standardized data extraction form. The extracted data included study characteristics (author, year, study design, sample size), patient demographics, types of neurological manifestations, and key findings related to the mechanisms and outcomes of these neurological conditions. The extracted data were then synthesized to provide a comprehensive overview of the neurological manifestations associated with COVID-19.

Quality Assessment:

The quality of the included studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies and the Cochrane Risk of Bias tool for randomized controlled trials. This assessment ensured that the findings presented in this review were based on high-quality evidence.

To provide a clear overview of the study selection process, a PRISMA flow diagram (**Fig. 1**) is included, illustrating the number of records identified, screened, and included in the review, along with reasons for exclusion at each stage.

Results:

The systematic review of the literature identified 40 studies that met the inclusion criteria and were analyzed for the neurological manifestations of COVID-19. The findings reveal a broad spectrum of both acute and long-term neurological complications associated with SARS-CoV-2 infection.

Acute Neurological Manifestations:

- Central Nervous System (CNS): Encephalitis, meningitis, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), and ischemic stroke were frequently reported. Patients presented with symptoms ranging from mild confusion and headaches to severe cases involving coma and large-vessel strokes. Stroke, particularly in younger patients, emerged as a critical concern, with hypercoagulable states induced by the virus as a contributing factor.

- Peripheral Nervous System (PNS): Guillain-Barré Syndrome (GBS) and its variants were commonly observed, presenting as ascending paralysis. Additionally, anosmia (loss of smell) and ageusia (loss of taste) were among the most prevalent early symptoms, often linked to the virus's impact on the olfactory nerve.

Long-term Neurological Sequelae:

- Cognitive and Psychiatric Disorders: Cognitive impairments, often termed "brain fog," along with headaches, fatigue, and dizziness, were recurrent in patients experiencing "Long COVID." These symptoms were compounded by mental health issues such as anxiety, depression, and PTSD.

- Neurodegenerative Concerns: There is growing evidence suggesting that SARS-CoV-2 may accelerate or contribute to the onset of neurodegenerative diseases like Parkinson's and Alzheimer's. Persistent neuroinflammation and immune dysregulation are hypothesized as underlying mechanisms.

This article contains some figures that are displayed in color online but in black and white in the print edition

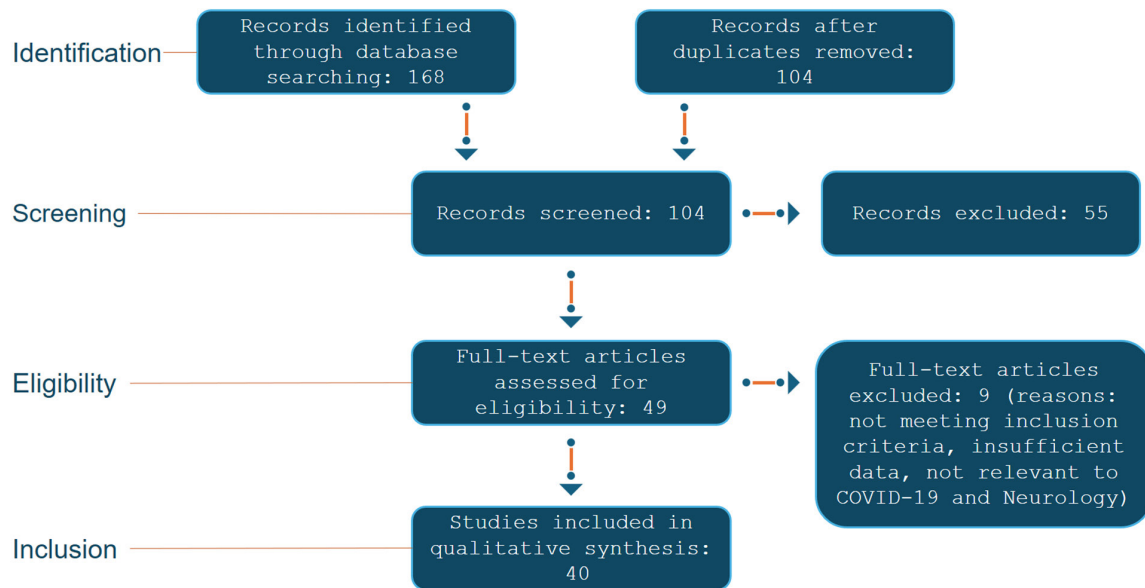


Fig. 1. Illustrates the PRISMA flow diagram

Pediatric Considerations: Conditions like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) have shown severe neurological complications, including encephalopathy and cerebrovascular events. Long-term cognitive and developmental outcomes in children who suffered from severe COVID-19 or MIS-C are still under investigation but are a significant concern.

Immunological and Molecular Insights:

The review highlighted the critical role of the immune system in the neurological impact of COVID-19, particularly the cytokine storm and its effects on the blood-brain barrier (BBB). Autoimmune responses, potentially triggered by molecular mimicry, were linked to conditions like GBS and other neuropathies, raising concerns about long-term neurodegenerative risks.

Diagnostic Challenges:

The review underscored the complexity of diagnosing COVID-19-related neurological symptoms, with neuroimaging and biomarkers like neurofilament light chain (NFL) and S100B playing crucial roles. However, the specificity of these diagnostic tools remains an area for further research.

Therapeutic Approaches:

Management strategies for these neurological manifestations have evolved, with corticosteroids like dexamethasone proving effective in reducing severe outcomes. Long-term management, particularly for "Long COVID," includes cognitive rehabilitation and neuropsychiatric support, with ongoing research into neuroprotective therapies.

Discussion:

Pathophysiology of SARS-CoV-2

The pathophysiology of SARS-CoV-2's interaction with the central nervous system (CNS) is a multifaceted process, involving both direct and indirect mechanisms of neuroinvasion. One key aspect is the virus's ability

to enter the CNS, a process known as neuroinvasion. This can occur through several potential routes: direct viral entry, systemic inflammatory responses, or a combination of both.

SARS-CoV-2, like other coronaviruses, has a known neurotropic potential, which means it can infect nerve tissues. The mechanisms of neuroinvasion primarily involve two pathways: direct viral entry into the brain and the systemic inflammatory response triggered by the virus. Direct viral entry can occur through the hematogenous route, where the virus in the bloodstream crosses the blood-brain barrier (BBB) and enters the CNS. Alternatively, the virus can spread through retrograde neuronal transport, utilizing nerves like the olfactory nerve as a conduit to the brain [4].

The hematogenous spread is a critical route for neuroinvasion. After the initial infection in the respiratory system, the virus can enter the bloodstream, potentially disrupting the BBB, a protective barrier that normally restricts the entry of pathogens into the brain. SARS-CoV-2 can bind to ACE2 receptors on the endothelial cells of the BBB, leading to increased permeability and allowing the virus to penetrate the CNS. This disruption of the BBB can also result in inflammation and edema, further facilitating viral entry [5].

Another significant pathway is the olfactory route. The olfactory nerve, which extends from the nasal cavity to the brain, provides a direct route for viral entry. SARS-CoV-2 can infect the olfactory epithelial cells, which express the ACE2 receptors, and travel along the olfactory nerve into the CNS. This route of entry is particularly associated with the neurological symptom of anosmia, or loss of smell, which has been widely reported in COVID-19 patients [5, 6].

The role of the BBB in SARS-CoV-2 neuroinvasion is complex. The BBB is composed of tightly joined endothelial cells that prevent most pathogens from entering the brain. However, SARS-CoV-2 can increase the permeability of the BBB through various mechanisms, including the release of pro-inflammatory cytokines

during the systemic inflammatory response known as the cytokine storm. This increased permeability allows not only the virus but also immune cells and inflammatory mediators to enter the CNS, potentially leading to neuroinflammation and neurological damage [7].

Acute Neurological Manifestations

The neurological manifestations of COVID-19 encompass a range of acute conditions involving both the central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS). Among CNS manifestations, encephalitis and meningitis are prominent, often presenting with symptoms like confusion, altered mental status, and in severe cases, coma. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) has also been reported, characterized by an inflammatory attack on the brain and spinal cord, likely driven by the immune response to SARS-CoV-2 [8]. Stroke, particularly ischemic stroke, is another significant concern, with COVID-19 patients at increased risk due to hypercoagulable states induced by the virus. Reports from China and the United States have documented large-vessel strokes in younger patients, raising concerns about the broader impact of COVID-19 on cerebrovascular health [8, 9]. Seizures and status epilepticus, though less common, have been noted, particularly in severe COVID-19 cases, suggesting that SARS-CoV-2 can provoke severe neurological sequelae [10].

In the peripheral nervous system, Guillain-Barré Syndrome (GBS) and its variants, such as Miller Fisher syndrome, have been increasingly associated with COVID-19. GBS typically presents as an ascending paralysis and is thought to result from a post-infectious dysregulation of the immune system, potentially triggered by molecular mimicry between the virus and peripheral nerve components. The clinical spectrum includes acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) and acute motor-sensory axonal neuropathy (AMSAN), with some COVID-19 patients requiring intensive care due to respiratory failure [11, 12]. Additionally, COVID-19 has been linked to various forms of neuropathy and myopathy, with patients often experiencing muscle pain and weakness, likely due to direct viral invasion of muscle tissue or secondary to systemic inflammation [11]. Anosmia and ageusia, or the loss of smell and taste, are among the most common early symptoms, thought to result from viral invasion of the olfactory nerve or the supportive cells in the nasal epithelium, underscoring the virus's ability to affect the nervous system even in mild cases [13].

Long-term Neurological Sequelae

The long-term neurological sequelae of COVID-19, often referred to as "Long COVID," have emerged as a significant concern in the aftermath of the pandemic. These sequelae, collectively termed Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC), encompass a range of persistent neurological symptoms that extend beyond the acute phase of the infection. Among the most commonly reported symptoms are cognitive impairments, often referred to as "brain fog," headaches, fatigue, and dizziness [14]. Cognitive impairments can manifest as difficulties in concentration, memory, and executive function, significantly impacting daily activities and quality of life. These symptoms are believed to arise from persistent neuroinflammation and dysregulation

of the immune system, as well as potential direct viral damage to the central nervous system [15].

In addition to these cognitive and sensory disturbances, Long COVID has been associated with a significant burden of mental health issues. Anxiety, depression, and post-traumatic stress disorder (PTSD) have been widely reported among survivors, exacerbating the already complex neurological landscape of Long COVID [16]. The interplay between ongoing neurological symptoms and psychological distress creates a challenging environment for both patients and healthcare providers, necessitating a multidisciplinary approach to management.

Emerging evidence also suggests that COVID-19 may accelerate or precipitate neurodegenerative processes. There is growing concern about the potential links between COVID-19 and the development of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. The mechanisms underlying these associations are thought to involve chronic neuroinflammation and persistent immune activation, which could potentially contribute to the pathophysiology of these conditions [17]. Moreover, the virus's impact on the blood-brain barrier and its potential to trigger neuroinflammatory cascades may further contribute to the risk of neurodegeneration [18].

The chronic neuroinflammatory responses triggered by COVID-19 may not only be confined to acute illness but could have lasting effects on brain health, underscoring the importance of ongoing research in this area [19]. These findings highlight the need for long-term monitoring of individuals who have recovered from COVID-19, particularly those who experience persistent neurological symptoms, to better understand the potential for long-term neurodegenerative consequences.

Immunological and Molecular Insights

The immunological and molecular mechanisms underlying the neurological complications of COVID-19 are multifaceted and complex. One of the most significant contributors to these complications is the "cytokine storm," a hyperinflammatory response triggered by the immune system's overreaction to SARS-CoV-2. This storm involves the excessive release of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β , and TNF- α , which can have detrimental effects on the central nervous system (CNS). The blood-brain barrier (BBB) can become compromised during this process, allowing these cytokines and other immune cells to infiltrate the CNS, leading to inflammation, neuronal damage, and a variety of neurological symptoms [20, 21].

Autoimmunity also plays a crucial role in the neurological manifestations of COVID-19. SARS-CoV-2 has been shown to induce autoimmune responses, wherein the immune system mistakenly attacks the body's own tissues, including neural tissues. This can result from molecular mimicry, where viral antigens resemble human proteins, leading to cross-reactivity. For instance, certain SARS-CoV-2 proteins have been found to share similarities with neural antigens, potentially triggering autoimmune conditions such as Guillain-Barré Syndrome (GBS) and other neuropathies [12, 22].

Molecular mimicry and cross-reactivity are particularly concerning because they suggest a mechanism by which COVID-19 could precipitate or

exacerbate chronic neurological conditions. The immune response to SARS-CoV-2 might not only cause acute neurological symptoms but could also set the stage for long-term neurodegenerative diseases. The persistent immune activation and chronic inflammation observed in some COVID-19 patients could potentially contribute to the development or progression of conditions like Parkinson's disease and Alzheimer's disease [23, 24].

Pediatric Neurological Manifestations

The pediatric population has demonstrated a unique spectrum of neurological manifestations related to COVID-19, notably through conditions such as Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS). MIS-C, a hyperinflammatory condition often triggered by SARS-CoV-2 infection, presents with a range of neurological complications including severe encephalopathy, cerebrovascular events, and acute demyelinating syndromes. These manifestations are frequently associated with systemic inflammation and may involve direct viral invasion or autoimmune mechanisms [25, 26].

PANS, which can occur after COVID-19, has been linked to neuropsychiatric symptoms like sudden onset of obsessive-compulsive disorder, tics, and other severe behavioral changes. The pathophysiology is thought to involve immune dysregulation and molecular mimicry, where the immune response against the virus cross-reacts with neural tissues, leading to neuroinflammation [26].

Moreover, there is growing concern about the long-term cognitive and developmental outcomes in children who have experienced severe COVID-19 or MIS-C. Emerging evidence suggests that these children may face persistent challenges, including cognitive deficits, memory issues, and difficulties in executive functioning, potentially due to ongoing neuroinflammation or direct neuronal injury. These long-term effects are still being studied, but they highlight the need for continued monitoring and early intervention strategies [27, 28].

Diagnostic Challenges and Biomarkers

The neurological manifestations of COVID-19 present complex diagnostic challenges, necessitating a multifaceted approach involving advanced neuroimaging techniques and biomarkers to differentiate these symptoms from other neurological disorders. Neuroimaging, including MRI, CT, and PET scans, plays a critical role in identifying the structural and functional alterations in the brain associated with COVID-19. MRI has been particularly useful in detecting white matter hyperintensities, microhemorrhages, and cortical abnormalities, which are indicative of the neuroinflammatory processes triggered by SARS-CoV-2 infection. PET scans, although less frequently utilized, have shown changes in glucose metabolism, especially in the frontal and temporal lobes, correlating with cognitive deficits like "brain fog" commonly reported in long COVID cases [28].

Cerebrospinal fluid (CSF) analysis offers another diagnostic avenue, providing insights into the immune response and neuronal injury associated with COVID-19. Elevated levels of neurofilament light chain (NfL) in the CSF have been correlated with neuronal damage, and this marker has been proposed as a potential biomarker

for assessing the severity of neurological involvement in COVID-19. Additionally, the presence of oligoclonal bands (OCBs) in the CSF has been linked to intrathecal antibody synthesis, suggesting an ongoing immune response within the central nervous system [29].

Differential diagnosis remains a critical challenge, as many of the neurological symptoms of COVID-19 overlap with other conditions, such as autoimmune encephalitis, stroke, and neurodegenerative diseases. Biomarkers like NfL and S100B, combined with neuroimaging findings, are essential for distinguishing COVID-19-related neurological damage from other etiologies [30]. However, the specificity and sensitivity of these biomarkers are still under investigation, and further research is needed to refine their diagnostic utility [31].

Therapeutic Approaches and Management

The therapeutic management of neurological complications associated with COVID-19 encompasses a broad range of strategies tailored to address both acute and long-term effects. The complexity of these neurological manifestations requires a multidisciplinary approach that combines pharmacological interventions, rehabilitation programs, and ongoing research into neuroprotective and anti-inflammatory therapies.

In the acute phase of COVID-19, early recognition and treatment of neurological complications are critical. Corticosteroids, particularly dexamethasone, have demonstrated significant efficacy in reducing inflammation and preventing severe neurological outcomes such as stroke, encephalitis, and seizures. Dexamethasone works by dampening the hyperinflammatory response associated with severe COVID-19, which is a key contributor to the development of neurological complications. Additionally, antiviral agents like remdesivir, when used in conjunction with corticosteroids, have been shown to synergistically reduce the frequency and severity of neurological manifestations, thereby improving overall patient outcomes [32].

As the pandemic has progressed, the focus has increasingly shifted towards managing the long-term neurological sequelae of COVID-19, commonly referred to as "long COVID" or post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). These long-term symptoms include cognitive impairments such as "brain fog," chronic headaches, fatigue, and neuropsychiatric disorders like anxiety, depression, and post-traumatic stress disorder (PTSD). Cognitive rehabilitation, which includes strategies to enhance memory, attention, and executive function, has become a cornerstone of management for these patients. Furthermore, neuropsychiatric rehabilitation, including psychotherapy and pharmacotherapy, is crucial for addressing the mental health challenges associated with long COVID [33].

Research into neuroprotective agents is ongoing, with a focus on their potential to prevent or mitigate long-term neurodegenerative processes that may be initiated by COVID-19. Agents such as N-acetylcysteine (NAC) and melatonin are being investigated for their antioxidant properties and their ability to reduce oxidative stress and inflammation in the brain. These agents could play a role in protecting neuronal integrity and preventing the progression of neurodegenerative diseases in patients with a history of COVID-19 [34].

Given the central role of inflammation in COVID-19-related neurological damage, anti-inflammatory therapies are a key area of interest. Beyond corticosteroids, other anti-inflammatory agents, including interleukin-6 (IL-6) inhibitors (e.g., tocilizumab) and Janus kinase (JAK) inhibitors, are being explored for their potential to modulate the immune response and reduce neuroinflammation. These therapies aim to target the chronic inflammatory state that persists in some patients post-COVID-19, which is thought to contribute to the development of long-term neurological complications [35].

Rehabilitation plays an essential role in the recovery of patients with neurological complications from COVID-19. Multidisciplinary rehabilitation programs that incorporate physical therapy, occupational therapy, speech therapy, and neuropsychological support are vital for helping patients regain function and improve their quality of life. Telemedicine has also emerged as a valuable tool in delivering rehabilitation services to patients with long COVID, providing access to care while minimizing the risk of infection [36].

Future Directions and Research Gaps

The neurological impact of COVID-19 has revealed several critical gaps in our understanding, necessitating focused future research. A primary area of concern is the lack of comprehensive longitudinal studies that can track the neurological effects of COVID-19 over time. These studies are essential to discern the long-term consequences, particularly the risk of developing chronic neurodegenerative conditions like Alzheimer's or Parkinson's disease. Current evidence suggests that SARS-CoV-2 may accelerate neurodegenerative processes, but definitive conclusions can only be drawn through extensive follow-up research over many years [37, 38].

In parallel, there is a growing interest in developing targeted therapies for neuro-COVID. These include anti-inflammatory treatments to mitigate neuroinflammation, which has been implicated in both acute and long-term neurological symptoms of COVID-19. Researchers are also exploring the potential of neuroprotective agents that could safeguard against the neuronal damage observed in severe cases. Importantly, there is an emerging need to personalize these therapies based on individual patient profiles, taking into account factors such as genetic predispositions and the severity of initial COVID-19 infection [39].

Ethical considerations are paramount in this ongoing research. The urgency to develop treatments must be balanced with the need for thorough testing to avoid unintended consequences. Furthermore, addressing neuro-COVID requires a multidisciplinary approach, involving neurologists, immunologists, psychologists, and other healthcare professionals. This collaboration is crucial to ensure that all aspects of the condition are understood and effectively managed [40].

Conclusion

In conclusion, this review highlights the profound and multifaceted neurological impact of COVID-19, ranging from acute manifestations such as encephalitis and stroke to long-term sequelae like cognitive impairment and neurodegeneration. The pathophysiology of SARS-CoV-2's neuroinvasion involves complex mechanisms

including direct viral entry, systemic inflammation, and disruption of the blood-brain barrier. Emerging therapeutic strategies are being developed to address these neurological complications, though the field still faces significant challenges. Future research must focus on longitudinal studies to fully understand the chronic effects of COVID-19 on the nervous system, and interdisciplinary collaboration will be crucial in developing effective treatments and addressing the ethical considerations inherent in this rapidly evolving area of study.

Disclosure

Ethics approval and consent to participate:

Not applicable

Consent for publication:

Not applicable

Availability of data and material:

Data sharing not applicable to this article as no data-sets were generated or analyzed during the current study

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

Funding:

Not applicable

Acknowledgements:

Not applicable

References

1. Yu H, Sun T, Feng J. Complications and Pathophysiology of COVID-19 in the Nervous System. *Front Neurol.* 2020 Dec 4;11:573421. doi: 10.3389/fneur.2020.5734216
2. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc20097874
3. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, Coles JP, Manji H, Al-Shahi Salman R, Menon DK, Nicholson TR, Benjamin LA, Carson A, Smith C, Turner MR, Solomon T, Kneen R, Pett SL, Galea I, Thomas RH, Michael BD; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
4. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, Lehmann M, Hassan O, Aschman T, Schumann E, Chua RL, Conrad C, Eils R, Stenzel W, Windgassen M, Rößler L, Goebel HH, Gelderblom HR, Martin H, Nitsche A, Schulz-Schaeffer WJ, Hakrrouch S, Winkler MS, Tampe B, Scheibe F, Körtvélyessy P, Reinhold D, Siegmund B, Kühl AA, Elezkurtaj S, Horst D, Oesterhelweg L, Tsokos M, Ingold-Heppner B, Stadelmann C, Drost C, Corman VM, Radbruch H, Heppner FL. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021 Feb;24(2):168-175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
5. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, Sordillo EM, Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):699-702. doi: 10.1002/jmv.259150
6. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 Infect the Brain? If So, Smokers Might Be at a Higher Risk. *Mol Pharmacol.* 2020 May;97(5):351-353. doi: 10.1124/molpharm.120.0000148
7. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology.* 2020 May 12;94(19):809-810. doi: 10.1212/WNL.0000000000009455

8. Baig AM. Chronic COVID syndrome: Need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol.* 2021 May;93(5):2555-2556. doi: 10.1002/jmv.26624
9. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Sep;5(3):279-284. doi: 10.1136/svn-2020-0004314
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.11278
11. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, Jayaseelan DL, Kumar G, Raftopoulos RE, Zambreaanu L, Vivekanandam V, Khoo A, Gerald R, Chinthapalli K, Boyd E, Tuzlali H, Price G, Christofi G, Morrow J, McNamara P, McLoughlin B, Lim ST, Mehta PR, Levee V, Keddie S, Yong W, Trip SA, Foulkes AJM, Hottot G, Miller TD, Everitt AD, Carswell C, Davies NWS, Yoong M, Atwell D, Sreedharan J, Silber E, Schott JM, Chandratheva A, Perry RJ, Simister R, Checkley A, Longley N, Farmer SF, Carletti F, Houlihan C, Thom M, Lunn MP, Spillane J, Howard R, Vincent A, Werring DJ, Hoskote C, Jäger HR, Manji H, Zandi MS. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020 Oct 1;143(10):3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa2407
12. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020 Oct;62(4):485-491. doi: 10.1002/mus.270240
13. Keddie S, Pakpoor J, Mausele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, Record CJ, Keh RYS, Fehmi J, Paterson RW, Barambe V, Clayton LM, Allen C, Price O, Wall J, Kiss-Csenki A, Rathnasabapathi DP, Gerald R, Yermakova T, King-Robson J, Zosmer M, Rajakulendran S, Sumaria S, Farmer SF, Nortley R, Marshall CR, Newman EJ, Nirmalanathan N, Kumar G, Pinto AA, Holt J, Lavin TM, Brennan KM, Zandi MS, Jayaseelan DL, Pritchard J, Hadden RDM, Manji H, Willison HJ, Rinaldi S, Carr AS, Lunn MP. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2021 Mar 3;144(2):682-693. doi: 10.1093/brain/awaa4339
14. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa3308
15. NIH study identifies features of Long COVID neurological symptoms. National Institutes of Health (NIH). 2023, May 5. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-identifies-features-long-covid-neurological-symptoms#:~:text=People%20with%20post%2Dacute%20sequelae,SARS%2DCoV%2D2%20infection>
16. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.20657
17. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
18. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-31
19. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021 May;8(5):416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-58
20. Holder K, Reddy PH. The COVID-19 Effect on the Immune System and Mitochondrial Dynamics in Diabetes, Obesity, and Dementia. *Neuroscientist.* 2021 Aug;27(4):331-339. doi: 10.1177/1073858420960443
21. Schreiner P, Harrer T, Scheibenbogen C, Lamer S, Schlosser A, Naviaux RK, Prusty BK. Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Immunohorizons.* 2020 Apr 23;4(4):201-215. doi: 10.4049/immunohorizons.2000006
22. Roep BO. Molecular mimicry in autoimmune neurological disease after viral infection. *Curr Med Chem.* 2003 Oct;10(19):1939-43.
23. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
24. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, Li X, Xu P, Zhang L, Zhao L, Cao Y, Kang J, Yang J, Li L, Liu X, Li Y, Nie R, Mu J, Lu F, Zhao S, Lu J, Zhao J. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):807-816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.0020
25. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, Wastowski IJ, Carneiro LC, Avelino MAG. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J).* 2022 Jul-Aug;98(4):338-349. doi: 10.1016/j.jped.2021.08.0061
26. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, Walker TC, Singh AR, Dapul H, Hobbs CV, McLaughlin GE, Son MBF, Maddux AB, Clouser KN, Rowan CM, McGuire JK, Fitzgerald JC, Gertz SJ, Shein SL, Munoz AC, Thomas NJ, Irby K, Levy ER, Staat MA, Tenforde MW, Feldstein LR, Halasa NB, Giuliano JS Jr, Hall MW, Kong M, Carroll CL, Schuster JE, Doymaz S, Loftis LL, Tarquinio KM, Babbitt CJ, Nofziger RA, Kleinman LC, Keenaghan MA, Cvijanovich NZ, Spinella TC, Hume JR, Wellnitz K, Mack EH, Michelson KN, Flori HR, Patel MM, Randolph AG; Overcoming COVID-19 Investigators. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):536-547. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.05049
27. Morand, A.; Urbina, D.; Fabre, A. COVID-19 and Kawasaki Like Disease: The Known-Known, the Unknown-Known and the Unknown-Unknown. Preprints 2020, 2020050160. doi: 10.20944/preprints202005.0160.v1
28. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Norris PC, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accilli D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z7
29. Avittan H, Kustovs D. Cognition and Mental Health in Pediatric Patients Following COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 13;20(6):5061. doi: 10.3390/ijerph200650618
30. Sharma VK, Singh TG, Mehta V, Mannan A. Biomarkers: Role and Scope in Neurological Disorders. *Neurochem Res.* 2023 Jul;48(7):2029-2058. doi: 10.1007/s11064-023-03873-4
31. Kanberg N, Simrén J, Edén A, Andersson LM, Nilsson S, Ashton NJ, Sundvall PD, Nellgård B, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBioMedicine.* 2021 Aug;70:103512. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.1035128
32. Paterson RW, Benjamin LA, Mehta PR, Brown RL, Athauda

- D, Ashton NJ, Leckey CA, Ziff OJ, Heaney J, Heslegrave AJ, Benedet AL, Blennow K, Checkley AM, Houlihan CF, Mummery CJ, Lunn MP, Manji H, Zandi MS, Keddie S, Chou M, Vinayan Changaradil D, Solomon T, Keshavan A, Barker S, Jäger HR, Carletti F, Simister R, Werring DJ, Spyer MJ, Nastouli E, Gauthier S, Rosa-Neto P; UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study Group; Zetterberg H, Schott JM. Serum and cerebrospinal fluid biomarker profiles in acute SARS-CoV-2-associated neurological syndromes. *Brain Commun.* 2021 May 12;3(3):fcab099. doi: 10.1093/braincomms/fcab099
33. Barbosa-Silva MC, Lima MN, Battaglini D, Robba C, Pelosi P, Rocco PRM, Maron-Gutierrez T. Infectious disease-associated encephalopathies. *Crit Care.* 2021 Jul 6;25(1):236. doi: 10.1186/s13054-021-03659-65
34. Kiani L. Preventing COVID-19 neurological complications. *Nat Rev Neurol.* 2022 Dec;18(12):699. doi: 10.1038/s41582-022-00744-42
35. Rolin S, Chakales A, Verduzco-Gutierrez M. Rehabilitation Strategies for Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2022;10(3):182-187. doi: 10.1007/s40141-022-00352-97
36. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19. doi: 10.3233/JAD-2005817
37. Thankachen SS, Devasenapathy N, Bassi A, Ghosh A, Arfin S, Gummidi B, Basheer A, Bangi A, Sahu D, Bhalla A, Blesson M, Jain M, Jha V. Colchicine to reduce coronavirus disease-19-related inflammation and cardiovascular complications in high-risk patients post-acute infection with SARS-CoV-2-a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2024 Jun 12;25(1):378. doi: 10.1186/s13063-024-08205-76
38. Daniels K, Mourad J, Bonnechère B. Exploring the Use of Mobile Health for the Rehabilitation of Long COVID Patients: A Scoping Review. *Healthcare (Basel).* 2024 Feb 10;12(4):451. doi: 10.3390/healthcare120404516
39. D'Arcy RCN, Sandhu JK, Marshall S, Besemann M. Mitigating Long-Term COVID-19 Consequences on Brain Health. *Front Neurol.* 2021 Sep 27;12:630986. doi: 10.3389/fneur.2021.6309864
40. Frank MG, Ball JB, Hopkins S, Kelley T, Kuzma AJ, Thompson RS, Fleshner M, Maier SF. SARS-CoV-2 S1 subunit produces a protracted priming of the neuroinflammatory, physiological, and behavioral responses to a remote immune challenge: A role for corticosteroids. *Brain Behav Immun.* 2024 Oct;121:87-103. doi: 10.1016/j.bbi.2024.07.034

На стику неврології та вірусології: неврологічні прояви COVID-19

Кіролос Ескандар

Клініка Діаконія Мосбах, Мосбах, Німеччина

Надійшла до редакції: 22.08.2024
Прийнята до публікації: 04.10.2024

Адреса для листування:

Kirolos Eskandar, Neckarburkener
Str. 6, 74821 Mosbach, Germany,
e-mail: kirolloss.eskandar@gmail.com

Вступ. Пандемія COVID-19, викликана SARS-CoV-2, призвела до безпрецедентної глобальної кризи в галузі охорони здоров'я. Незважаючи на те, що в першу чергу відомий через респіраторні наслідки, вірус продемонстрував значну спорідненість до нервової системи, що призвело до широкого спектру неврологічних проявів. Цей огляд літератури досліджує перетин неврології та вірусології, зосереджуючись на гострих і довгострокових неврологічних наслідках COVID-19.

Методи: Вичерпний огляд поточної літератури було проведено з використанням таких баз даних, як PubMed, Scopus і Web of Science. Відповідні дослідження були відібрані на основі їх зосередженості на патофізіології, клінічних проявах і віддалених неврологічних результатах COVID-19. Особливу увагу було приділено рецензованим статтям, мета-аналізам і звітам про клінічні випадки, опублікованим між 2019 і 2024 роками.

Результати: Огляд визначає численні механізми, за допомогою яких SARS-CoV-2 проникає в нервову систему, включаючи пряме проникнення вірусу та системне запалення. Гострі неврологічні прояви включають енцефаліт, інсульт і синдром Гієна-Барре, тоді як віддалені наслідки охоплюють когнітивні порушення, нейродегенерацію та психічні розлади. Отримані дані підкреслюють складність впливу COVID-19 на нервову систему, що має як негайні, так і тривалі наслідки.

Висновок: Нейро-COVID представляє значну проблему, яка постійно розвивається в контексті пандемії. Розуміння неврологічних наслідків COVID-19 має вирішальне значення для покращення результатів лікування пацієнтів і спрямування майбутніх досліджень. Цей огляд підкреслює необхідність підвищення клінічної обізнаності та мультидисциплінарного підходу для ефективного вирішення складного спектру нейро-COVID.

Ключові слова: Нейро-COVID; SARS-CoV-2; Неврологічні прояви; Тривалий COVID; Нейроінвазія

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):11-22
doi: 10.25305/unj.310442

Вікові аспекти гліом: сучасні уявлення. Огляд літератури

С.П. Луговський, Т.Ю. Квітницька-Рижова

Лабораторія морфології і цитології,
Інститут геронтології імені
Д.Ф. Чеботарьова НАМН України,
Київ, Україна

Надійшла до редакції 24.08.2024
Прийнята до публікації 07.10.2024

Адреса для листування:

Луговський Сергій Павлович,
Лабораторія морфології і цитології,
Інститут геронтології імені
Д.Ф. Чеботарьова НАМН України,
вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114,
Україна, e-mail: lugsp61@gmail.com

В оновленому ВООЗ п'ятому виданні Класифікації пухлин центральної нервової системи (ЦНС) ВООЗ (2021) уперше використано віковий підхід до класифікації гліом, що ґрунтується на сучасних досягненнях молекулярної біології та епігенетики пухлин ЦНС. У цій класифікації гліоми вперше віднесено до сімейства пухлин «Гліоми, гліонейрональні пухлини та пухлини нейронів» із виокремленням дифузних гліом дорослого і дитячого типу, відповідно низького та високого ступеня злоякісності (LGG, HGG), що свідчить про ключову роль вікового фактора в гліомогенезі. Аналіз сучасної літератури дає змогу поглибити уявлення про вікові особливості, відмінності та закономірності гліомогенезу в усіх вікових групах хворих, що має важливе значення для діагностики та лікування.

Гліоми дитячого і дорослого типу низького ступеня злоякісності (pLGG і aLGG) відрізняються за локалізацією, біологічною поведінкою та молекулярно-генетичним профілем. Спадкові синдроми (NF-1, TSC), асоційовані із розвитком гліом, пов'язані з окремими типами гліом LGG, які виникають у дитинстві, молодому та дорослому віці. Також pLGG відрізняються від aLGG за здатністю до злоякісної трансформації та спонтанної регресії, а також за наявністю мутацій, що впливають на шлях MAPK (mitogen-activated protein kinase).

Хоча гліоми дитячого і дорослого типу високого ступеня злоякісності (pHGG і aHGG) мають спільні гістологічні характеристики, вони відрізняються за локалізацією, біологічною поведінкою, молекулярно-генетичним профілем і прогнозом. Основною відмінністю aHGG від pHGG є мутації *IDH 1/2*, експресія гена *EGFR*, мутації *TERT*, зміни хромосом (+7/-10) та мутація *TP53*, які зумовлюють несприятливий прогноз для гліом HGG. Також діагностичне та прогностичне значення мають зміни гістонових білків H3.3 або 3.1 (H3.3 K27 і H3.3 G34) у гліомах pHGG на відміну від aHGG.

Проведено аналіз даних щодо епідеміології гліом, факторів ризику та характерних молекулярно-генетичних особливостей з урахуванням вікового чинника. У наступній публікації буде висвітлено деякі клінічні аспекти цієї проблеми.

Ключові слова: гліома; вікові відмінності гліом; гліоми дорослого і дитячого типу; гліоми низького та високого ступеня злоякісності

Вступ

Діагностика та лікування гліом – найпоширеніших пухлин центральної нервової системи (ЦНС) становлять значний тягар для системи охорони здоров'я в усіх країнах. Так, у США щорічно діагностують близько 18 500 випадків злоякісної гліоми. Надання медичних послуг (хірургічні втручання та променева терапія) одному пацієнту потребує 50 600–92 700 доларів США на рік [1]. Використання в схемі лікування гліобластоми (ГБМ) хіміотерапії (темозолomid і бевацизумаб) збільшує витрати, які становлять відповідно 20587,53 евро/рік і 5581,49 евро/рік на одного хворого та для опікунів, які забезпечують догляд за хворим [2]. Виявлення причин і чинників ризику розвитку гліоми дає змогу своєчасно вжити профілактичних заходів, спрямованих на зниження захворюваності в різних категорій населення, що

економічно ефективніше, ніж фінансові витрати на лікування, реабілітацію та догляд за хворим.

У літературі з'являється дедалі більше даних щодо актуальності проблеми вікового чинника в гліомогенезі [3]. Захворюваність на гліому значно зростає з віком, особливо після 65 років [3–5]. У дітей переважають гліоми легкого ступеня злоякісності (*low-grade gliomas (LGG)*), тоді як у дорослих найтипівішими є гліоми високого ступеня злоякісності (*high-grade gliomas (HGG)*).

У 2021 р. було оновлено Класифікацію пухлин головного та спинного мозку ВООЗ. Основною відмінністю від попередніх редакцій було застосування вікового підходу до характеристики гліом [6–8]. Це шоста версія міжнародного стандарту Класифікації пухлин головного та спинного мозку (попередні версії опубліковані ВООЗ у 1979, 1993, 2000, 2007



і 2016 роках). Ґрунтуючись на Класифікації пухлин ЦНС ВООЗ 2016 р. [8] та рекомендаціях Консорціуму з інформування про молекулярні та практичні підходи до таксономії пухлин ЦНС (*Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy (cIMPACT-NOW)*) [9], до Класифікації пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021) було внесено низку суттєвих змін і доповнень [6, 10]. Гліоми віднесено до сімейства пухлин «Гліоми, гліонейрональні пухлини та пухлини нейронів» з виділенням таких типів: обмежені астроцитарні гліоми, дифузні гліоми дорослого типу, дифузні гліоми дитячого типу низького ступеня злоякісності (*paediatric-type diffuse low-grade gliomas (pLGG)*) та дифузні гліоми дитячого типу високого ступеня злоякісності (*paediatric-type diffuse high-grade gliomas (pHGG)*). Розподіл дифузних гліом на пухлини дорослого та дитячого типу вказує на важливу роль вікового чинника, який може суттєво впливати на гліомогенез, біологічну поведінку, молекулярно-генетичний профіль і прогноз, що необхідно враховувати при діагностиці та лікуванні гліом в осіб різного віку [6, 10–13].

Епідеміологія гліом з урахуванням віку та інших чинників

Результати великих клініко-епідеміологічних досліджень, проведених останніми роками, свідчать про те, що захворюваність і поширеність гліом, а також смертність, залежать від віку, статі, расової приналежності, регіону та інших чинників. [14].

На гліоми припадає близько 24,5% від усіх первинних пухлин головного мозку (ГМ) та близько 81% від усіх злоякісних пухлин ЦНС у дорослих [15]. Близько 62% гліом виявляють у субтенторіальній зоні: 27,0% – у лобній частці, 20,2% – у скроневої, 11,6% – у тім'яній, 2,8% – у потиличній. Локалізація пухлини впливає на вибір доступу до неї при хірургічних втручаннях. Іноді гліоми можуть траплятися в стовбурі ГМ (4,3%), мозочку (2,8%), а також в інших ділянках ЦНС (близько 20,0%) [16]. Найпоширенішою серед гліом є ГБМ (14,2% від усіх пухлин ЦНС, 50,1% від усіх злоякісних пухлин ЦНС і близько 45% від усіх гліом). Її частіше реєструють у чоловіків (коефіцієнт захворюваності – 1,57) [17–19]. За біологічною поведінкою ГБМ є найбільш злоякісною пухлиною ЦНС із несприятливим прогнозом (відносний середній показник загального виживання (*overall survival (OS)*) упродовж 5 років не перевищує 5%) [18].

У сучасних доступних для аналізу звітах, наприклад, CBTRUS (*Central Brain Tumor Registry United States*), дані щодо показників захворюваності, поширеності та смертності від гліом отримані із реєстрів, в яких інформацію про випадки гліоми внесено згідно з класифікаціями ЦНС ВООЗ 2007 р. і 2016 р., тому номенклатура пухлин ЦНС, зокрема гліом, відрізняється від такої в Класифікації пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021) [8, 13, 20]. Типи гліом згідно з Класифікацією пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021) представлено в таблиці (**Табл. 1**), що дає змогу краще зрозуміти та оцінити результати досліджень, проведених до прийняття оновленої Класифікації.

За результатами великих епідеміологічних досліджень, проведених Q.T. Ostrom та співавт. [14, 16–19], на частку астроцитарних пухлин, зокрема ГБМ, припадає 77,5% від усіх гліом. У структурі захворюваності на злоякісні гліоми, окрім ГБМ,

провідне місце посідають: дифузна астроцитома (7,3% від усіх гліом), анапластична астроцитома – 6,8%, олігодендрогліома – 3,5%, анапластична олігодендрогліома – 1,7%, пілоцитарна астроцитома – 5,0%, а також невизначені гліоми (NOS) – 7,9%.

У дорослих виявлено найвищий рівень захворюваності на ГБМ – 3,23 на 100 тис. населення, для дифузної й анапластичної астроцитому цей показник становив 0,46 та 0,42 на 100 тис. населення відповідно, для олігодендрогліоми й анапластичної олігодендрогліоми – 0,23 та 0,11 на 100 тис. населення [16, 17, 19]. Пік розвитку дифузної астроцитому та олігодендрогліоми припадав на середній вік 46 і 43 роки відповідно, анапластичної астроцитому та олігодендрогліоми – на 53 та 49 років. Установлено, що ГБМ є однією з найпоширеніших пухлин у дорослих, зокрема в осіб літнього віку (середній вік – 65 років), тоді як у дітей ГБМ трапляється рідко [15].

У дітей на частку гліом припадає 45% від усіх злоякісних пухлин ЦНС [21, 22]. У структурі захворюваності на гліоми серед дітей перше місце посідає серединна гліома – 31,1% від усіх дитячих гліом, тоді як на пілоцитарну астроцитому припадає 18,3%, на дифузну й анапластичну астроцитому – 5,3%, на ГБМ – 2,6%.

У віковій групі 0–19 років захворюваність на дифузну серединну гліому становить 0,31 на 100 тис. населення, на дифузну астроцитому та ГБМ – 0,23 і 0,17 на 100 тис. населення відповідно [15]. Анапластична астроцитома, олігодендрогліома й анапластична олігодендрогліома в цій віковій групі трапляються рідко – 0,09, 0,04 та 0,01 на 100 тис. населення відповідно.

Найбільший рівень захворюваності на гліоми зареєстровано в чоловіків (5,51 у чоловіків і 3,65 у жінок на 100 тис. населення відповідно), але серед жінок вища захворюваність на дифузну серединну гліому – 0,324 та 0,288 на 100 тис. населення відповідно [14, 15].

У США злоякісні пухлини ЦНС у дітей (від 0 до 14 років) посідають друге місце в структурі дитячої смертності, а в 2016 р. вони були основною причиною смерті дитячого населення [23, 24]. Частота злоякісних пухлин ЦНС у дитячого населення у 1998–2013 рр. суттєво не змінювалася (відсоток середньорічної зміни (*annual percent change (APC)*) – 0,16%/рік (95% довірчий інтервал (ДІ) – 0,21–0,53). Натомість у дітей зареєстрували збільшення захворюваності на окремі типи пухлин, зокрема гліому (APC – 0,77%/рік (95% ДІ 0,29–1,26)) і пілоцитарну астроцитому (APC – 0,89%/рік (95% ДІ 0,21–0,53)), зменшення захворюваності на гліоми LGG (12,9% від усіх гліом; APC – 2,85 (95% ДІ 1,46–4,23)) і збільшення захворюваності на гліоми HGG (21,3% від усіх гліом; APC – 1,25 (95% ДІ 0,68–1,83)) та інші гліоми (65,8% від усіх гліом; APC – 1,55 (95% ДІ 0,18 – 2,95)) [15, 23]. Ці результати узгоджуються з даними R. McKean-Cowdin і співавт. [25], отриманими у 1973–2009 рр. Це дає підставу для висновку, що на показники захворюваності суттєво впливають доступність до спеціалізованої нейрохірургічної допомоги, якість діагностики гліом, а також об'єктивність і повнота внесеної до реєстрів інформації про всі випадки гліом.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про залежність захворюваності на гліоми від регіону. Припускають, що старіння населення, яке в останні десятиліття спостерігають у країнах Європи та

Північної Америки, може частково пояснювати високу захворюваність на гліому, зокрема ГБМ, рівень якої з 1978 до 1992 рр. у середньому збільшився на 2,9%/рік [26–29]. Рівень захворюваності на злоякісні гліоми збільшився з 1998 до 2008 рр. у літніх людей, тоді як за даними реєстру CBTRUS в осіб віком ≥ 40 років у 2000–2016 рр. залишався відносно стабільним [16, 20, 30].

Гліоми стовбура ГМ (*brainstem gliomas (BSG)*) є типом злоякісної пухлини ЦНС, який у дорослих трапляється рідко (1–2% від усіх гліом), тоді як у дітей – часто (20% від усіх гліом) і на відміну від дорослих характеризується несприятливим прогнозом [31, 32]. Показники OS за 5 років для пілоцитарної астроцитиоми – 94,7%, ГБМ – 6,8% [14, 15, 26].

Таблиця 1. Класифікація гліом відповідно до Класифікації пухлин головного та спинного мозку WHO (2021)

Тип гліоми	Ступінь ЦНС WHO	Характерні молекулярні та генетичні зміни*
Обмежені астроцитарні гліоми		
Пілоцитарна астроцитиома	1	<i>KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1</i>
Астроцитиома високого ступеня злоякісності з ознаками пілоїду	HB [‡]	<i>BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B</i> (метилом)
Плеоморфна ксантоастроцитиома	2, 3	<i>BRAF, CDKN2A/B</i>
Субependимальна гігантоклітинна астроцитиома	1	<i>TSC1, TSC2</i>
Хордоїдна гліома	2	<i>PRKCA</i>
Астробластома, MN1-змінена	HB	<i>MN1</i>
Дифузні гліоми дорослого типу (aDG)		
Астроцитиома, <i>IDH</i> -мутант	2, 3, 4	<i>IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B</i>
Олігодендрогліома, <i>IDH</i> -мутант і коделеція 1p/19q	2, 3	<i>IDH1, IDH2, 1p/19q</i> , промотор <i>TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1</i>
Гліобластома, <i>IDH</i> -дикий тип	4	<i>IDH</i> -дикий тип, промотор <i>TERT</i> хромосоми 7/10, <i>EGFR</i>
Дифузні гліоми дитячого типу низького ступеня злоякісності (pLGG)		
Дифузна астроцитиома, змінена MYB або MYBL1	1	<i>MYB, MYBL1</i>
Ангіоцентрична гліома	1	<i>MYB</i>
Поліморфна нейроепітеліальна пухлина низького ступеня злоякісності молодого віку	HB*	<i>BRAF</i> , родина <i>FGFR</i>
Дифузна гліома низького ступеня злоякісності зі зміною шляху MAPK		<i>FGFR1, BRAF</i>
Дифузні гліоми дитячого типу високого ступеня злоякісності (pHGG)		
Дифузна серединна гліома, H3 K27-змінена	4	<i>H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP</i>
Дифузна гліома півкуль, H3 G34-мутант	4	<i>H3 G34, TP53, ATRX</i>
Дифузна гліома високого ступеня злоякісності дитячого типу, H3-дикий тип і <i>IDH</i> -дикий тип	4	<i>IDH</i> -дикий тип, H3-дикий тип, <i>PDGFRA, MYCN, EGFR</i> (метилом)
Малюкова гліома півкуль	HB [‡]	сімейство <i>NTRK, ALK, ROS, MET</i>

Примітки: * – молекулярні та генетичні зміни, які часто трапляються, наведені першими, «метилом» – вказано лише для гліом, для яких рекомендовано його визначення з діагностичною метою; HB – невизначено; HB* – невизначено для LGG; HB[‡] – невизначено для HGG.

Гени: *BRAF* – прото-онкоген B-Raf, серін/треонін кіназа; *KIAA1549-BRAF* – злиття генів; *NF1* – нейрофібромін 1; *ATRX* – альфа-таласемія/синдром розумової відсталості, зчеплений з X-хромосою; *CDKN2A/B* – інгібітор циклінозалежної кінази; *TSC1, TSC2* – білки туберозного склерозу 1 і 2; *PRKCA* – протеїн кіназа C альфа; *MN1* – прото-онкоген, регулятор транскрипції; *IDH* – ізоцитратдегідрогеназа; *TERT* – зворотна транскриптаза теломераза; *CIC* – транскрипційний репресор HMG-box; *FUBP1* – онкоген; *NOTCH1* – однопрохідний трансмембранний рецептор; *NTRK* – сімейство генів нейротрофної тирозинрецепторної кінази; *EGFR* – рецептор епідермального фактора росту; *MYB* – прото-онкоген, фактор транскрипції; *MYBL1* – MYB-подібний прото-онкоген 1; *FGFR* – рецептор фактора росту фібробластів; *H3* – гістони H3 K27 і H3 G34; *ACVR1* – рецептор активіну типу I; *PDGFRA* – рецептор тромбоцитарного фактора росту альфа; *EZH1* – білок-інгібітор EZH; *TP53* – фактор транскрипції p53; *MYCN* – прото-онкоген, фактор транскрипції bHLH; *ALK* – рецепторна тирозин кіназа анапластичної лімфоми; *ROS* – прото-онкоген рецепторної тирозин кінази; *MET* – прото-онкоген, рецептор тирозин кінази.

Чинники ризику (детермінанти) гліом

Чинники ризику, як детермінанти розвитку гліом, остаточно не визначено, а дані літератури є суперечливими. Однак інформація про них є корисною для профілактики та ранньої діагностики гліом. Незважаючи на велику кількість публікацій щодо ідентифікації чинників ризику гліом, доведеними вважають лише деякі з них, зокрема генетичні (спадкові розлади та синдроми) та іонізуювальне випромінювання [14, 33–36].

Генетичні (спадкові) розлади та синдроми. Відомо, що більшість гліом виникає у випадках без обтяжливого сімейного анамнезу, лише в 5% випадків – за наявності такого анамнезу, у 1% випадків – за наявності встановлених спадкових розладів/синдромів у хворих на гліому [14, 33]. Результати досліджень, присвячених вивченню асоціацій генетичних порушень із ризиком розвитку пухлин ЦНС, свідчать про те, що деякі спадкові розлади мають тісний зв'язок із ризиком виникнення гліом [14]. Найбільш значущі спадкові розлади й синдроми, тип їх успадкування, а також зміни хромосом і генів, з якими пов'язують ризик розвитку гліом, наведено в **Табл. 2**. Із спадкових розладів особливе значення мають синдром Лі-Фраумені, спричинений змінами гена *TP53*, що кодує білок-супресор пухлини P53, синдром Турко типу 1, що є поєднанням первинних пухлин ГМ із колоректальним раком, нейрофіброматоз типу 1 і туберозний склероз, з якими асоціюється найвищий ризик [14, 33–35].

Старіння асоціюється зі зменшенням довжини теломер, а ризик гліом пов'язують із подовженням теломер [33, 36]. Скорочення теломер спричинює пригнічення проліферативної активності клітин, що може пригнічувати розвиток пухлин. Натомість подовження теломер асоціюється із високою проліферативною активністю, що може збільшувати ймовірність виникнення соматичних мутацій, а отже, ризик виникнення пухлин ГМ, зокрема гліоми (відношення шансів (ВШ) – 1,16, 95% ДІ 1,02–1,31) [36]. Середня наблизена довжина теломер при гліомі на 31 bp (5,7%) більше, ніж у контролі, з кожним збільшенням септилю довжини теломер зростає ризик

появи гліоми (ВШ – 1,12, 95% ДІ 0,90–1,62). Відомо, що однонуклеотидний поліморфізм (*single nucleotide polymorphism*) в алелях генів *TERC* і *TERT*, які пов'язані з довжиною теломер, може визначати провідну роль теломери в гліомогенезі [33,34,36].

Іонізуювальне випромінювання – один із найбільш вивчених і доведених чинників ризику розвитку гліом у дітей, підлітків і дорослих [34]. Робоча група Міжнародної агенції із вивчення раку (*IARS*) віднесла іонізуювальне випромінювання до чинників із канцерогенною дією (група 1) [37]. У публікації *IARS* наведено результати досліджень типу випадок-контроль, проведених у великих когортах дітей і підлітків (до 19 років), які за медичними показаннями отримували курси променевої терапії. Через 9 років у них зареєстрували ризик виникнення гліом, який вдвічі перевищував очікуваний ризик. Також встановлено, що ризик появи гліом має лінійний дозо-залежний характер. Найвищий ризик на одиницю поглинутої дози іонізуювального випромінювання (1 Гр) зафіксовано в дітей віком до 5 років.

Неіонізуювальне випромінювання (НІВ) характеризується впливом на організм мікрохвиль у діапазоні радіочастот, а також магнітного поля наднизької частоти. Випромінювання в діапазоні частот 30–300 ГГц *IARS* віднесено до групи чинників із можливою канцерогенною дією для людини (група 2B) [38]. Проблема впливу НІВ на розвиток гліом в останні десятиліття набула актуальності через широке використання в побуті засобів мобільного (стільникового) зв'язку [14, 39–42]. Одним із поширених джерел НІВ є мобільні телефони. Встановлено, що 97–99% поглинутої енергії припадає на півкулі ГМ, 50–60% з неї – на скроневу частку та мозочок. Незважаючи на те, що в останні десятиліття проведено низку великих клініко-епідеміологічних досліджень (*INTERPHONE*, *CERENAT*, *COSMOS*), їх результати щодо ризику виникнення гліом під впливом НІВ є суперечливими [39–44]. Це питання є предметом дискусій у науковому середовищі, а також обговорюється в урядових і міжнародних інституціях, особливо в зв'язку з активним впровадженням новітніх технологій 5G [45, 46].

Таблиця 2. Спадкові розлади та синдроми, асоційовані з гліомою (за [14] зі змінами)

Синдром/розлад	Тип успадкування	Зміни генів (хромосоми)
Синдром Лі-Фраумені (LFS)	Домінантний	<i>TP53</i> (17p13.1)
Синдром Турко 1 (ST1)	Автосомно-рецесивний	<i>MLH1</i> , <i>PMS2</i>
Сімейний аденоматозний поліпоз, синдром Турко 2 типу (ST2)	Домінантний	<i>APC</i> , <i>MMR</i> (5q21)
Нейрофіброматоз 1 (NF1)	Домінантний	<i>NF1</i> (17q11.2)
Туберозний склероз (TSC)	Домінантний	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> (9q34.14, 16p13.3)
Синдром Рубінштейна-Тайбі	Домінантний	<i>CREBBP</i> , <i>EP30</i> (16p13.3; 22q13.2)
Хвороба Ольє	Набутий постзиготичний мозаїцизм, домінує зі зниженою пенетрантністю	<i>IDH1/IDH2</i> (2q33,3/15q26,1)
Синдром Лінча	Домінантний	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>
Синдром дефіциту невідповідності репарації	Рецесивний	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>
Синдром ретинобластоми	Домінантний	<i>RB1</i> (13q14)
Синдром меланоми ЦНС	Домінантний	<i>CDKN2A</i> (9p21.3)
Атаксія-телеангіектазія	Автосомно-рецесивний	<i>ATM</i> (11q22.3)

Біологічні чинники, до яких відносять збудники інфекційних захворювань, зокрема віруси Herpes Simplex 1 або 2 типу (HS), Human Papillomavirus (HPV), Varicella-Zoster (VZV), Cytomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV) та інші, цікавлять дослідників не лише для оцінки ризику розвитку гліом, а й для пошуку засобів імунотерапії на основі противірусних вакцин [47–50].

Протягом багатьох років вважалося, що інфекція CMV пов'язана з гліомогенезом [47]. Результати метааналізу [49] виявили, що раніше перенесена інфекція CMV збільшує захворюваність на гліому (ВШ – 3,95, 95% ДІ 1,7–5,3). Натомість результати інших досліджень показали, що в осіб, які раніше перенесли інфекцію, пов'язану із VZV, ризик розвитку появи гліом LGG суттєво знижувався (ВШ – 0,85, 95% ДІ 0,76–0,96) [51], а ризик появи ГБМ був на 30% менше, ніж у контрольній групі. Це пояснюється тим, що VZV може ініціювати реакції імунної відповіді, спрямовані на вірусну інфекцію, які перехресно поєднані з реактивністю білків на мембранах клітин ГБМ, що також формує імунну відповідь на пухлинні клітини [18]. Зниження рівня анти-VZV IgG при ГБМ порівняно з контрольною групою підтверджує його захисну роль при гліомогенезі. Результати проспективного дослідження взаємозв'язку між інфекцією, спричиненою вірусами HS, VZV, CMV, EBV, і ризиком появи гліом свідчать, що інфекція EBV пов'язана з меншим ризиком розвитку гліом (ВШ – 0,57, 95% ДІ 0,38–0,85) [52]. Не підтверджено дані про збільшення ризику появи гліом у разі перенесеної HPV-інфекції [52, 53]. Отже, остаточних висновків щодо причинно-наслідкового зв'язку між вірусними інфекціями та ризиком розвитку гліом немає. Вивчення цього питання є актуальним через імовірність віддалених наслідків інфекції, зумовленої вірусом SARS-CoV-2, що викликала спалах пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) [54]. При потрапленні вірусу SARS-CoV-2 в організм респіраторним шляхом він взаємодіє з клітинними мішенями та ініціює складний каскад реакцій імунної відповіді. При цьому тропізм вірусу SARS-CoV-2 до рецепторів на поверхні окремих типів клітин може зумовлювати високий ризик тяжкого перебігу хвороби та її віддалених наслідків [55, 56].

Відомо, що глікопротеїн-S вірусу SARS-CoV-2 може взаємодіяти з білками-рецепторами на поверхні клітин-мішеней, зокрема з ангіотензинперетворювальним ферментом-2 (ACE2), який забезпечує потраплення вірусу в клітини [57], що відіграє ключову роль у патогенезі COVID-19. Здатність гліальних клітин і нейронів до експресії ACE2 на поверхні мембрани характеризує їх як потенційну мішень для вірусу SARS-CoV-2 [56]. На поверхні клітин гліом розташовуються рецептори епідермального фактора росту (EGFR), фактора росту ендотелію судин (VEGFR) і фактора росту гепатоцитів (HGFR/c-MET), з якими пов'язують процеси розвитку та інвазії пухлин [58]. Їхня експресія на поверхні клітин забезпечує ініціацію сигнальних шляхів, що відіграють провідну роль у процесах пухлиногенезу. Як свідчать результати недавно проведених досліджень, глікопротеїн S вірусу SARS-CoV-2 має високу спорідненість до рецепторних білків EGFR, VEGFR і c-MET, що може вказувати на потенційну роль COVID-19 у розвитку гліом [59, 60].

Вікові відмінності гліом низького ступеня злоякісності

На гліоми в структурі пухлин ЦНС припадає близько третини. У дітей і підлітків дві третини гліом належать до гліом pLGG. У дорослих і літніх людей гліоми aLGG трапляються рідко (15–20% від усіх гліом) [63–65].

Результати досліджень L. Greuter і співавт. [65] свідчать про те, що гліоми pLGG і aLGG мають низку вікових відмінностей: за локалізацією, ступенем злоякісності, молекулярно-генетичним статусом, здатністю до злоякісної трансформації, асоціацією зі спадковою патологією, прогнозом тощо, що має значення для діагностики, лікування та прогнозу (Табл. 3).

У дітей і підлітків більшість гліом належать до дифузних гліом 1-го ступеня за Класифікацією пухлин головного та спинного мозку WHO (2021), у дорослих більшість гліом LGG – до 2-го ступеня [66]. Більшість pLGG локалізовані в мозочку, тоді як у дорослих – у супратенторіальній зоні ГМ. Гліоми pLGG характеризуються сприятливішим прогнозом порівняно з гліомами aLGG [65]. Більшість гліом aLGG здатні до злоякісної трансформації із подальшим розвитком гліом HGG, натомість злоякісна трансформація гліом pLGG спостерігається рідко [67–69]. Близько 6% гліом pLGG мають здатність до поширення в інші ділянки ЦНС, тоді як у дорослих таку здатність виявлено лише в гліом HGG [70, 71].

Спадкові синдроми, як зазначено вище (див. Табл. 2), пов'язані з ризиком появи гліоми LGG у дітей і дорослих [14, 15, 35, 65, 72]. При цьому синдром NF-1 асоціюється з ризиком гліоми зорового шляху в 6% пацієнтів віком 3–4 роки і характеризується відносно доброякісним перебігом і сприятливим прогнозом [73–75]. У 1% пацієнтів із NF-1 зареєстрували розвиток гліоми стовбура ГМ, що часто супроводжується розвитком гідроцефалії [76]. TSC є синдромом мультисистемної автосомно-домінантної гамартоми, спричиненої мутаціями генів TSC1 або TSC2, що підсилює регуляцію сигнальних шляхів клітинного циклу та спричинює розвиток деяких типів гліом, зокрема астроцитарного походження, про які в літературі є лише декілька повідомлень [77]. Ці пухлини здебільшого виникають у дітей та осіб молодого віку й не виявляються у дорослих.

За результатами оцінки хірургічних втручань установлено, що тотальна резекція гліоми (*gross total resection (GTR)*) корелює зі збільшенням OS та виживання без прогресування (*progression-free survival (PFS)*) у дітей і дорослих. Повідомляється, що субтотальна резекція (*subtotal resection (STR)*) гліоми із мінімальним її залишком має такий самий результат, як і GTR, але дані щодо цього суперечливі [65, 78].

Локалізація гліоми є чинником, що визначає несприятливий прогноз для pLGG, розташованих у стовбурі ГМ, і гліом зорового шляху (*optic pathway glioma (OPG)*), але не OPG у пацієнтів із NF-1. Чинниками, що впливають на прогноз, є STR, молодий вік і розташування пухлини, зокрема в стовбурі ГМ або в межах зорового шляху [14, 65, 79].

У дорослих із гліомою LGG імовірність позитивного результату GTR збільшується, якщо пухлину виявлено за відсутності характерних симптомів і в ранні терміни її розвитку, а не за наявності виразних симптомів гліоми. За даними AJ. Gogos і співавт. [78], середня

швидкість розвитку таких «випадкових гліом» становить 3,9 см³/рік. Повне видалення пухлини GTR забезпечує в 57% випадків порівняно з 24% у хворих із характерними для гліоми симптомами. При STR залишковий об'єм пухлини в середньому становив 2,9 см³, що впливає на прогноз гліоми (OS для хворих із «випадковими гліомами» – близько 14,6 року) [78]. Для aLGG проведення GTR у ранні терміни після виявлення пухлини збільшує ймовірність сприятливого прогнозу порівняно з відстроченою резекцією пухлини, що свідчить про значення GTR як одного з основних методів лікування гліом aLGG і pLGG. Однак виявлено, що ефективнішою GTR є для гліом pLGG, а не для гліом aLGG, що пов'язують з особливостями їхньої морфології та біологічної поведінки.

Молекулярно-генетичні, діагностичні та прогностичні чинники. Останніми роками дослідження молекулярно-генетичного профілю гліом pLGG виявили зміни шляху MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*), зумовлені мутацією або злиттям генів *BRAF*, що не характерно для гліом aLGG [80–83]. Зміни шляху MAPK також характерні для синдрому NF-1, що визначає схильність до pLGG [83]. Також повідомляється, що гліоми pLGG (84%) характеризуються мутацією гена *BRAF*, який кодує білок B-Raf (*B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*). Злиття *KIAA1549-BRAF* характерне для пілоцитарної астроцитоми (35%), тоді як мутації *BRAFV600E* і *NF-1* визначають лише в 17% випадків pLGG [81]. Дослідження молекулярно-генетичного профілю гліом на етапі діагностики

має важливе значення для лікування та прогнозу [11, 13, 82, 83]. Зміни *KIAA1549-BRAF* характерні для гліоми pLGG із локалізацією в мозочку й асоціюються із значно більшим PFS упродовж 5 років порівняно з pLGG із мутацією *BRAFV600E* (69 та 52% відповідно), а також з OS упродовж 10 років (97 і 89%) [81]. Більшість pLGG звичайно характеризуються наявністю принаймні однієї мутації, що впливає на шлях MAPK.

Вікові особливості злоякісної трансформації LGG (*malignant transformation (MT)*) спостерігаються лише в 2,9–6,7% випадків pLGG [65, 85]. У дітей MT часто пов'язують із раніше проведеною хіміотерапією та/або променевою терапією. Натомість у дорослих MT трапляється часто (13–86% усіх гліом aLGG), особливо у вагітних жінок, що пов'язують із гемодинамічними та метаболічними змінами внаслідок підвищення рівня прогестерону й інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), що корелює зокрема з розвитком астроцитоми [85, 86].

Спонтанна регресія pLGG, як феномен, описана для деяких типів pLGG гліом, зокрема в поодиноких випадках гліом мозочка. Її зареєстрували в 30% pLGG гліом мозочка в середньому через 11,9 міс після STR. В інших публікаціях наведено дані про 32,5–48% випадків спонтанної регресії pLGG гліоми мозочка [65].

Таким чином, pLGG і aLGG відрізняються за анатомічним розташуванням, біологічною поведінкою та молекулярно-генетичним профілем, що має важливе значення для діагностики, лікування та прогнозу гліом LGG у дітей і дорослих. Спадкові синдроми, такі як NF-1 або TSC, пов'язані зі специфічними типами гліом pLGG, які виникають у дитячому віці.

Таблиця 3. Відмінності гліом дитячого та дорослого типу низького ступеня злоякісності (за [65] зі змінами)

Показник	pLGG	aLGG
Локалізація	Супратенторіально (30%) Інфратенторіально (30%)	Супратенторіально (80%)
Оцінка за гістологічними змінами	1-й ступінь* (74%) 2-й ступінь* (26%) Пілоцитарна астроцитома (65%)	1-й ступінь* (10–15%) 2-й ступінь* (85–90%) Дифузна гліома LGG (60%)
Асоційовані спадкові розлади	NF-1 (TSC)	-
Молекулярні зміни	<i>BRAF600</i> (17%)	<i>IDH</i> -мутант (70%)
Лікування	GTR збільшує OS	GTR збільшує OS
Злоякісна трансформація	Рідко (2,9–6,7%), після ХТ або ПТ може збільшуватися	Часто (86%)
OS упродовж 10 років, %	>90	~60
Прогноз	OPG і гліома в стовбурі мозку – несприятливий; OPG з NF-1 – сприятливий; GTR – сприятливий; молодий вік – несприятливий	Гліоми (типові місця локалізації) – несприятливий; GTR – сприятливий; Дифузні гліоми 1-го ступеня* – несприятливий; вік <40 років – сприятливий

Примітка. * – за Класифікацією пухлин головного та спинного мозку WHO (2021); *NF-1* – нейрофіброматоз 1 типу; *TSC* – туберозний склероз; *BRAF600* – *B-Raf* протоонкоген серин/треонін кіннази; *IDH* – ген ізоцитратдегідрогенази; *OPG* – гліома зорового шляху; *GTR* – повна тотальна резекція; ХТ – хіміотерапія; ПТ – променева терапія.

Вікові відмінності гліом високого ступеня злякисності

Згідно з Класифікацією пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021), до гліом HGG відносять обмежені гліоми 3-го ступеня ЦНС ВООЗ, а також дифузні гліоми дорослого типу 3-го і 4-го ступеня ЦНС ВООЗ (астроцитома *IDH*-мутант, олігодендрогліома *IDH*-мутант і коделеція 1p/19q, гліобластома, *IDH*-дикий тип) та всі дифузні гліоми дитячого типу HGG (**Табл. 1**).

Вікові особливості в локалізації гліом. У дорослих астроцитома, *IDH*-мутант може виникати в будь-якій ділянці ГМ, найчастіше – в субтенторіальній зоні та лобовій частці. Середній вік хворих на таку гліому становить 30–40 років, рідко – понад 55 років [87, 88]. Середній вік хворих на астроцитому, *IDH*-мутант, 4-го ступеня ЦНС ВООЗ, – 42 роки, 2-3-го ступеня – 38 років. Олігодендрогліому, *IDH*-мутант, коделеція 1p/19q, найчастіше реєстрували у хворих віком 40–50 років і дуже рідко – у дитячому віці. Більшість пухлин розташовані в лобовій частці, рідше – в скроневій або тім'яній, дуже рідко – у стовбурі ГМ [88]. На частку ГБМ, *IDH*-дикий тип, що також характеризується наявністю ампліфікації *EGFR* і/або мутацією промотора зворотної транскриптази теломерази (*telomerase reverse transcriptase (TERT)*) і/або змінами хромосом (+7/–10) у дорослих і літніх осіб, припадає половина від усіх злякисних пухлин ГМ (щорічно реєструють 10 тис. нових випадків) [89]. Установлено, що ГБМ розвивається у віці від 18 до 89 років, у більшості випадків (58%) – у віці від 50 до 69 років [88, 90, 91]. Коморбідність патології в осіб літнього віку зумовлює несприятливий прогноз для гліоми порівняно з пацієнтами молодого віку, що пов'язано із неможливістю застосування стандартних схем лікування гліоми через наявність супутніх захворювань.

У дітей та підлітків у структурі первинних пухлин ЦНС на частку дифузних гліом HGG припадає від 3 до 15%, OS хворих на рHGG у середньому становить 10–73 міс [89, 92]. Дифузна серединна гліома, H3K27-змінена, розвивається в осіб віком від 2 до 65 років, але середній вік становить 11–14 років. Її патогномонічною ознакою є локалізація в стовбурі ГМ, у зоні таламуса, гіпоталамуса, а також у мозочку та спинному мозку. Середній вік для гліоми стовбура ГМ становить 7 років, для гліоми таламуса – 24 роки, для гліоми спинного мозку – 25 років. Прогноз для гліоми є несприятливим, OS – 1 рік [92].

Дифузна гліома півкуль, *H3G34*-мутант, найчастіше трапляється у віці від 15 до 19 років, за іншими даними, – у 18–26 років. Прогноз для такої гліоми зазвичай несприятливий (OS – від 12 до 36 міс) [92, 93].

Гліоми рHGG, H3-дикий тип і *IDH*-дикий тип, зазвичай локалізуються в півкулях ГМ, рідко – в інших ділянках ГМ. Такі гліоми часто реєструють у ранньому дитячому віці, але можуть траплятися в юнацькому та молодому дорослому віці. Прогноз для таких гліом є несприятливим (OS – 22 міс) [90, 92, 93].

Молекулярно-генетичні, діагностичні та прогностичні чинники гліом аHGG і рHGG. Серед типів гліом HGG найпоширенішими є дифузні гліоми. За гістологічними характеристиками відмінностей між дифузними гліомами аHGG і рHGG практично немає, але вони відрізняються за біологічною поведінкою, молекулярно-генетичними характеристиками, відповіддю на лікування та прогнозом [92, 94, 95]. Визначальними відмінностями дифузних гліом аHGG від таких рHGG, що відображено в Класифікації пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021), є молекулярно-генетичні характеристики (**Табл. 4**).

Таблиця 4. Вікові відмінності молекулярно-генетичного профілю дифузних гліом високого ступеня злякисності [92]

Молекулярні та генетичні зміни	рHGG	аHGG	Наслідки
Мутація <i>IDH1</i>	У 16,3–35,0% випадків у дітей віком понад 14 років	~50% первинних гліом HGG	Астроцитома, <i>IDH</i> -мутант
Експресія <i>EGFR</i>	У близько 80% випадків	Збільшення та підсилення експресії в 27–60% випадків	Гліома 4-го ступеня*
Мутації промотора <i>TERT</i>	Рідко	У 40–70% випадків	Гліома 4-го ступеня*
Зміни хромосом +7/–10	НВ	У 50–70% випадків	Гліома 4-го ступеня*
Мутація TP53	У 33–58% випадків у дитячому віці	У 30–60% випадків ГБМ	p53 – супресор пухлин
Втрата або мутація <i>PTEN</i>	У 0–20% випадків	У 27–60% випадків	Зміни PI3K/АКТ/mTOR-сигнального шляху
H3 K27-мутант	У 60–80% випадків	НВ	Дифузна серединна гліома дитячого типу, 4-го ступеня*
H3 G34-мутант	У близько 20% випадків	НВ	Дифузна півкульна гліома дитячого типу, 4-го ступеня*

Примітка. * – за Класифікацією пухлин головного та спинного мозку ВООЗ (2021); *EGFR* – ген рецептора епідермального фактора росту; *TERT* – ген-промотор зворотної транскриптази теломерази; *TP53* – ген супресора пухлин p53; *PTEN* – ген гомолога фосфату і тензину; *IDH* – ген ізоцитратдегідрогенази; H3 K27 і H3 G34 – гістонові білки H3; НВ – не визначено.

Ключовою відмінністю aHGG від pHGG є мутації генів *IDH 1/2*, що має діагностичне та прогностичне значення, бо мутація *IDH* у гліомах HGG визначає значно кращий прогноз гліоми для дорослих і дітей порівняно з гліомами зі статусом *IDH*-дикий тип [7, 13, 93, 96]. Астроцитома, *IDH*-мутант із гомозиготною делецією *CDK2A/B*, належить до гліом 4-го ступеня за ЦНС ВООЗ, що мають несприятливий прогноз (див. Табл. 1). Для гліом, *IDH*-дикий тип, наявність таких мутацій, як ампліфікація *EGFR*, мутації промотора *TERT* і зміни хромосом +7/-10, є чинником несприятливого прогнозу для хворих (див. Табл. 4).

Ампліфікація *EGFR* впливає на рецептор тирозинкінази, що бере участь у процесах проліферації та диференціювання клітин, а також у процесах, пов'язаних зі злостью ростом. Її рееструють у 60% ГБМ у дорослих, тоді як у дифузних гліомах pHGG вона трапляється рідко [92, 97, 98, 99].

Серед інших генів, що зумовлюють вікові відмінності гліом, важливе місце посідає ген-супресор гомологу фосфатази та тензину *PTEN (phosphatase and tensin homolog)*, який здатний пригнічувати інвазію пухлин і утворення кровеносних судин. Його мутації часто рееструють при aHGG і рідко – при pHGG. Так само ген *TP53* є геном-супресором пухлини, зміни якого наявні в більшості випадків ГБМ у дорослих [96, 99].

У разі гліом pHGG на відміну від гліом aHGG важливе значення для діагностики та прогнозу мають зміни гістонових білків, зокрема H3. Так, дифузна серединна гліома pHGG характеризується мутацією K27M у гістонах H3.3 або H3.1. Натомість дифузні гліоми півкуль pHGG характеризуються наявністю мутації H3 G34R або H3 G34V. Гліоми pHGG із мутаціями гістонів зазвичай мають несприятливий прогноз і значно нижчий показник OS порівняно з дифузними гліомами H3-дикого типу і *IDH*-дикого типу [98, 100–101]. У дифузних гліомах pHGG часто разом із мутаціями H3 трапляються мутації TP53. Отже, статус мутації гістонів може відігравати ключову роль у процесах гліомогенезу, особливо в дітей, підлітків і осіб молодого віку, що має важливе значення для діагностики, вибору адекватних методів лікування та прогнозу дифузних гліом pHGG.

Ампліфікація гена рецептора тромбоцитарного фактора росту A (*PDGFRA*) у дифузних гліомах півкуль *H3G34-мутант* є чинником, який асоціюється з несприятливим прогнозом для гліоми, тоді як метилювання Об-метилюганін ДНК-метилювання (MGMT-метилювання) – зі сприятливішим прогнозом, зокрема зі збільшенням виживання. Певні молекулярно-генетичні зміни в дифузних гліомах pHGG H3-дикого типу та *IDH*-дикого типу також суттєво впливають на прогноз. Так, OS хворих на гліоми з ампліфікацією *MYCN* у середньому становить 14 міс, з ампліфікацією *PDGFRA* – 21 міс, з мутацією *TERT* або *EGFR* – 44 міс [92, 96].

Висновки

1. З огляду на результати останніх досліджень було переглянуто Класифікацію пухлин головного та спинного мозку ВООЗ 2016 р. та в 2021 р., затверджено оновлену версію цієї класифікації. За новою версією гліоми віднесені до сімейства пухлин «Гліоми, гліонейрональні пухлини та пухлини нейронів» із виділенням таких типів: обмежені

астроцитарні гліоми, дифузні гліоми дорослого типу, дифузні гліоми дитячого типу низького ступеня злостью та дифузні гліоми дитячого типу високого ступеня злостью. Розподіл гліом на пухлини дорослого і дитячого типу, які мало відрізняються за гістологічними характеристиками, але суттєво – за біологічною поведінкою, молекулярно-генетичним профілем і прогнозом, вказує на визначальну роль вікового чинника, який значною мірою впливає на гліомогенез, що слід враховувати при діагностиці та лікуванні гліом.

2. Аналіз сучасної літератури, присвяченої вивченню теоретичних і прикладних аспектів гліом – найпоширеніших типів пухлин ЦНС, дає змогу поглибити уявлення про вікові особливості, відмінності та закономірності гліомогенезу в усіх вікових групах хворих на гліоми, а також визначити відмінності та спільні ознаки гліом у дорослих і дітей, що дає змогу поліпшити заходи з профілактики, удосконалити діагностику, лікування та прогноз у хворих різного віку.

3. Гліоми дитячого та дорослого типу низького ступеня злостью відрізняються за анатомічним розташуванням, біологічною поведінкою та молекулярно-генетичним профілем, що має важливе значення для діагностики, лікування й прогнозу. Спадкові синдроми, асоційовані із розвитком гліом (*NF-1*, *TSC*), пов'язані зі специфічними типами гліоми низького ступеня злостью, які виникають у дитинстві, молодому та дорослому віці. На відміну від aLGG, pLGG характеризуються наявністю принаймні однієї мутації, що впливає на шлях MAPK. Також pLGG відрізняються від aLGG за здатністю до злостью трансформації та спонтанної регресії.

4. Гліоми високого ступеня злостью дитячого та дорослого типу мало відрізняються за гістологічними характеристиками, але мають відмінності за локалізацією, біологічною поведінкою, молекулярно-генетичними змінами та прогнозом, що слід враховувати при діагностиці та лікуванні. Основною відмінністю між aHGG і pHGG є мутації генів *IDH 1/2*, а також експресія гена *EGFR*, мутації промотора *TERT*, зміни хромосом (+7/-10) та мутація гена *TP53*, що часто асоціюються із несприятливим прогнозом для пацієнтів із гліомою. У разі гліом pHGG на відміну від гліом aHGG діагностичного та прогностичного значення набувають зміни гістонових білків H3.3 або H3.1 (H3.3 K27 і H3.1 G34).

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки

References

1. Raizer JJ, Fitzner KA, Jacobs DI, Bennett CL, Liebling DB, Luu TH, Trifilio SM, Grimm SA, Fisher MJ, Haleem MS, Ray PS, McKoy JM, DeBoer R, Tulas KM, Deeb M, McKoy JM. Economics of Malignant Gliomas: A Critical Review. *J Oncol Pract.* 2015 Jan;11(1):e59-65. doi: 10.1200/JOP.2012.000560
2. Boele FW, Meads D, Jansen F, Verdonck-de Leeuw IM, Heimans JJ, Reijneveld JC, Short SC, Klein M. Healthcare utilization and productivity loss in glioma patients and family caregivers: the impact of treatable psychological symptoms. *J Neurooncol.* 2020 Apr;147(2):485-494. doi:

- 10.1007/s11060-020-03454-3
3. Zozulya YuA, red. Gliomyi golovnogo mozga (sovremennoe sostoyanie problemy i puti dalneyshih poiskov). K.: UIPK «EksOb»; 2007. Russian.
 4. Li K, Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X, Liu Y, Liu D. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973-2014. *Cancer Med*. 2018 Oct;7(10):5281-5290. doi: 10.1002/cam4.1757
 5. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2022 May 13;14(10):2412. doi: 10.3390/cancers14102412
 6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffiatti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
 7. Gianno F, Giovannoni I, Cafferata B, Diomedei-Camassei F, Minasi S, Barresi S, Buttarelli FR, Alesi V, Cardoni A, Antonelli M, Puggioni C, Colafati GS, Carai A, Vinci M, Mastronuzzi A, Miele E, Alaggio R, Giangaspero F, Rossi S. Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO Classification. *Pathologica*. 2022 Dec;114(6):422-435. doi: 10.32074/1591-951X-830
 8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
 9. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, Wesseling P, Batchelor TT, Cairncross JG, Pfister SM, Rutkowski S, Weller M, Wick W, von Deimling A. Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol*. 2017 Jan;133(1):1-3. doi: 10.1007/s00401-016-1646-x
 10. Thomas DL. 2021 updates to the World Health Organization classification of adult-type and pediatric-type diffuse gliomas: a clinical practice review. *Chin Clin Oncol*. 2023 Feb;12(1):7. doi: 10.21037/cco-22-120
 11. Pfister SM, Reyes-Múgica M, Chan JKC, Hasle H, Lazar AJ, Rossi S, Ferrari A, Jarzembowski JA, Pritchard-Jones K, Hill DA, Jacques TS, Wesseling P, López Terrada DH, von Deimling A, Kratz CP, Cree IA, Alaggio R. A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discov*. 2022 Feb;12(2):331-355. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1094
 12. Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1215-1217. doi: 10.1093/neuonc/noab120
 13. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know-a minireview. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022 Sep;164(9):2453-2464. doi: 10.1007/s00701-022-05301-y
 14. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, Bondy ML. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 4;21(11):1357-1375. doi: 10.1093/neuonc/noz123
 15. Pellerino A, Caccese M, Padovan M, Cerretti G, Lombardi G. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. *Clin Transl Imaging*. 2022; 10: 467-475. doi: 10.1007/s40336-022-00489-6
 16. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020 Oct 30;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200
 17. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*. 2013 Nov;15 Suppl 2(Suppl 2):ii1-56. doi: 10.1093/neuonc/not151
 18. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol*. 2014 Jul;16(7):896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087
 19. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol*. 2022 Oct 5;24(Suppl 5):v1-v95. doi: 10.1093/neuonc/noac202
 20. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
 21. Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, Baugh J, Chaney B, Hoffmann M, Lane A, Fuller C, Miles L, Hawkins C, Bartels U, Bouffet E, Goldman S, Leary S, Foreman NK, Packer R, Warren KE, Broniscer A, Kieran MW, Minturn J, Comito M, Broxson E, Shih CS, Khatua S, Chintagumpala M, Carret AS, Escorza NY, Hassall T, Ziegler DS, Gattardo N, Dholaria H, Doughman R, Benesch M, Drissi R, Nazzarian J, Jabado N, Boddaert N, Varlet P, Giraud G, Castel D, Puget S, Jones C, Hulleman E, Modena P, Giagnacovo M, Antonelli M, Pietsch T, Gielen GH, Jones DTW, Sturm D, Pfister SM, Gerber NU, Grotzer MA, Pfaff E, von Bueren AO, Hargrave D, Solanki GA, Jadrijevic Cvrlje F, Kaspers GJL, Vandertop WP, Grill J, Bailey S, Biassoni V, Massimino M, Calmon R, Sanchez E, Bison B, Warmuth-Metz M, Leach J, Jones B, van Vuurden DG, Kramm CM, Fouladi M. Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1963-1972. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9308
 22. Patil N, Kelly ME, Yeboa DN, Buerki RA, Cioffi G, Balaji S, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of brainstem high-grade gliomas in children and adolescents in the United States, 2000-2017. *Neuro Oncol*. 2021 Jun 1;23(6):990-998. doi: 10.1093/neuonc/noaa295
 23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332
 24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387
 25. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, Asgharzadeh S, Cockburn M, Tihan T, Preston-Martin S. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. *J Neurooncol*. 2013 Nov;115(2):153-60. doi: 10.1007/s11060-013-1212-5
 26. Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol*. 2017 Oct 19;19(11):1553-1564. doi: 10.1093/neuonc/nox091
 27. Girardi F, Matz M, Stiller C, You H, Marcos Gragera R, Valkov MY, Bulliard JL, De P, Morrison D, Wanner M, O'Brian DK, Saint-Jacques N, Coleman MP, Allemani C; CONCORD Working Group. Global survival trends for brain tumors, by histology: analysis of individual records for 556,237 adults diagnosed in 59 countries during 2000-2014 (CONCORD-3). *Neuro Oncol*. 2023 Mar 14;25(3):580-592. doi: 10.1093/neuonc/noac217
 28. Ratnapradipa KL, Yellala A, Shonka N. Exploratory analysis of the spatial distribution of adult glioma age-adjusted county incidence rates, Nebraska Medicine, 2009-2019. *Neurooncol Pract*. 2023 Aug 25;11(1):64-68. doi: 10.1093/nop/npad050
 29. Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, Lan F, Chen Z, Xiong T, Sun H, Wan S. Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975-2018. *Front Oncol*. 2021 Nov 1;11:748061. doi: 10.3389/fonc.2021.748061

30. Ostrom QT, Egan KM, Nabors LB, Gerke T, Thompson RC, Olson JJ, LaRocca R, Chowdhary S, Eckel-Passow JE, Armstrong G, Wienck JK, Bernstein JL, Claus EB, Il'yasova D, Johansen C, Lachance DH, Lai RK, Merrell RT, Olson SH, Sadetzki S, Schildkraut JM, Shete S, Houlston RS, Jenkins RB, Wrensch MR, Melin B, Amos CI, Huse JT, Barnholtz-Sloan JS, Bondy ML. Glioma risk associated with extent of estimated European genetic ancestry in African Americans and Hispanics. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):739-748. doi: 10.1002/ijc.32318
31. Li S, Zhao Y, Huang H. Clinical characteristics and prognostic factors of adult brainstem gliomas: A retrospective analysis of histologically-proven 40 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 3;103(18):e37910. doi: 10.1097/MD.00000000000037910
32. Khalid SI, Kelly R, Adogwa O, Carlton A, Tam E, Naqvi S, Kushkuley J, Ahmad S, Woodward J, Khanna R, Davison M, Munoz L, Byrne R. Pediatric Brainstem Gliomas: A Retrospective Study of 180 Patients from the SEER Database. *Pediatr Neurosurg*. 2019;54(3):151-164. doi: 10.1159/000497440
33. Howell AE, Zheng J, Haycock PC, McAleenan A, Relton C, Martin RM, Kurian KM. Use of Mendelian Randomization for Identifying Risk Factors for Brain Tumors. *Front Genet*. 2018 Nov 12;9:525. doi: 10.3389/fgene.2018.00525
34. Sioutas G, Nikova A, Birbilis T. Risk factors for pediatric glioma. *Folia Med (Plovdiv)*. 2022 Aug 31;64(4):566-571. doi: 10.3897/folmed.e64431
35. Malbari F, Lindsay H. Genetics of Common Pediatric Brain Tumors. *Pediatr Neurol*. 2020 Mar;104:3-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.08.004
36. Andersson U, Degerman S, Dahlin AM, Wibom C, Johansson G, Bondy ML, Melin BS. The association between longer relative leukocyte telomere length and risk of glioma is independent of the potentially confounding factors allergy, BMI, and smoking. *Cancer Causes Control*. 2019 Feb;30(2):177-185. doi: 10.1007/s10552-018-1120-2
37. IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Radiation. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100D.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304362/>
38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2013. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 102.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304630/>
39. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and rates of brain tumors in different age groups in the Swedish National Inpatient Register and the Swedish Cancer Register during 1998-2015. *PLoS One*. 2017 Oct 4;12(10):e0185461. doi: 10.1371/journal.pone.0185461
40. Elwood JM, Win SS, Aye PS, Sanagou M. Trends in brain cancers (glioma) in New Zealand from 1995 to 2020, with reference to mobile phone use. *Cancer Epidemiol*. 2022 Oct;80:102234. doi: 10.1016/j.canep.2022.102234
41. Uddin M, Dhanta R, Pitti T, Barsasella D, Scholl J, Jian WS, Li YJ, Hsu MH, Syed-Abdul S. Incidence and Mortality of Malignant Brain Tumors after 20 Years of Mobile Use. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 4;15(13):3492. doi: 10.3390/cancers15133492
42. Feychting M, Schüz J, Toledano MB, Vermeulen R, Auvinen A, Harbo Poulsen A, Deltour I, Smith RB, Heller J, Kromhout H, Huss A, Johansen C, Tettamanti G, Elliott P. Mobile phone use and brain tumour risk - COSMOS, a prospective cohort study. *Environ Int*. 2024 Mar;185:108552. doi: 10.1016/j.envint.2024.108552
43. Brzozek C, Abramson MJ, Benke G, Karipidis K. Comment on Choi et al. Cellular Phone Use and Risk of Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 20;18(10):5459. doi: 10.3390/ijerph18105459
44. Moskowitz JM, Frank JW, Melnick RL, Hardell L, Belyaev I, Héroux P, Kelley E, Lai H, Maisch D, Mallery-Blythe E, Philips A; International Commission on the Biological Effects of Electromagnetic Fields. COSMOS: A methodologically-flawed cohort study of the health effects from exposure to radiofrequency radiation from mobile phone use. *Environ Int*. 2024 Aug;190:108807. doi: 10.1016/j.envint.2024.108807
45. Feychting M, Schüz J, Toledano MB, Vermeulen R, Auvinen A, Harbo Poulsen A, Deltour I, Smith RB, Heller J, Kromhout H, Huss A, Johansen C, Tettamanti G, Elliott P. Response to the letter to the editor regarding "Mobile phone use and brain tumour risk - COSMOS, a prospective cohort study". *Environ Int*. 2024 Jul;189:108808. doi: 10.1016/j.envint.2024.108808
46. Nyberg R, McCredden J, Hardell L. The European Union assessments of radiofrequency radiation health risks - another hard nut to crack (Review). *Rev Environ Health*. 2023 Aug 23. doi: 10.1515/reveh-2023-0046
47. Dziurzynski K, Chang SM, Heimberger AB, Kalejta RF, McGregor Dallas SR, Smit M, Soroceanu L, Cobbs CS; HCMV and Gliomas Symposium. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2012 Mar;14(3):246-55. doi: 10.1093/neuonc/nor227
48. Duinkerken S, van Kooyk Y, Garcia-Vallejo JJ. Human cytomegalovirus-based immunotherapy to treat glioblastoma: Into the future. *Oncoimmunology*. 2016 Jul 25;5(9):e1214791. doi: 10.1080/2162402X.2016.1214791
49. Cai Z, Yang S, Li X, Chen F, Li W. Viral infection and glioma: a meta-analysis of prognosis. *BMC Cancer*. 2020 Jun 12;20(1):549. doi: 10.1186/s12885-020-06796-3
50. Cuoco JA, Benko MJ, Busch CM, Rogers CM, Prickett JT, Marvin EA. Vaccine-Based Immunotherapeutics for the Treatment of Glioblastoma: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *World Neurosurg*. 2018 Dec;120:302-315. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.202
51. Zhong S, Yang W, Zhang Z, Xie Y, Pan L, Ren J, Ren F, Li Y, Xie H, Chen H, Deng D, Lu J, Li H, Wu B, Chen Y, Peng F, Puduvalli VK, Sai K, Li Y, Cheng Y, Mou Y. Association between viral infections and glioma risk: a two-sample bidirectional Mendelian randomization analysis. *BMC Med*. 2023 Dec 5;21(1):487. doi: 10.1186/s12916-023-03142-9
52. Coghill AE, Kim Y, Hodge JM, Bender N, Smith-Warner SA, Teras LR, Grimsrud TK, Waterboer T, Egan KM. Prospective investigation of herpesvirus infection and risk of glioma. *Int J Cancer*. 2022 Jul 15;151(2):222-228. doi: 10.1002/ijc.33987
53. Vidone M, Alessandrini F, Marucci G, Farnedi A, de Biase D, Ricceri F, Calabrese C, Kurelac I, Porcelli AM, Cricca M, Gasparre G. Evidence of association of human papillomavirus with prognosis worsening in glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2014 Jan;16(2):298-302. doi: 10.1093/neuonc/not140
54. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022 Jan 1;322(1):C1-C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021
55. Zhang L, Wei C, Li D, He J, Liu S, Deng H, Cheng J, Du J, Liu X, Chen H, Sun S, Yu H, Fu J. COVID-19 receptor and malignant cancers: Association of CTSL expression with susceptibility to SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2022 Mar 6;18(6):2362-2371. doi: 10.7150/ijbs.70172
56. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
57. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):707-708. doi: 10.1001/jama.2020.0757
58. Pearson JRD, Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. *Signal Transduct Target Ther*. 2017 Sep 29;2:17040. doi: 10.1038/sigtrans.2017.40
59. Khan I, Hatiboglu MA. Can COVID-19 induce glioma tumorigenesis through binding cell receptors? *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110009. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110009
60. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
61. Banerjee S, Wang X, Du S, Zhu C, Jia Y, Wang Y, Cai Q.

- Comprehensive role of SARS-CoV-2 spike glycoprotein in regulating host signaling pathway. *J Med Virol.* 2022 Sep;94(9):4071-4087. doi: 10.1002/jmv.27820
62. Behboudi E, Nooreddin Faraji S, Daryabor G, Mohammad Ali Hashemi S, Asadi M, Edalat F, Javad Raei M, Hatam G. SARS-CoV-2 mechanisms of cell tropism in various organs considering host factors. *Heliyon.* 2024 Feb 20;10(4):e26577. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26577
 63. Diwanji TP, Engelman A, Snider JW, Mohindra P. Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults. *Adolesc Health Med Ther.* 2017 Sep 22;8:99-113. doi: 10.2147/AHMT.S53391
 64. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, Guldborg R, Gradel KO. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol.* 2017 Dec;135(3):571-579. doi: 10.1007/s11060-017-2607-5
 65. Greuter L, Guzman R, Soleman J. Pediatric and Adult Low-Grade Gliomas: Where Do the Differences Lie? *Children (Basel).* 2021 Nov 22;8(11):1075. doi: 10.3390/children8111075
 66. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, Guo D, Ullrich NJ, Robison NJ, Chi SN, Beroukhir R, Kieran MW, Manley PE. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Jul;61(7):1173-9. doi: 10.1002/pbc.24958
 67. Soleman J, Roth J, Ram Z, Yalon M, Constantini S. Malignant transformation of a conservatively managed incidental childhood cerebral mass lesion: controversy regarding management paradigm. *Childs Nerv Syst.* 2017 Dec;33(12):2169-2175. doi: 10.1007/s00381-017-3566-z
 68. Soleman J, Kozyrev DA, Ben-Sira L, Constantini S, Roth J. Management of incidental brain tumors in children: a systematic review. *Childs Nerv Syst.* 2020 Aug;36(8):1607-1619. doi: 10.1007/s00381-020-04658-8
 69. Jakola AS, Boulet D, Reinertsen I, Skjulsvik AJ, Sagberg LM, Bø HK, Gulati S, Sjøvik K, Solheim O. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2020 Jan;146(2):373-380. doi: 10.1007/s11060-020-03391-1
 70. Chamdine O, Broniser A, Wu S, Gajjar A, Qaddoumi I. Metastatic Low-Grade Gliomas in Children: 20 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Jan;63(1):62-70. doi: 10.1002/pbc.25731
 71. Munshey A, Moore J, Maclean C, Longano A, Goldschlager T. Cranial Pilocytic Astrocytoma With Spinal Drop Metastasis in an Adult: Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* 2017 Feb;98:883.e7-883.e12. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.013
 72. Shofty B, Ben Sira L, Constantini S. Neurofibromatosis 1-associated optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2020 Oct;36(10):2351-2361. doi: 10.1007/s00381-020-04697-1
 73. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, Scott HS, Plon SE, Tabori U. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res.* 2017 Jun 15;23(12):e46-e53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0589
 74. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol.* 2018 Jan;33(1):73-81. doi: 10.1177/0883073817739509
 75. Tang Y, Gutmann DH. Neurofibromatosis Type 1-Associated Optic Pathway Gliomas: Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res.* 2023 Jul 13;15:667-681. doi: 10.2147/CMAR.S36267
 76. Roth J, Ber R, Constantini S. Neurofibromatosis Type 1-Related Hydrocephalus: Treatment Options and Considerations. *World Neurosurg.* 2019 Aug;128:e664-e668. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.231
 77. Corlette L, Reid A, Roberts-Thomson S, Christie M, Gaillard F. Solitary subependymal giant cell astrocytoma: Case report and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2020 Dec;82(Pt A):26-28. doi: 10.1016/j.jocn.2020.10.017
 78. Gogos AJ, Young JS, Pereira MP, Morshed RA, Potts MB, Hervey-Jumper SL, Berger MS. Surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2020 Oct 2;135(2):480-487. doi: 10.3171/2020.6.JNS201296
 79. Khatua S, Gutmann DH, Packer RJ. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma: Molecular interplay and therapeutic insights. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Mar;65(3). doi: 10.1002/pbc.26838
 80. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, Nobre L, Guerreiro Stucklin A, Bennett J, Siddaway R, Li C, Pajovic S, Arnoldo A, Kowalski PE, Johnson M, Sheth J, Lassaletta A, Tatevossian RG, Orisme W, Qaddoumi I, Surrey LF, Li MM, Waanders AJ, Gilheeny S, Rosenblum M, Bale T, Tsang DS, Laperriere N, Kulkarni A, Ibrahim GM, Drake J, Dirks P, Taylor MD, Rutka JT, Laughlin S, Shroff M, Shago M, Hazrati LN, D'Arcy C, Ramaswamy V, Bartels U, Huang A, Bouffet E, Karajannis MA, Santi M, Ellison DW, Tabori U, Hawkins C. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell.* 2020 Apr 13;37(4):569-583.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.011
 81. Peeters SM, Muftuoglu Y, Na B, Daniels DJ, Wang AC. Pediatric Gliomas: Molecular Landscape and Emerging Targets. *Neurosurg Clin N Am.* 2021 Apr;32(2):181-190. doi: 10.1016/j.nec.2020.12.001
 82. Bennett J, Yeo KK, Tabori U, Hawkins C, Lim-Fat MJ. Pediatric-type low-grade gliomas in adolescents and young adults-challenges and emerging paradigms. *Childs Nerv Syst.* 2024 May 18. doi: 10.1007/s00381-024-06449-x
 83. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, Wu S, Ligon AH, Lindeman N, Banerjee A, Packer RJ, Kilburn LB, Goldman S, Pollack IF, Qaddoumi I, Jakacki RI, Fisher PG, Dhall G, Baxter P, Kreissman SG, Stewart CF, Jones DTW, Pfister SM, Vezina G, Stern JS, Panigrahy A, Patay Z, Tamrazi B, Jones JY, Haque SS, Enterline DS, Cha S, Fisher MJ, Doyle LA, Smith M, Dunkel IJ, Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):1011-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3
 84. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, Guerreiro Stucklin A, Zhukova N, Arnoldo A, Ryall S, Ling C, McKeown T, Loukides J, Cruz O, de Torres C, Ho CY, Packer RJ, Tatevossian R, Qaddoumi I, Harrelld JH, Dalton JD, Mulcahy-Levy J, Foreman N, Karajannis MA, Wang S, Snuderl M, Nageswara Rao A, Giannini C, Kieran M, Ligon KL, Garre ML, Nozza P, Mascelli S, Raso A, Mueller S, Nicolaidis T, Silva K, Perbet R, Vasiljevic A, Faure Conter C, Frappaz D, Leary S, Crane C, Chan A, Ng HK, Shi ZF, Mao Y, Finch E, Eisenstat D, Wilson B, Carret AS, Hauser P, Sumerauer D, Krskova L, Larouche V, Fleming A, Zelcer S, Jabado N, Rutka JT, Dirks P, Taylor MD, Chen S, Bartels U, Huang A, Ellison DW, Bouffet E, Hawkins C, Tabori U. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2934-2941. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8726
 85. Hanada T, Rahayu TU, Yamahata H, Hirano H, Yoshioka T, Arita K. Rapid malignant transformation of low-grade astrocytoma in a pregnant woman. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Oct;42(10):1385-1389. doi: 10.1111/jog.13072
 86. Schmidt BT, Hanna A. Deadly Proliferation and Transformation of Pilocytic Astrocytoma in Pregnancy. *World Neurosurg.* 2020 Jan;133:99-103. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.125
 87. Barresi V, Eccher A, Simbolo M, Cappellini R, Ricciardi GK, Calabria F, Cancedda M, Mazzarotto R, Bonetti B, Pinna G, Sala F, Ghimenton C, Scarpa A. Diffuse gliomas in patients aged 55 years or over: A suggestion for IDH mutation testing. *Neuropathology.* 2020 Feb;40(1):68-74. doi: 10.1111/neup.12608
 88. Nafe R, Porto L, Samp PF, You SJ, Hattingen E. Adult-type and Pediatric-type Diffuse Gliomas: What the Neuroradiologist Should Know. *Clin Neuroradiol.* 2023 Sep;33(3):611-624. doi: 10.1007/s00062-023-01277-z
 89. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016 Oct 1;20(5 Suppl):S2-8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8
 90. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan

- JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.* 2021 Oct 5;23(12 Suppl 2):iii1-iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200
91. Bakas S, Sako C, Akbari H, Bilello M, Sotiras A, Shukla G, Rudie JD, Santamaria NF, Kazerooni AF, Pati S, Rathore S, Mamourian E, Ha SM, Parker W, Doshi J, Baid U, Bergman M, Binder ZA, Verma R, Lustig RA, Desai AS, Bagley SJ, Mourelatos Z, Morrissette J, Watt CD, Brem S, Wolf RL, Melhem ER, Nasrallah MP, Mohan S, O'Rourke DM, Davatzikos C. The University of Pennsylvania glioblastoma (UPenn-GBM) cohort: advanced MRI, clinical, genomics, & radiomics. *Sci Data.* 2022 Jul 29;9(1):453. doi: 10.1038/s41597-022-01560-7
 92. Aggarwal P, Luo W, Pehlivan KC, Hoang H, Rajappa P, Cripe TP, Cassidy KA, Lee DA, Cairo MS. Pediatric versus adult high grade glioma: Immunotherapeutic and genomic considerations. *Front Immunol.* 2022 Nov 22;13:1038096. doi: 10.3389/fimmu.2022.1038096
 93. Korshunov A, Schrimpf D, Ryzhova M, Sturm D, Chavez L, Hovestadt V, Sharma T, Habel A, Burford A, Jones C, Zheludkova O, Kumirova E, Kramm CM, Golanov A, Capper D, von Deimling A, Pfister SM, Jones DTW. H3-/IDH-wild type pediatric glioblastoma is comprised of molecularly and prognostically distinct subtypes with associated oncogenic drivers. *Acta Neuropathol.* 2017 Sep;134(3):507-516. doi: 10.1007/s00401-017-1710-1
 94. Solomon DA, Wood MD, Tihan T, Bollen AW, Gupta N, Phillips JJ, Perry A. Diffuse Midline Gliomas with Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations. *Brain Pathol.* 2016 Sep;26(5):569-80. doi: 10.1111/bpa.12336
 95. Roux A, Pallud J, Saffroy R, Edjlali-Goujon M, Debily MA, Boddart N, Sanson M, Puget S, Knafo S, Adam C, Faillot T, Cazals-Hatem D, Mandonnet E, Polivka M, Dorfmueller G, Dauta A, Desplanques M, Gareton A, Pages M, Tauziède-Espariat A, Grill J, Bourdeaut F, Doz F, Dhermain F, Mokhtari K, Chretien F, Figarella-Branger D, Varlet P. High-grade gliomas in adolescents and young adults highlight histomolecular differences from their adult and pediatric counterparts. *Neuro Oncol.* 2020 Aug 17;22(8):1190-1202. doi: 10.1093/neuonc/noaa024
 96. Joyner DA, Garrett J, Batchala PP, Rama B, Ravicz JR, Patrie JT, Lopes MB, Fadul CE, Schiff D, Jain R, Patel SH. MRI features predict tumor grade in isocitrate dehydrogenase (IDH)-mutant astrocytoma and oligodendroglioma. *Neuroradiology.* 2023 Jan;65(1):121-129. doi: 10.1007/s00234-022-03038-0
 97. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(10):815-834. doi: 10.2174/1568026620666200303123102
 98. Rallis KS, George AM, Wozniak AM, Bigogno CM, Chow B, Hanrahan JG, Sideris M. Molecular Genetics and Targeted Therapies for Paediatric High-grade Glioma. *Cancer Genomics Proteomics.* 2022 Jul-Aug;19(4):390-414. doi: 10.21873/cgp.20328
 99. Yang Z, Ling F, Ruan S, Hu J, Tang M, Sun X, Long W. Clinical and Prognostic Implications of 1p/19q, IDH, BRAF, MGMT Promoter, and TERT Promoter Alterations, and Expression of Ki-67 and p53 in Human Gliomas. *Cancer Manag Res.* 2021 Nov 23;13:8755-8765. doi: 10.2147/CMAR.S336213
 100. Picart T, Barritault M, Poncet D, Berner LP, Izquierdo C, Tabouret E, Figarella-Branger D, Idbaih A, Bielle F, Bourge V, Vandebos FB, Moyal EC, Uro-Coste E, Guyotat J, Honnorat J, Gabut M, Meyronet D, Ducray F. Characteristics of diffuse hemispheric gliomas, H3 G34-mutant in adults. *Neurooncol Adv.* 2021 Apr 19;3(1):vdab061. doi: 10.1093/naajnl/vdab061
 101. Lim KY, Won JK, Park CK, Kim SK, Choi SH, Kim T, Yun H, Park SH. H3 G34-mutant high-grade glioma. *Brain Tumor Pathol.* 2021 Jan;38(1):4-13. doi: 10.1007/s10014-020-00378-8

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):23-29
doi: 10.25305/unj.309045

Вплив кількості аневризм на перебіг гострого періоду субарахноїдального крововиливу в пацієнтів із множинними мозковими аневризмами

Ю.О. Солодовнікова, А.С. Сон

Кафедра неврології та
нейрохірургії, Одеський
національний медичний
університет, Одеса, Україна

Надійшла до редакції 25.07.2024
Прийнята до публікації 02.09.2024

Адреса для листування:

Солодовнікова Юлія
Олександрівна, кафедра
неврології та нейрохірургії,
Одеський національний медичний
університет, вул. Тініста, 8, Одеса,
65125, Україна, e-mail: julie-sinel@
ukr.net

Мета: проаналізувати вплив кількості артеріальних аневризм (АА) на перебіг гострого періоду субарахноїдального крововиливу (САК).

Матеріали і методи. Проведено поперечне кроссекційне ретроспективне дослідження з участю 92 пацієнтів у гострий період САК унаслідок розриву множинних мозкових аневризм. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від кількості аневризм: група 1 (n=71) – із 2 АА, група 2 (n=21) – із ≥ 3 АА. Демографічні показники (вік, стать) та клініко-інструментальні чинники перебігу (коморбідність, поширеність крововиливу, ступінь тяжкості при госпіталізації, клінічні вияви), особливості лікування та його результати оцінювали за допомогою дескриптивної статистики та логістичної регресії.

Результати. Наявність супутніх захворювань у 3,4 разу ймовірніша в пацієнтів із ≥ 3 АА (p=0,143). Ці пацієнти в 1,9 разу частіше надходили в стаціонар з оцінкою 2 за шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургічних товариств (WFNS) (p=0,335), тоді як пацієнти групи 1 – вдвічі частіше з оцінкою 3 (p=0,447), пацієнти обох груп однаково часто надходили з оцінкою 4 (p=0,978). Імовірність надходження з оцінкою 5 за шкалою WFNS для пацієнтів групи 2 була в 1,8 разу вище (p=0,83). Наявність менінгеального синдрому підвищувала ризик наявності ≥ 3 АА більш ніж у 4 рази (відношення шансів (ВШ) – 4,41, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,41–47,13, p=0,21). Наявність рухових порушень значно знижувала ризик наявності ≥ 3 АА (ВШ – 0,63, 95% ДІ 0,09–4,18, p=0,63). Пацієнти групи 2 мали дещо більшу ймовірність розвитку вазоспазму (ВШ – 1,22, 95% ДІ 0,34–4,31, p=0,752). Наявність супутніх захворювань зростала в міру збільшення кількості АА (ВШ – 3,42, 95% ДІ 0,65–17,62, p=0,143).

Висновки. Наявність супутніх захворювань більше ніж удвічі збільшувало шанси на наявність ≥ 3 АА. Пацієнти з меншою кількістю АА вдвічі частіше надходили в легшому стані (WFNS 2). Імовірність тяжкості стану 5 за шкалою WFNS при надходженні до стаціонару для пацієнтів групи 2 була в 1,8 разу вище, ніж для хворих групи 1. Імовірність виникнення рухових розладів зменшувалася в 4,4 разу зі збільшенням кількості аневризм. Імовірність розвитку вазоспазму дещо підвищувалася зі збільшенням кількості АА. Отримані дані свідчать про важливість комплексного підходу до оцінки пацієнтів із САК та необхідність моніторингу для пацієнтів із високим ризиком вазоспазму.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив; множинні мозкові аневризми; лікування

Вступ

Множинні мозкові аневризми (ММА) становлять 20–34% від усіх внутрішньомозкових аневризм і мають підвищений ризик розриву порівняно з поодинокими аневризмами. Основні чинники ризику розриву – вік, стать і розташування аневризми. Щорічний ризик розриву множинних аневризм становить 1–2% залежно від додаткових чинників (підвищений тиск та особиста або сімейна історія крововиливів) [1, 2].

Сучасні дослідження виявили комплекс генетичних та молекулярних чинників, що впливають на розрив ММА [3]. Спадкові генетичні мутації часто пов'язані з підвищеним ризиком розвитку та розриву аневризм. Відомо, що такі стани, як синдроми Елерса–

Данлоса й Марфана, а також дефіцит фактора VII можуть підвищувати ймовірність появи ММА через порушення цілісності стінок судин [4].

Доведено, що молекулярні механізми, пов'язані з порушенням функцій мітохондріальних білків, також відіграють важливу роль у патогенезі розриву ММА. Наприклад, білки AIF1, CCDC90B і tRNA Pusa пов'язані з підвищеним ризиком розриву аневризм, оскільки вони можуть впливати на енергетичний обмін і структурні процеси в клітинах судинних стінок [5]. Запальні процеси, спричинені дисбалансом у функціонуванні імунних клітин, можуть спричинити розвиток множинних аневризм, особливо при підвищеному артеріальному тиску [4].

Copyright © 2024 Ю.О. Солодовнікова, А.С. Сон



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

Множинні мозкові аневризми характеризуються вищим ризиком ускладнень порівняно з поодинокими аневризмами, особливо щодо їх розриву. Однією з особливостей перебігу є те, що ризик розриву може відрізнятись залежно від локалізації, розміру та морфологічних характеристик аневризми. У нашому дослідженні розмір розірваних аневризм у більшості випадків становив від 5 до 10 мм, але цей чинник потребує подальшого вивчення через відмінності між дослідженнями. Аневризми, локалізовані на передній сполучній артерії, розривалися частіше, ніж в інших місцях, менше розірваних аневризм були розташовані на внутрішній сонній та середній мозковій артеріях. Лише в пацієнтів із двома або трьома аневризмами спостерігали розрив аневризми. У групі з ММА заереєстровано найбільшу частоту розриву [6].

Аневризми, розташовані в задніх відділах мозкового кровообігу або діаметром понад 5 мм, частіше піддавалися розриву. Крім того, у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом (САК) в анамнезі підвищується ризик повторного крововиливу з іншої аневризми [1, 2].

Перебіг ММА має низку інших особливостей, які ускладнюють їх діагностику та лікування. Часто ці аневризми розвиваються безсимптомно, і лише розрив однієї з них призводить до появи небезпечних для життя станів, таких як САК. Пацієнти можуть відчувати сильний головний біль, нудоту, втратити свідомість або мати інсультподібні симптоми, але до того симптоматика може бути незначною або відсутньою. Важливою особливістю ММА є те, що вони можуть мати різні розміри та локалізації. Деякі аневризми можуть бути стабільними, інші ростуть або розриваються через підвищений артеріальний тиск чи інші чинники ризику. Це ускладнює моніторинг, оскільки кожна аневризма має індивідуальний ризик розриву [4].

У випадках, коли ММА локалізовані в різних відділах судинної системи, можливе виникнення різних ускладнень, зокрема повторних крововиливів, навіть після хірургічного втручання на одній з аневризм. Наприклад, після лікування однієї аневризми інша може залишитися непоміченою або утворитися на іншій ділянці судини [5]. Сучасні дослідження показують, що для ММА характерний розвиток нових аневризм (*de novo*), що свідчить про необхідність постійного моніторингу пацієнтів, особливо після хірургічного лікування. Важливими чинниками, що впливають на цей процес, є гіпертензія, атеросклероз, куріння, а також генетичні чинники, які можуть впливати на стабільність стінок судин [4].

Артеріальна гіпертензія є одним із ключових чинників ризику розриву аневризми. Збільшення тиску на стінки судин може спричинити їх розрив, особливо якщо стінки судин уже ослаблені через наявність аневризми. Пацієнти з гіпертензією мають вищий ризик крововиливу, тому вони мають постійно контролювати свій тиск [2, 7].

Мультифакторний аналіз ризику розриву ММА виявив особливий негативний вплив віку до 40 років, куріння понад 20 сигарет на день, наявності неконтрольованої гіпертонії та локалізації аневризми на С₇-сегменті внутрішньої сонної артерії або передньої сполучної артерії. Розірвані аневризми мали більший розмір та ширшу шийку [8].

Атеросклеротичні зміни в судинах знижують їхню еластичність, що підвищує ймовірність розриву аневризми під впливом гемодинамічного стресу [1].

Незважаючи на те, що дані щодо прямого впливу діабету на розрив аневризм суперечливі, існує думка, що діабет може погіршити загальний стан судин і зменшити їхню здатність до відновлення після пошкодження, що опосередковано підвищує ризик розриву. Нікотин і токсини, що містяться в сигаретному димі, пошкоджують судинну стінку та спричиняють розвиток аневризм. Куріння також пов'язане з підвищеним ризиком утворення нових аневризм та їх розриву [2].

Мета: проаналізувати вплив кількості артеріальних аневризм на перебіг гострого періоду субарахноїдального крововиливу.

Матеріали і методи

Учасники дослідження

Проаналізовано 480 історій хвороби пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Одеській міській клінічній лікарні № 11 у період з 2000 до 2023 р., з них 92 мали ММА.

Проведення дослідження схвалене Комісією з етики та біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №7 від 30.09.2019 р.). Від усіх пацієнтів отримана усвідомлена та добровільна письмова згода на участь у дослідженні та публікацію даних.

Критерії залучення:

хворі в гострий період САК унаслідок розриву ММА.

Характеристики груп

Пацієнтів із розривом ММА розподілили на дві групи залежно від кількості аневризм: група 1 (n=71) – із 2 артеріальними аневризмами (АА), група 2 (n=21) – із ≥ 3 АА. Групи були порівнянними за віком (**Рис. 1**). У групі 2 значно переважали жінки (**Рис. 2**).

У групі 2 кількість пацієнтів із 3 АА становила 16 (76,2%), з 4 АА – 4 (19%), з 5 АА – 1 (2,4%), з 6 АА – 1 (2,4%).

Більшість пацієнтів із ММА надходили в легкому стані зі збереженою або незначно пригніченою свідомістю, лише 2,2% із них – у край тяжкому стані. Розподіл за ступенем тяжкості в групах мав відмінності – серед пацієнтів із ≥ 3 АА значно більшою була група осіб, госпіталізованих у край тяжкому стані (**Рис. 3**).

Дизайн дослідження

Проведено поперечне крос-секційне ретроспективне дослідження. Проаналізовано демографічні показники (вік, стать) та клініко-інструментальні чинники перебігу САК (коморбідність, поширеність крововиливу, ступінь тяжкості при надходженні, клінічні вияви), особливості лікування та його результати.

Статистичний аналіз

У дослідженні використано дескриптивну статистику та логістичну регресію. Критичним рівнем статистичної значущості (p) при перевірці гіпотези вважали 0,05. Для розрахунків застосовували програму Microsoft Excel.

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

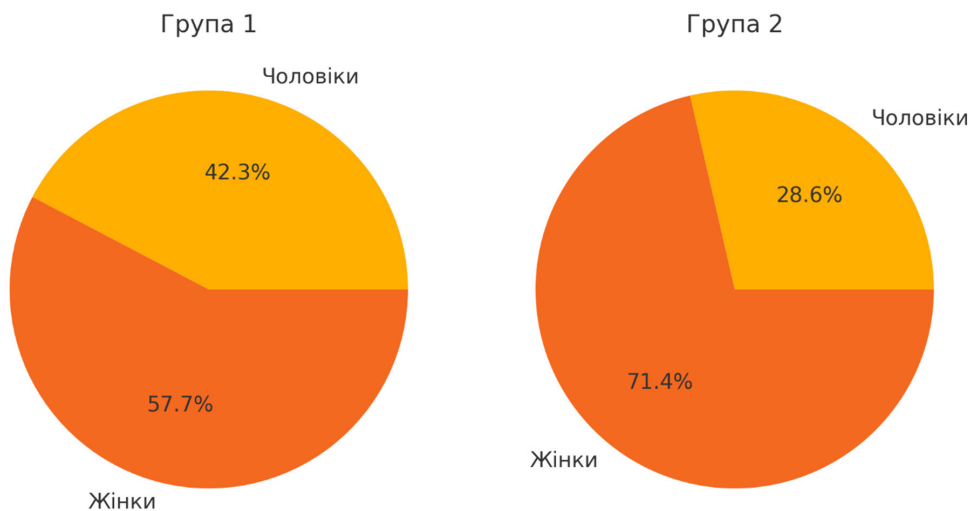


Рис. 1. Розподіл за статтю

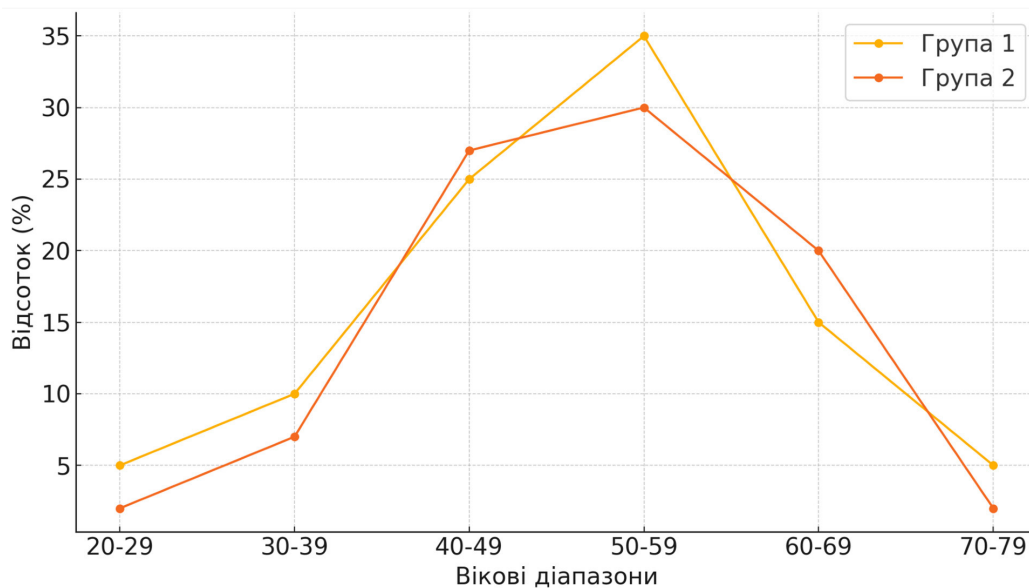


Рис. 2. Розподіл за віком

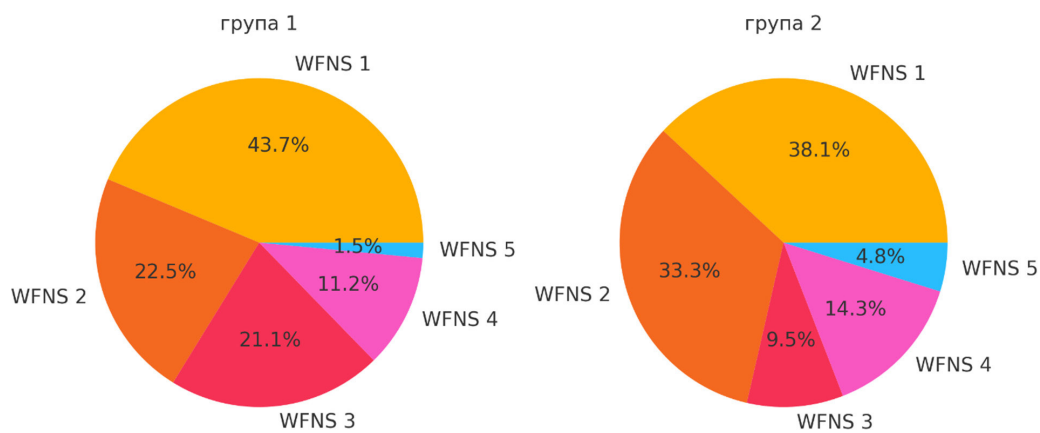


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за шкалою WFNS при госпіталізації

Результати та обговорення

У більшості пацієнтів із ММА (88%) виявлено позитивні менінгеальні знаки. Статистично значущої різниці між групами не встановлено (**Рис. 4**).

Моторний дефіцит при госпіталізації значно варіював у групах. Парези були наявні в 77 (84%) пацієнтів групи 1 та лише в 2 (9,5%) пацієнтів у групі 2.

Вазоспазм спостерігали в 47 (51,1%) пацієнтів. Летальність серед пацієнтів із вазоспазмом становила 11,1%, у пацієнтів без вазоспазму – 19,1%.

Особливості поширення крововиливу і пацієнтів із ММА наведено на **Рис. 5** та **6**.

Інтракраніальні ускладнення частіше спостерігали в групі 1, екстракраніальні септичні ускладнення – у 2-й групі (**Рис. 7**).

У групі 1 вазоспазм розвинувся в 36 (50,8%) пацієнтів, клінічно – у 7 пацієнтів (9,9%), ангіографічно підтверджений у 9 пацієнтів (12,7%), відтермінована церебральна ішемія – 20 (28,2%). Летальність серед пацієнтів із вазоспазмом становила 19,4%, без вазоспазму – 11,4% (**Рис. 8**).

Серед жінок у групі 1 вазоспазм виникав дещо рідше порівняно з чоловіками. У групі без вазоспазму

переважали пацієнти старшого віку (близько 60–70 років), тоді як у групі з вазоспазмом кількість пацієнтів у різних вікових групах була майже однаковою.

Супутні захворювання виявили в 72 (78,3%) пацієнтів. Частка пацієнтів із вазоспазмом та наявністю супутніх захворювань була більшою, ніж пацієнтів без вазоспазму, що може свідчити про потенційний зв'язок між коморбідністю та підвищеним ризиком розвитку вазоспазму.

Найпоширенішим видом крововиливу в обох групах був САК. Однак складніші форми крововиливу, такі як комбінація САК із вентрикулярним та паренхіматозним крововиливом, частіше асоціювалися з розвитком вазоспазму.

У групі 2 коморбідність була наявна в 53 (74,6%) пацієнтів. При цьому вазоспазм спостерігався у 11 (52,4%), із них клінічно – у 2 (9,5%), ангіографічно підтверджений – у 2 (9,5%), відтермінована церебральна ішемія – у 7 (33,3%). Летальність серед пацієнтів із вазоспазмом становила 18,2%, серед пацієнтів без вазоспазму – 10,0%.

Жінки з більшою кількістю ММА мали дещо більшу частоту вазоспазму порівняно з чоловіками.

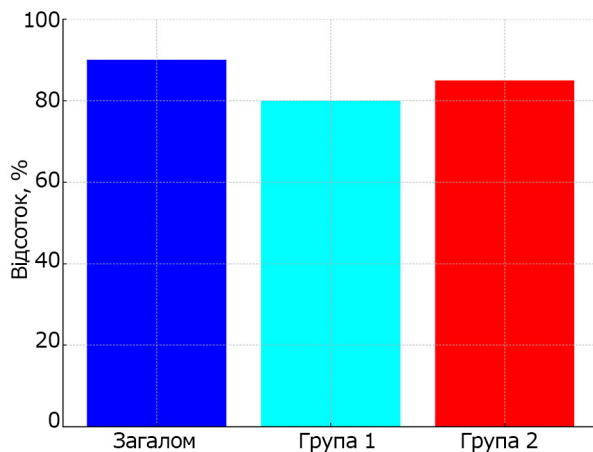


Рис. 4. Менінгеальний синдром



Рис. 5. Види крововиливу в групі 1



Рис. 6. Види крововиливу в групі 2

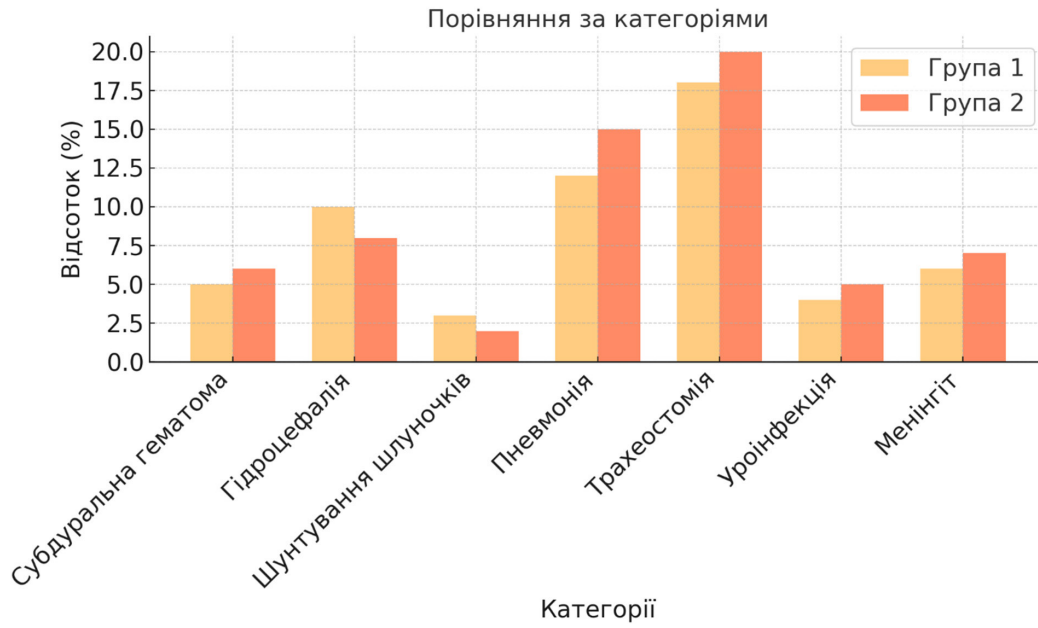


Рис. 7. Ускладнення

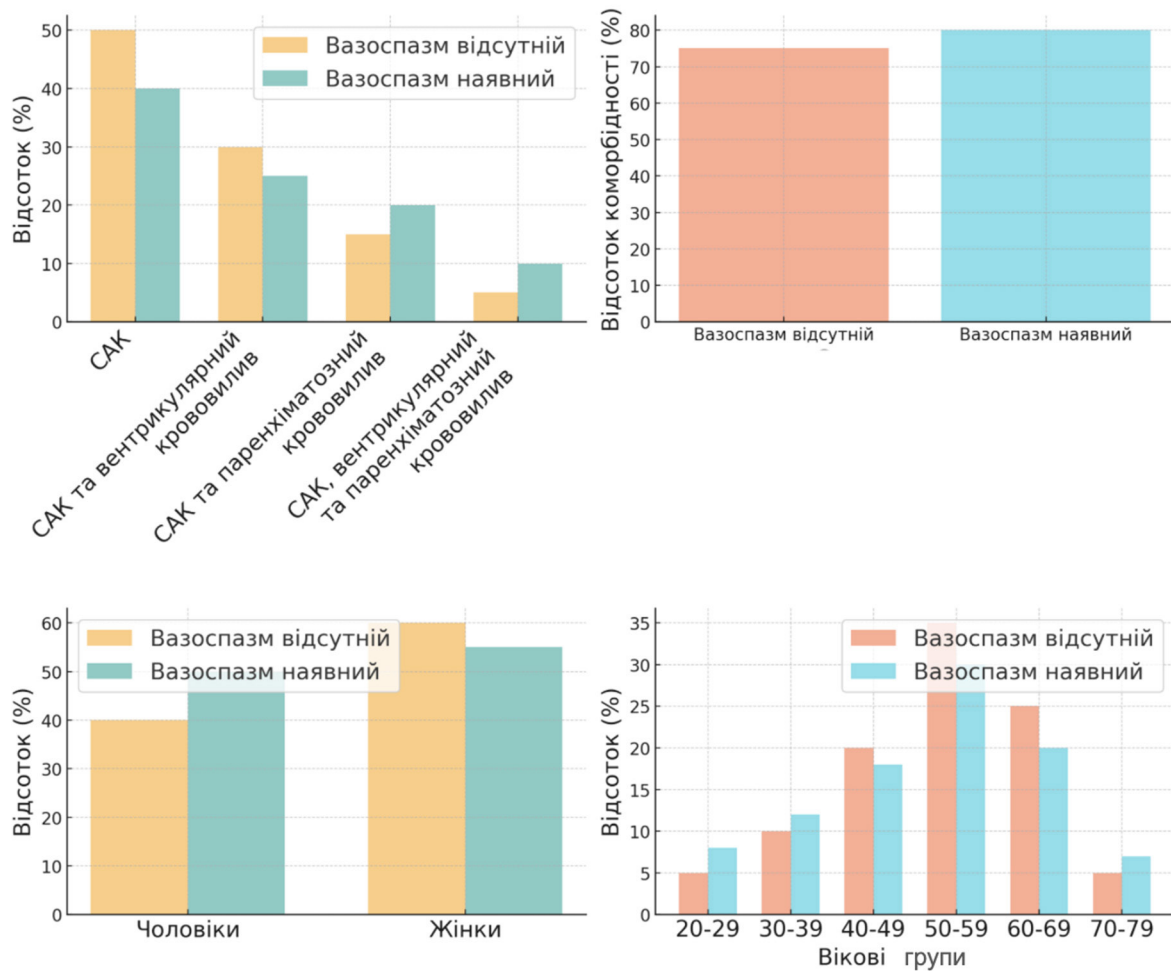


Рис. 8. Наявність вазоспазму залежно від віку, статі, коморбідності та виду крововиливу в групі 1

У групі 2 спостерігалась значна відмінність між віковими групами. У вікових групах 45, 50, 55 і 70 років вазоспазм траплявся частіше. У цих вікових групах вазоспазм був поширеніший, тоді як інші вікові групи демонстрували або низьку частоту, або відсутність вазоспазму.

В осіб із супутніми захворюваннями частота вазоспазму значно перевищувала таку в осіб без коморбідності (Рис. 9).

Складніші форми крововиливу (комбінація САК із вентрикулярним та паренхіматозним крововиливом) частіше асоціювалися з розвитком вазоспазму.

Аналіз наведених результатів із використанням методу біноміальної логістичної регресії виявив низку тенденцій та закономірностей, що не досягли рівня статистичної значущості, але в цілому відображують особливості перебігу ММА. Хоча вважається, що значущість (наприклад, $p < 0,05$) є зручним показником, але поріг 0,05 є умовним і значення p не підходить для керування клінічними або науковими рішеннями. Значення p означає (статистичну) ймовірність, а не (клінічну) упевненість, тобто воно статистично характеризує індивідуальні порівняння, але без клінічної інтерпретації. Менший розмір вибірки може суттєво впливати на значення p .

Багатофакторний аналіз вказує на статистично значущий кумулятивний вплив проаналізованих чинників ($p=0,023$). Так, наявність супутніх захворювань у 3,4 рази ймовірніша серед пацієнтів із ≥ 3 АА (ВШ – 3,4233, 95% ДІ 0,660–17,762, $p=0,143$).

Пацієнти групи 2 в 1,9 рази частіше надходили в стаціонар з оцінкою 2 за шкалою WFNS ($p=0,335$).

Оцінку за WFNS 3 при госпіталізації вдвічі частіше реєстрували в групі 1 ($p=0,447$). Пацієнти з груп 1 та 2 надходили однаково часто з оцінкою за шкалою WFNS 4 ($p=0,978$). Ймовірність надходження з оцінкою 5 за шкалою WFNS для пацієнтів у групі 2 була в 1,8 рази вища ($p=0,830$) (Рис. 10).

Наявність менингеального синдрому підвищувала ризик наявності ≥ 3 АА більш ніж у 4 рази (відношення шансів (ВШ) – 4,41, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,41–47,13, $p=0,21$). Наявність рухових порушень значно знижувала ризик наявності ≥ 3 АА (ВШ – 0,63, 95% ДІ 0,09–4,18, $p=0,63$). Пацієнти групи 2 мали дещо більшу ймовірність розвитку вазоспазму (ВШ – 1,22, 95% ДІ 0,34–4,31, $p=0,752$). Наявність супутніх захворювань зростала в міру збільшення кількості АА (ВШ – 3,42, 95% ДІ 0,65–17,62, $p=0,143$).

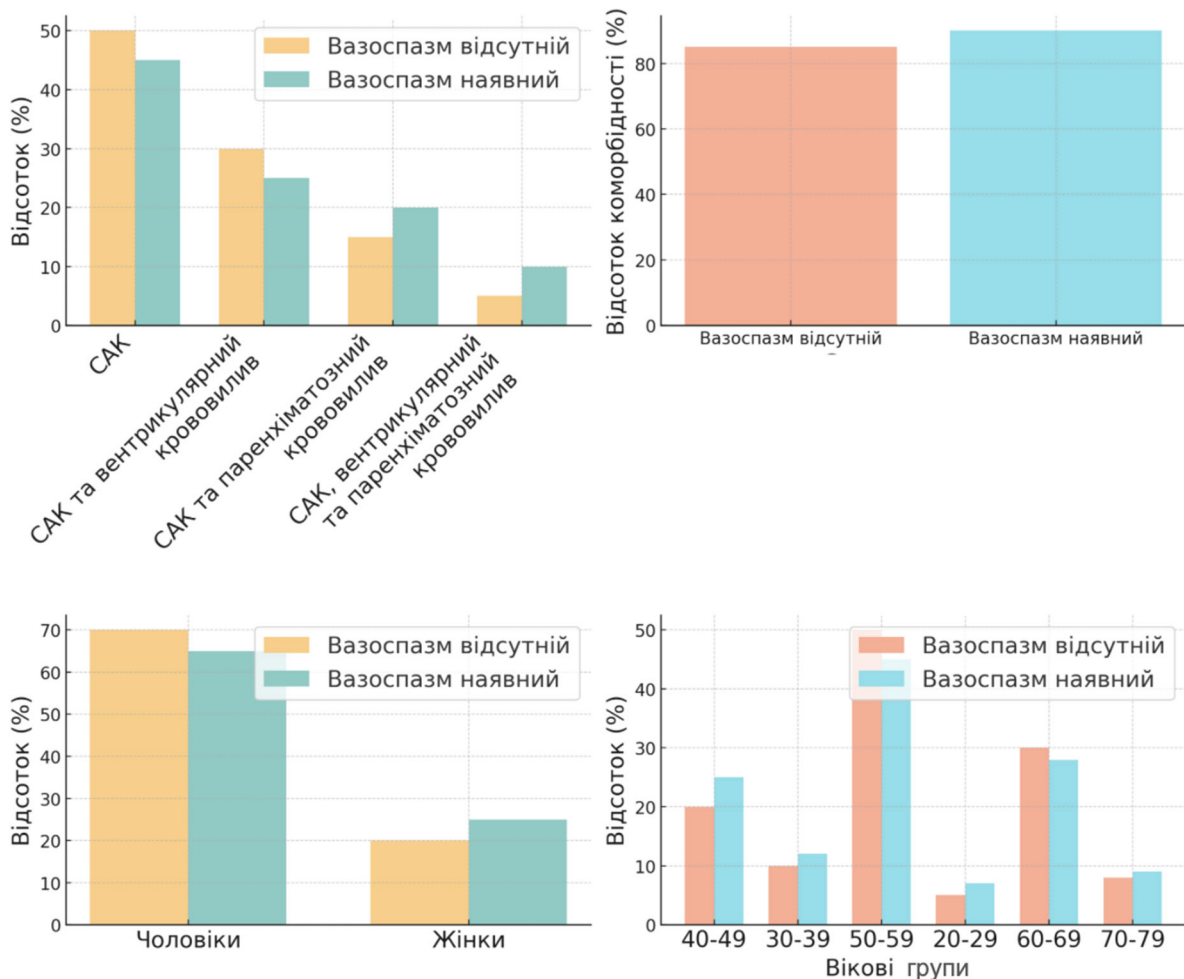


Рис. 9. Розподіл вазоспазму залежно від віку, статі, коморбідності та виду крововиливу в групі 2

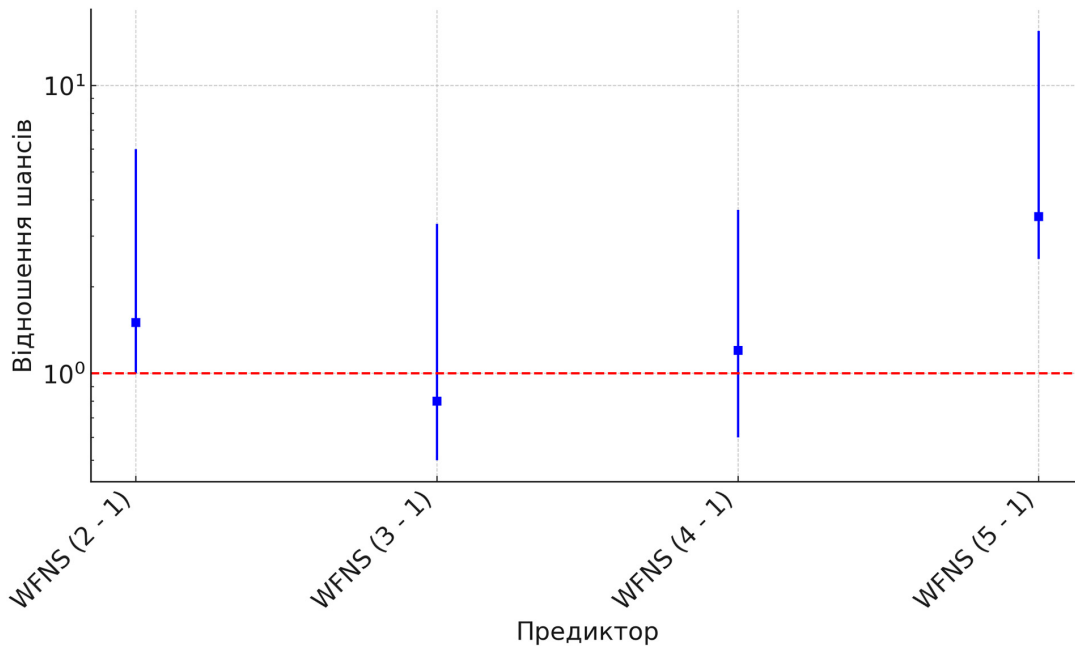


Рис. 10. Графік логістичної регресії з оцінкою відношення шансів із відповідними довірчими інтервалами

Висновки

Наявність супутніх захворювань більше ніж утричі збільшувало шанси на наявність ≥ 3 АА. Пацієнти з меншою кількістю АА вдвічі частіше надходили в легшому стані (WFNS 2). Імовірність тяжкості стану 5 за шкалою WFNS при надходженні до стаціонару для пацієнтів групи 2 була в 1,8 разу вище, ніж для хворих групи 1. Імовірність виникнення рухових розладів зменшувалася в 4,4 разу зі збільшенням кількості аневризм. Імовірність розвитку вазоспазму дещо підвищувалася зі збільшенням кількості АА.

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 й Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Інформована згода

Від кожного із пацієнтів отримано інформовану згоду.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Li Y, Bai X, Tu H, Zou Z, Huang Y, Cai J. Multiple intracranial enlarging dissecting aneurysms: a case report. BMC Neurol. 2023 Jul 12;23(1):265. doi: 10.1186/s12883-023-03303-6
- Deniwar MA. Management of multiple and unruptured cerebral aneurysms. Egypt J Neurosurg. 2022;37:26. doi: 10.1186/s41984-022-00170-0.
- Bakker MK, Ruigrok YM. Genetics of Intracranial Aneurysms. Stroke. 2021 Aug;52(9):3004-3012. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032621
- Schilling AM, Heidenreich JO, Oldenburg AC, Pietilä T, Stendel R, Wolf KJ. Multiple cerebral aneurysms in factor VII deficiency. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 May;25(5):784-6.
- Wang S, Wang J, Niu Z, Zhang K, Yang T, Hou S, Lin N. Causal relationship between mitochondrial-associated proteins and cerebral aneurysms: a Mendelian randomization study. Front Neurol. 2024 Jul 17;15:1405086. doi: 10.3389/fneur.2024.1405086
- Grochowski C, Litak J, Kulesza B, et al. Size and location correlations with higher rupture risk of intracranial aneurysms. J Clin Neurosci. 2017; S0967586817314479. doi:10.1016/j.jocn.2017.10.064.
- Sato T, Matsushige T, Chen B, Gembruch O, Dammann P, Jabbarli R, Forsting M, Junker A, Maderwald S, Quick HH, Ladd ME, Sure U, Wrede KH. Correlation Between Thrombus Signal Intensity and Aneurysm Wall Thickness in Partially Thrombosed Intracranial Aneurysms Using 7T Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo Magnetic Resonance Imaging. Front Neurol. 2022 Feb 18;13:758126. doi: 10.3389/fneur.2022.758126
- Jiang H, Weng YX, Zhu Y, Shen J, Pan JW, Zhan RY. Patient and aneurysm characteristics associated with rupture risk of multiple intracranial aneurysms in the anterior circulation system. Acta Neurochir (Wien). 2016 Jul;158(7):1367-75. doi: 10.1007/s00701-016-2826-0

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):30-42
doi: 10.25305/unj.310430

Динаміка функціонального індексу сідничного нерва щура після його перетину та після відновлення шляхом епіневральної нейрорафії: власні результати й аналіз літературних даних

З.К. Меліков, В.В. Медведєв

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

Надійшла до редакції 29.08.2024
Прийнята до публікації 27.09.2024

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 периферичного нерва (ТПН) — часта патологія воєнного часу, наявність якої істотно ускладнює перебіг і лікування бойових ушкоджень кінцівок. Розробка нових методів лікування ТПН неможлива без валідизації існуючих моделей ТПН і вивчення динаміки відновного процесу за такого виду травми у великі терміни спостереження. Нами детально проаналізована динаміка функціонального індексу сідничного нерва (sciatic functional index (SFI)) після перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура протягом 24 тиж спостереження.

Мета: проаналізувати динаміку SFI після перетину, а також після перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура впродовж 24 тиж і порівняти отримані результати з даними інших авторів за аналогічних експериментальних умов.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 76 білих дорослих безпородних щурах-самцях з дотриманням принципів біоетики. У тварин групи Sham (n=24) виконували доступ до сідничного нерва, у тварин групи Sect (n=29) — перетин сідничного нерва, у тварин групи Raph (n=23) — перетин і негайне епіневральне зшивання сідничного нерва. З кожної групи через 4, 8 і 12 тиж після хірургічного втручання для електрофізіологічних та морфологічних досліджень виводили певну кількість тварин, для решти тварин експеримент завершували через 24 тиж від початку спостереження. SFI визначали перед виведенням тварин, для всіх тварин кожної групи через 4, 8, 12, 16, 20 і 24 тиж за формулою Bain–Mackinnon–Hunter. Опрацювання даних проводили з використанням методів математичної статистики.

Результати. У тварин групи Sham, яких спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту (n=7), середнє значення SFI через місяць після моделювання травми становило –8,9 бала й до кінця експерименту змінювалося неістотно. У тварин групи Sect, яких спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту (n=8), через місяць після травми середнє значення SFI становило –84,7 бала, збільшуючись до –67,0 балів наприкінці 16-го тижня й у подальшому зменшуючись до –96,5 бала. У тварин групи Raph, яких спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту (n=7), середнє значення SFI через місяць становило –64,4 бала. Його збільшення до –45,4 бала наприкінці 24-го тижня слід вважати відносно достовірним. При попарному порівнянні усереднених для усіх тварин значень SFI у групах Sham і Sect, Sham та Raph, Sect і Raph статистично значущі відмінності виявлено через 4, 8, 12, 20 та 24 тиж після моделювання травми. Через 16 тиж після втручання значення SFI у групах Sect і Raph статистично значущо відрізнялися від показника групи Sham, але не відрізнялися між собою.

Висновки. Метод визначення функції паретичної кінцівки після травми сідничного нерва щура з використанням SFI має низку технічних обмежень, що є причиною значної варіативності експериментальних результатів у різних дослідницьких групах. Виявлена достовірна двофазна динаміка SFI після перетину сідничного нерва, як і незначущі (за цими даними) коливання SFI після перетину сідничного нерва та нейрорафії, потребують незалежної верифікації, патофізіологічної інтерпретації. Їх слід урахувувати при оцінці методів відновного лікування з використанням такої експериментальної моделі ТПН.

Ключові слова: травма периферичного нерва; перетин сідничного нерва, нейрорафія, функціональний індекс сідничного нерва, темпоральна динаміка показника



Вступ

Механічна травма периферичного нерва (ТПН) — поширена травма, що призводить до інвалідизації. Її частота, за різними даними, становить близько 3% від загальної кількості травм мирного часу [1–9] та близько 5% з урахуванням специфічних випадків травми сплетень і корінців спинного мозку [8], або 1–2 випадки на 10 тис. населення на рік [10–13] та більше в країнах, що розвиваються [10]. Під час бойових дій ТПН є частим елементом мінно-вибухових і вогнепальних кульових уражень кінцівок разом із травмами судин і кісток ([14–17] — щодо вогнепальних ТПН мирного часу, [18] — щодо ТПН мирного часу загалом, [19] — щодо ТПН воєнного часу), що ускладнює перебіг цього виду травми.

Відомо, що ТПН у цілому є найлегшою з травм нервової системи, характеризується комплексом тривалих сенсомоторних, трофічних та больових розладів [1–8], спричинює значні прямі й супутні фінансові витрати [4–7, 11, 20–26], які щорічно суттєво зростають [27]. У деяких вибірках спостерігають зменшення частки ТПН серед травм мирного часу протягом останніх 30 років [9]. Спостереження за пацієнтами з периферичною нейропатією свідчать про збільшення ризику передчасної смерті [28]. Однак не відомо, чи характерне це для пацієнтів із посттравматичною нейропатією і чи існує прямий зв'язок між ТПН і смертю пацієнта.

Цей вид травми демонструє вікову (у середньому 36–39 років [9, 11, 12, 27]) і статеву специфіку, трапляючись удвічі [11–13], утричі [11, 18, 27, 29] чи навіть учетверо [9] частіше в чоловіків. Найпоширенішими є ураження нервів верхніх кінцівок, зокрема зап'ястка та кисті [11–13, 18, 25, 27]. Лівобічні ураження, імовірно, частіші [18, 25]. Лікування ТПН переважно хірургічне [9, 12, 13] і в ургентному режимі чи не найчастіше передбачає пряме відновлення анатомічної цілісності нерва шляхом нейрографії [13].

Незважаючи на порівняно високий відновний потенціал периферичної нервової системи, пластичність центральної її частини та значний прогрес у розробці засобів лікування ТПН, результати медичної допомоги при цій патології далекі від бажаних і можуть бути поліпшені шляхом комплексного впливу на епіцентр травми, центральні відділи нервової системи та паретичні м'язи [30]. Розробка комплексних методів лікування здійснюється в умовах експерименту й неможлива без стандартизації моделей ТПН [31–35]. Імовірно, найзручнішою для відпрацювання імплантаційних засобів лікування ТПН є модель повного перетину сідничного нерва [31]. Однак, незважаючи на порівняну простоту, відтворюваність результатів цієї моделі незадовільна, тому її валідація є актуальною. Крім того, у доступних джерелах літератури дані щодо поведінки цієї моделі в терміні, що перевищують 90 діб, обмежені [36–40]. Мало даних щодо статистичного аналізу достовірності змін у часі функціонально-анатомічного показника — функціонального індексу сідничного нерва (sciatic functional index (SFI)) на тлі перетину чи висічення фрагмента цього нерва в щура [41, 42].

Мета: проаналізувати динаміку SFI після перетину, а також після перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура впродовж 24 тиж і порівняти отримані результати з даними інших авторів за аналогічних експериментальних умов.

Матеріали і методи

Експериментальні тварини та експериментальні групи

Дослідження виконано на 76 білих безпородних щурах віком 4–6 міс із масою тіла 280–380 г, з виводку віварію Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, яких утримували за природного світлового режиму, звичної температури, вологості та харчування збалансованим комбінованим кормом *ad libitum*. Під час виконання роботи дотримувалися принципів біоетики, гуманного поводження з тваринами, регламентованими Директивою Ради ЄС 86/609/ЕЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейською Конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (1986) та Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). На проведення дослідження отримано дозвіл Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 155 від 31.01.2022 р.) і Комітету з біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 39 від 18.05.2022 р.).

Сформовано три експериментальні групи: 1) група несправжньо прооперованих (sham-operated) тварин, яким виконували лише хірургічний доступ до сідничного нерва (Sham; n=24); група моделювання повного перетину (sectio) сідничного нерва в середній третині (Sect; n=29); група моделювання повного перетину сідничного нерва в середній третині та негайного епіневрального його зшивання (neurorrhaphia; Raph; n=23). З кожної групи через 4, 8 і 12 тиж після хірургічного втручання для електрофізіологічних і морфологічних досліджень виводили певну кількість тварин (**Табл. 1**), для решти тварин експеримент завершували через 24 тиж від початку спостереження.

Таблиця 1. Склад експериментальних груп і динаміка виведення тварин з експерименту

Термін виведення тварин з експерименту, тиждень	Sham	Sect	Raph
4	5	8	5
8	6	6	5
12	6	7	6
24	7	8	7

Хірургічні втручання

Хірургічні втручання здійснювали під загальним знеболюванням шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину гідрохлориду (15 мг/кг, «Biowet», Польща) і кетаміну гідрохлориду (75 мг/кг, «Фармак», Україна). Стан задовільної наркотизації верифікували за такими критеріями: відсутність рогівкового рефлексу, відсутність відсмикування задньої лапи при сильному притисканні стопи до поверхні укладки тварини, відсутність синхронних із респіраторним циклом рухів вібрисів, поверхневі ритмічні дихальні рухи, очевидний екзофтальм. За наявності зазначених ознак тварину укладали в стандартне фізіологічне положення черевом донизу, кінцівки фіксували мотузками до країв хірургічного столика, шкіру задньобічної поверхні лівого стегна голили ножицями та обробляли антисептичним розчином повідон-йоду («Бетадин®», «EGIS», Угорщина). У помірних асептичних умовах шкіру розсікали вздовж лінії найбільш поверхнево розташованої зовнішньої поверхні стегнової кістки, візуалізували місце прикріплення сухожилка короткої головки двоголового м'яза стегна (*m. biceps femoris*), у цій зоні проводили лінійний розріз уздовж кістки, мобілізовану головку м'яза відводили вбік (**Рис. 1, А**). У розкритій кишені між мобілізованою головкою, кісткою та іншими інтактними м'язами стегна виявляли та відділяли від оточуючих тканин стовбур сідничного нерва на ділянці від виходу із порожнини малого таза до його розгалуження на основні гілки (**Рис. 1, В**). У групі Sham хірургічне втручання на цьому етапі завершували, пошарово зашиваючи сепарований від кістки край короткої головки двоголового м'яза стегна й сухожилкову частину широкого бічного м'яза стегна (*m. vastus lateralis*) у місці її прикріплення до стегнової кістки, а також край шкіри вузловими швами (ум. № 3-0, «Eticon», США). У групі Sect мобілізований від оточуючих тканин стовбур сідничного нерва офтальмологічними ножицями перетинали, спостерігаючи швидку ретракцію проксимальної кукси (**Рис. 1, С**). Після зупинки кровотечі втручання завершували, як описано вище. У групі Raph кукси перетнутого сідничного нерва з'єднували за типом кінець у кінець 3–6 (залежно від товщини нерва) епіневральними вузловими швами з помірним осьовим натягом нерва монофіламентними нитками 8.0-10.0 («Eticon», США) під 10–14-разовим збільшенням операційного мікроскопа (**Рис. 1, D**). Втручання завершували, як описано вище.

У всіх випадках хірургічну рану шкіри обробляли розчином повідон-йоду («Бетадин®», «EGIS», Угорщина). Для профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 («Артеріум», Україна) у дозі 1 млн ОД на 1 кг живої маси. Як протизапальну та протибольову терапію застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону («KRKA», Словенія) у дозі 6 мг/кг маси тіла. Після зазначених маніпуляцій тварин протягом 2–4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря до відновлення поведінкової активності, у подальшому — у клітках розміром 55×33×20 см (довжина, ширина, висота) по 3–6 особин за звичних умов.

Визначення функціонального індексу сідничного нерва

Величину SFI визначали в усіх експериментальних групах через 4, 8, 12, 16, 20 і 24 тиж після операції.

Перед виведенням з експерименту в зазначені терміни тваринам обов'язково проводили тестування. Величина мінімального терміну тестування зумовлена фактом недостовірності SFI протягом перших 3 тиж після травми сідничного нерва щура [43, 44]. Відмінності між групами виявляли для 4-го (4% від величини терміну спостереження), 8-го (11%), 12-го (5%) і 24-го тижня (1%) спостереження. Відбитки стоп, необхідні для розрахунку SFI, отримували на паперовій стрічці, що вкривала дно тунельованої горизонтальної доріжки [45–47]. Безпосередньо перед тестуванням кожен тварину тренували, пропускаючи крізь тунель. Після нанесення гуаші на підошовну поверхню стоп задніх лап тварину відпускали у тунель, який закінчувався кліткою. На отриманих під час неперервного односпрямованого крокового руху відбитках стоп вимірювали відстані між відбитками основних анатомічних точок стопи та розраховували SFI за формулою Bain–Mackinnon–Hunter [46]:

$$SFI = -38,3 \cdot \frac{PL_E - PL_N}{PL_N} + 109,5 \cdot \frac{TS_E - TS_N}{TS_N} + 13,3 \cdot \frac{IT_E - IT_N}{IT_N} - 8,8,$$

де E — травмована кінцівка; N — інтактна кінцівка; PL — відстань між відбитком від п'ятки до найдовшого пальця стопи; TS — відстань між відбитками 1-го та 5-го пальців; IT — відстань між відбитками 2-го та 4-го пальців стопи.

Діапазон можливих значень SFI становить від –100 балів (стан відбитків стопи за повної відсутності функції сідничного нерва) до 0 балів (стан відбитків стопи на тлі нормальної функції сідничного нерва).

Критерії вилучення

Тварини з ознаками гнійно-запальних ускладнень і трофічних виразок паретичної кінцівки чи прилеглих ділянок і/або з ознаками автофагії вилучали з експерименту шляхом хімічної евтаназії (одну тварину з групи Sect на 18-ту добу після операції).

Загалом з інших, спеціально не з'ясовуваних причин під час експерименту загинуло 16 тварин протягом перших 2 дів після втручання (6 тварин із групи Sham, 6 із групи Sect, 4 із групи Raph) та 3 тварини пізніше (1 з групи Sect на 5-й місяць спостереження, 2 з групи Sect на 1-й тиждень спостереження).

Цих вилучених із експерименту тварини не враховано в заявленій вище кількості тварин експериментальних груп (76 особин).

Статистична обробка даних

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням пакета програм EZR (R-Statistics), наявного у вільному доступі (<https://www.softpedia.com/get/Science-CAD/EZR.shtml>). Усереднені значення SFI наведено у вигляді $M \pm SD$ для вибірок, розподіл яких не відрізнявся від нормального, де M (mean) — середнє арифметичне значення, SD (standard deviation) — стандартна похибка середнього арифметичного значення, а також у вигляді $Me (Q_1 - Q_{III})$ для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, де Me (median) — медіана, $Q_1 - Q_{III}$ (quartile I — quartile III) — перший та третій квантили. Характер розподілу визначали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Для тварин кожної групи, які залишались в експерименті протягом усіх 24 тиж, відмінності між значеннями SFI в різні терміни спостереження визначали з використанням критерію Фрідмана (для розподілу значень SFI, який відрізнявся від

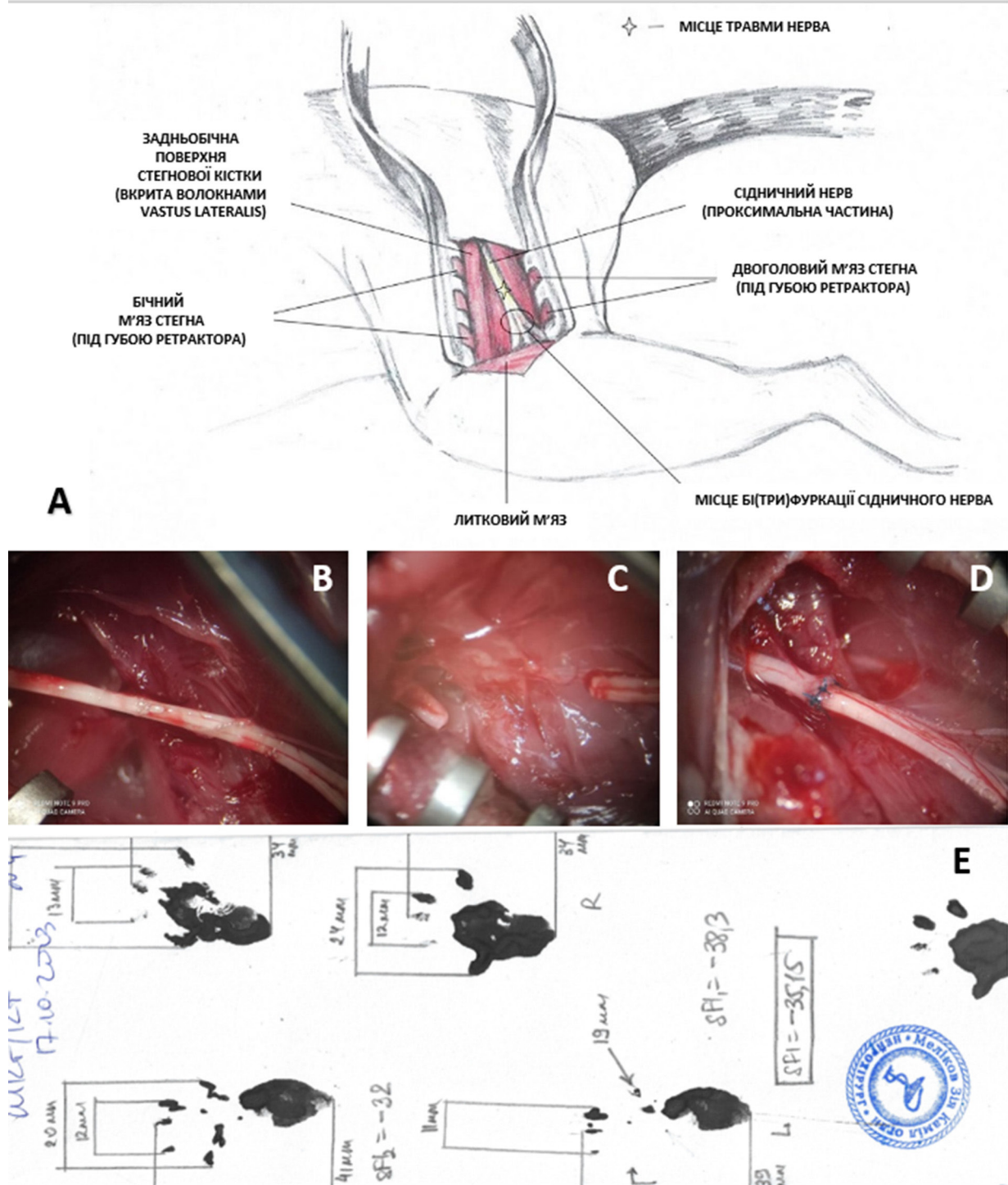


Рис. 1. Особливості моделювання травми сідничного нерва та розрахунку SFI в експериментальних тварин:

- A — схематичне зображення хірургічного доступу до лівого сідничного нерва щура;
- B-D — інтраопераційні мікрофото хірургічної рани після виконання основного етапу втручання:
 - B — стовбур сідничного нерва, звільнений від навколишніх тканин (група Sham);
 - C — сідничний нерв після виконання перетину з ділянкою ретракційного діастазу між проксимальною та дистальною куксами (група Sect);
 - D — сідничний нерв після виконання перетину та негайного з'єднання кукс 5 вузловими швами за типом кінець у кінець. $\times 14$;
- E — приклад підрахунку SFI за відбитками лап щура з групи RapH через 12 тиж після втручання. SFI -35,15

нормального) або *rANOVA* з поправкою Бонфероні під час множинних порівнянь (для нормального розподілу значень SFI). У разі виявлення значущої відмінності між цими значеннями SFI здійснювали також попарні порівняння між ними з використанням критерію Стьюдента (за нормального розподілу значень) і Т-критерію Вілкоксона (у разі розподілу, відмінного від нормального).

Для виявлення кореляції між значеннями SFI та терміном спостереження у тварин, які спостерігали протягом усіх 24 тиж експерименту, у випадку, якщо розподіл значень SFI відрізнявся від нормального (розподіл значень тривалості спостереження, завжди не є нормальним), використовували тест рангової кореляції Спірмена, за нормального розподілу значень SFI — критерій Пірсона. Ураховували поправку Бонфероні під час множинних порівнянь.

Для з'ясування значущості відмінностей значень SFI між групами в кожний із термінів спостереження оцінювали нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Якщо хоча б в одній із порівнюваних вибірок розподіл індивідуальних значень SFI відрізнявся від нормального, для з'ясування значущості відмінностей між вибірками використовували критерій Крускала-Уолліса та для апостеріорних порівнянь – критерій Стіла-Двасса. За нормального розподілу індивідуальних значень

SFI порівнювали гомогенність дисперсій вибірок за допомогою тесту Бартлета, якщо розподіл значень дисперсії відрізнявся від нормального, для порівняння вибірок використовували критерій Крускала-Уолліса та критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь. За нормального розподілу значень дисперсії для порівняння вибірок застосовували ANOVA-тест із критерієм Тьюкі для апостеріорних порівнянь.

У всіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали правильним, якщо ймовірність протилежного припущення була меншою ніж 0,05 ($p < 0,05$).

Результати

Усереднені по групах значення для тварин, які спостерігали усі 24 тиж експерименту, наведено у **Табл. 2** і проаналізовано на значущість змін у часі (**Табл. 2, Рис. 2**).

У групі Sham ($n=7$) середнє значення SFI через місяць після моделювання травми становило $-8,93$ бала ($-16,7; -8,81$) і до кінця експерименту суттєво не змінювалося ($p > 0,05$, критерій Фрідмана з поправкою Бонфероні) (**Табл. 2**), що підтверджується відсутністю зв'язку між значеннями SFI в групі та тривалістю спостереження ($r_s = 0,28$, $p > 0,05$) (**Рис. 2**).

Таблиця 2. Усереднені значення SFI у експериментальних групах, отримані за результатами тестування тварин, які спостерігали впродовж усіх 24 тижнів експерименту

Термін спостереження, тиждень	Експериментальні групи		
	Sham (n = 7)	Sect (n = 8)	Raph (n = 7)
	Me (Q _I -Q _{III})	Me (Q _I -Q _{III})	Me (Q _I -Q _{III})
4	-8,93 (-16,7;-8,81)	-84,68 (-93,67;-72,87) *	-64,4 (-77,65;-56,52)
8	-11,35 (-15,38;-9,07)	-80,98 (-85,75;-73,9) *	-61,55 (-68,96;-48,01)
12	-4 (-7,61;-3,81)	-76,15 (-81,63;-73,01) *	-63,38 (-74,84;-60,21)
16	-7,89 (-9,29;-6,71)	-66,95 (-72,32;-64,52) *†	-52,37 (-58,11;-51,21)
20	-11,2 (-15,46;-5,4)	-76,91 (-83,32;-70,44)	-56,3 (-60,59;-47,67)
24	-6,4 (-9,08;-4,37)	-96,48 (-100,0;-79,08) †	-45,4 (-58,7;-37,35)

Примітка. * Значення SFI в групі Sect істотно відрізняються від показника в цій групі через 16 тиж спостереження; † – відмінність значень SFI у групі Sect через 16 і 24 тиж спостереження статистично значуща.

Середнє значення SFI у групі Sect (n=8) через місяць після моделювання травми становило -84,68 бала (-93,67;-72,87), до кінця 16-го тижня збільшувалось до -66,95 бала (-72,32;-64,52) ($p < 0,05$, критерій Ст'юдента при попарному порівнянні зі значеннями через 4, 8 і 12 тиж), потім до завершення експерименту зменшувалось до -96,48 бала (-100,0;-79,08) ($p < 0,01$, Т-критерій Вілкоксона при попарному порівнянні значень через 16 і 24 тиж спостереження) (Табл. 2). Тому між значеннями SFI у цій групі та тривалістю спостереження істотної кореляції не виявили ($r = -0,06$, 95% довірчий інтервал (ДІ) $-0,34...+0,22$, $p = 0,67$). Якщо в загальному терміні спостереження в групі Sect виділити два підперіоди — 4–16 і 16–24 тиж, то для кожного з них виявлено статистично значущий середньої сили зв'язок між значеннями SFI та тривалістю спостереження (Рис. 2): відповідно додатний ($r = 0,43$, 95% ДІ $0,1-0,7$, $p < 0,05$) та від'ємний ($r = -0,58$, 95% ДІ $-0,8...-0,2$, $p < 0,01$).

У групі Raph (n=7) середнє значення SFI через місяць після моделювання травми становило

-64,4 бала (-77,65;-56,52) і до кінця експерименту несуттєво збільшувалось до -45,4 бала (-58,7;-37,35) (критерій Фрідмана з поправкою Бонфероні, $p > 0,05$ при порівнянні значень в окремі терміни спостереження) (Табл. 2). Однак про суттєвість такої динаміки SFI свідчить наявність додатного зв'язку середньої сили між значеннями SFI у групі та тривалістю спостереження $r = 0,45$, 95% ДІ $+0,2...+0,7$, $p < 0,05$ (Рис. 2).

При попарному порівнянні значень SFI усіх тварин (Табл. 3, Рис. 3) груп Sham і Sect, Sham та Raph, Sect і Raph статистично значущі відмінності виявлено через 4, 8, 12, 20 та 24 тиж після моделювання травми ($p < 0,05$, критерій Крускала-Уолліса та Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь). Через 16 тиж після втручання значення SFI у групах Sect і Raph статистично значущо відрізнялися від показника групи Sham ($p < 0,05$, критерій ANOVA і критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь), але не між собою ($p > 0,05$, критерій ANOVA та критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь) (Табл. 3; Рис. 3).

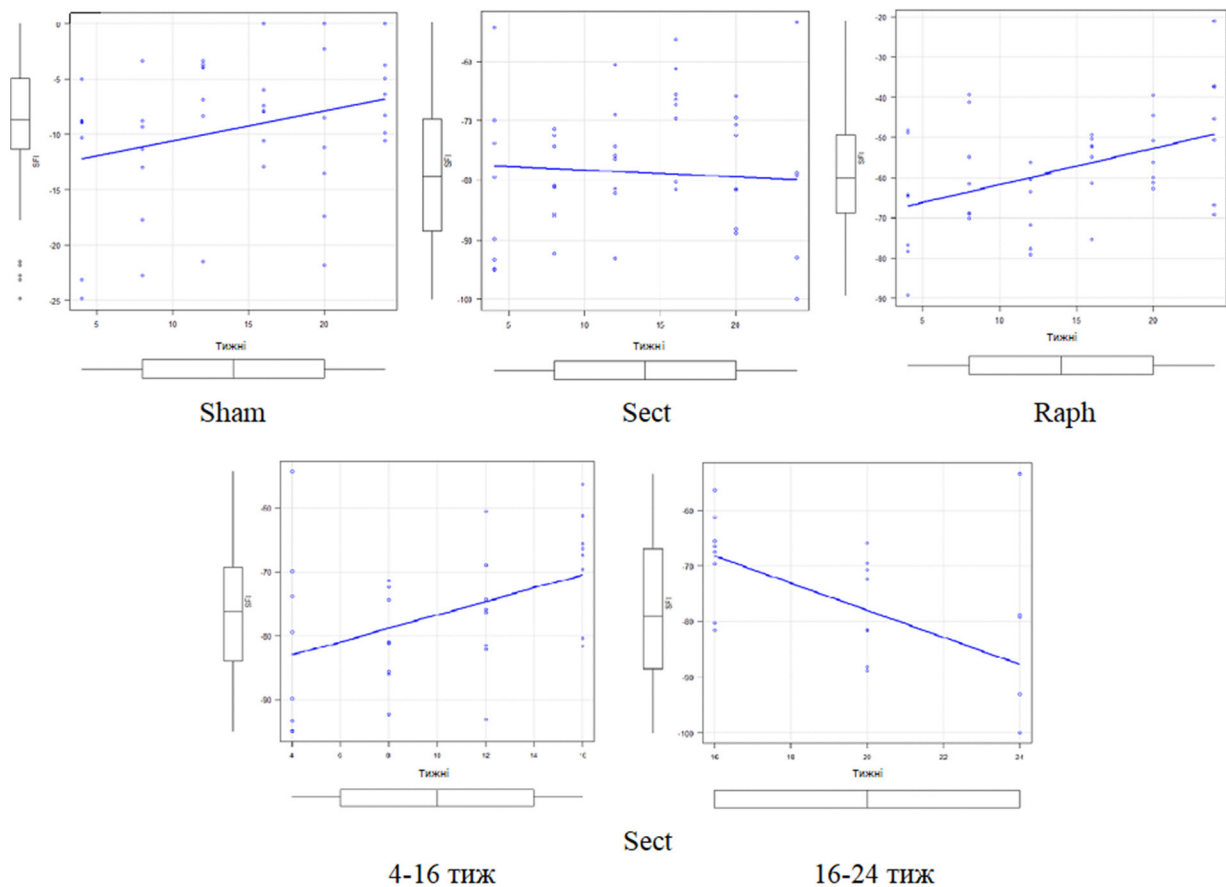


Рис. 2. Кореляція між значеннями SFI та тривалістю спостереження в експериментальних групах (Sham — n=7, Sect — n=8, Raph — n=7; див. Табл. 2). Верхній ряд зліва направо: група Sham — $r_s = 0,28$ ($p = 0,07$); група Sect — $r = -0,06$, 95% ДІ $-0,34...+0,22$ ($p = 0,67$); група Raph — $r = 0,45$, 95% ДІ $+0,2...+0,7$ ($p < 0,05$). Нижній ряд зліва направо: група Sect, 4, 8, 12 і 16 тиж спостереження — $r = 0,43$, 95% ДІ $0,1-0,7$ ($p = 0,015$); група Sect, 16, 20 і 24 тиж спостереження — $r = -0,58$, 95% ДІ $-0,8...-0,2$ ($p = 0,003$)

Таблиця 3. Усереднені значення SFI усіх експериментальних тварин експериментальних груп та їхні відмінності в кожній із термінів спостереження

Термін спостереження, тиждень	Експериментальні групи		
	Sham	Sect	Raph
4	Me (Q _I -Q _{III}), n=24 -7,6 (-13,91;-4,09)	Me (Q _I -Q _{III}), n=29 -79,9 (-89,85;-73,85)	Me (Q _I -Q _{III}), n=24 -70,41 (-77,42;-58,57)
	M±SD, n=19 -11,36±5,18	M±SD, n=21 -77,15±10,1	M±SD, n=19 -51,99±20,63
12	M±SD, n=13 -7,62±6,29	M±SD, n=15 -78,49±8,64	M±SD, n=14 -60,38±12,95
	M±SD, n=7 -7,54±4,03	M±SD, n=8 -68,58±8,67 •	M±SD, n=8 -58,39±10,01 •
20	M±SD, n=7 -10,67±7,81	M±SD, n=8 -77,34±8,82	M±SD, n=7 -53,57±8,93
	Me (Q _I -Q _{III}), n=7 -6,4 (-9,08;-4,37)	Me (Q _I -Q _{III}), n=8 -96,48 (-100,0;-79,08)	Me (Q _I -Q _{III}), n=7 -45,4 (-66,7;-37,2)

Примітка. • Різниця за величиною SFI між групами Sect і Raph статистично незначуща; різниця за величиною SFI при порівнянні всіх пар в усі інші терміни спостереження статистично значуща.

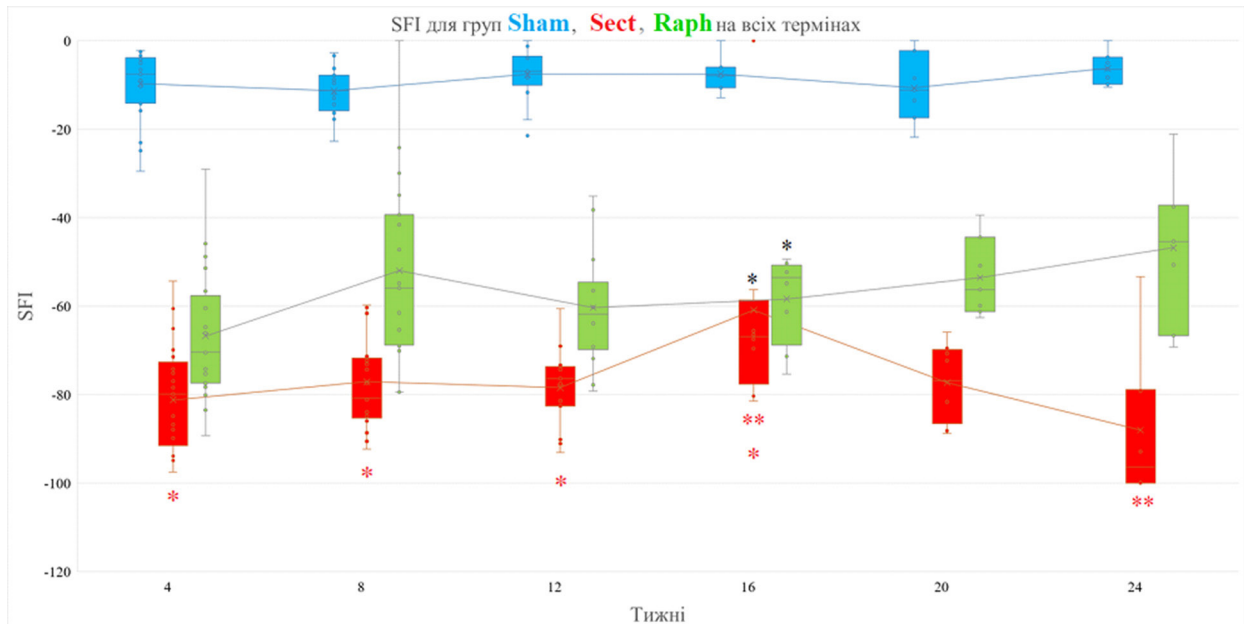


Рис. 3. Фактичні значення SFI усіх експериментальних тварин (точки; див. Табл. 3) їхні медіани (горизонтальні лінії всередині прямокутників), межі I і III кuartилів (частини зафарбованого стовпчика, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіану в кожний термін), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення і нижнім або верхнім краєм стовпчика) і ступінь розкиданості (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кuartилів (горизонтальні планки вусів) трьох експериментальних груп у всі терміни спостереження. Середні значення в різні терміни спостереження для кожної групи з'єднані суцільною лінією відповідного кольору, яка лише умовно відображує часову динаміку, оскільки в усіх групах в однакові терміни виводили певну кількість щурів, зменшуючи кількість тварин у групі:

- * різниця значень SFI у групах Sect та Raph через 16 тиж спостереження статистично незначуща;
- * різниця значень SFI у групі Sect через 4, 8 і 12 тиж спостереження щодо показника через 16 тиж спостереження статистично значуща;
- ** різниця значень SFI у групі Sect через 16 і 24 тиж спостереження статистично значуща

Обговорення

Обмеження методу визначення стану паретичної кінцівки за допомогою SFI.

Дослідження ефективності будь-якого нового методу відновлення функції травмованого нерва здійснюється в експериментальних умовах на різних моделях цієї патології. Імовірно, найпоширенішою моделлю нині є травма сідничного нерва зрілого щура, зокрема його повний перетин [31–35, 48]. Однак залишаються нез'ясованими значна кількість питань (стандартизація хірургічної складової, засоби верифікації регенерації нерва, клінічна трансляція отриманих результатів) [44].

Незважаючи на змішаний тип сідничного нерва і важливу роль соматосенсорної сигналізації в локомоції [49], увага дослідників зосереджена на моніторингу корелятив інтегральної рухової спроможності паретичної кінцівки на тлі травми сідничного нерва. Найпоширенішим із них є SFI, який відображує анатомічні особливості паретичної стопи за умови її навантаження під час вільної односпрямованої локомоції тварини. З цього погляду індекс є функціонально-анатомічним показником. Метод розрахунку SFI було запропоновано та алгоритмізовано L. De Medinaceli та співавт. (1982, 1984) [41, 50], у подальшому модифіковано й апробовано [46, 51]. Нині можна стверджувати, що частина досліджень свідчать про відсутність кореляції між значеннями SFI і морфометричними показниками сідничного нерва на деяких моделях його травми (оглянуто [46]), інші демонструють таку кореляцію ([42, 52], оглянуто [43]). Важливо, що значення SFI корелюють [51] зі складнішим і суб'єктивнішим [53, 54] показником рухової активності задньої кінцівки щура, запропонованим D.M. Vasso, M.S. Beattie, J.C. Bresnahan для оцінки рухового дефіциту в тварин на тлі травми спинного мозку [54, 55]. Цей показник може виявитися чутливішим для виявлення залишкового рухового дефіциту після певних видів травми сідничного нерва [51, 56, 57].

Незважаючи на широке використання SFI, слід пам'ятати про низку технічних обмежень цього методу визначення стану паретичної кінцівки [46, 56]: 1) отримання якісних відбитків можливе лише при помірній швидкості проходження твариною доріжки, 2) збільшення маси тварини впродовж експерименту змінює особливості відбитків і може впливати на результат розрахунку SFI, 3) чіткість відбитків може істотно спотворюватися через спричинену контрактурами деформацію та укладку паретичної стопи, а також через наслідки автофагічного чи автотомічного порушення анатомії стопи. Наприклад, автофагія фаланг денервованої стопи [58] виникає зазвичай, починаючи з третього тижня після травми, супроводжується інфікуванням, регіонарним набряком і дистрофічними змінами тканини стопи, вважається виявом посттравматичного комплексного регіонарного больового синдрому [58, 59]. Очевидно, що дистрофічні зміни денервованої стопи можуть спотворювати її відбитки, а хронічний біль – зумовлювати щадну локомоцію задля обмеження механічної іритації, що також впливає на відбитки, зокрема й інтактної стопи через її компенсаторне понаднавантаження [46].

З огляду на зазначені чинники релевантність методології оцінки функції сідничного нерва щура за допомогою SFI, імовірно, є задовільною лише

через 3 тиж спостереження [43]. Індивідуальна варіативність значень SFI, характерна для будь-якого згаданого тут дослідження, залишається непоясненою, її ймовірними причинами, окрім іншого, можуть бути індивідуальні відмінності сегментарних джерел нервових волокон сідничного нерва [60], а отже, м'язів, які іннервуються цим нервом, а також неврахування високого розгалуження нерва на гілки [61].

Іншою особливістю сучасного варіанта розрахунку SFI є неможливість його точного визначення в інтактних тварин. З цієї причини в групі Sham відновлення значення SFI до нуля балів не зареєстрували. Одним із пояснень є особливість формули підрахунку SFI, згідно з якою за повної симетричності відбитків задніх стоп інтактної тварини всі члени формули перетворюються на нуль за винятком останнього доданку, тому SFI за таких умов має становити –8,8 балів. Мотивація Bain, Mackinnon та Hunter щодо такої особливості не з'ясована через недоступність їхньої публікації. Однак, на думку E.F. Oliveira та співавт. (2001) [52], те, що SFI в здорових інтактних тварин за такого розрахунку не дорівнює нулю, може вказувати на обмежену спроможність цього методу визначення стану паретичної кінцівки.

Тривалий моніторинг наслідків — ключова вимога з погляду контролю якості та безпечності будь-якого нового методу лікування. Парадоксально, але існує вкрай обмежена кількість праць, в яких на моделі перетину сідничного нерва та його негайної реконструкції стан нервово-м'язового апарату оцінено протягом більш ніж 3 міс, тобто більш ніж 12–13 тиж чи 90 днів ([36] — 14 тиж, [37] — 32 тиж, [40] — 24 тиж, [38] — 52 тиж, [39] — 5 міс). У деяких із цих праць [37] відсутня оцінка рухової активності паретичної кінцівки, хоча б за допомогою SFI.

Порівняння отриманих даних із результатами інших дослідницьких груп

З огляду на наведені застереження слід порівняти отримані нами дані з результатами інших груп. Особливістю виявленої нами динаміки значень SFI є її багатозначний характер: у групі Sect максимальне значення припадає на 16-й тиждень спостереження, у групі Raph — на 8-й і 24-й тиждень. Фазність динаміки SFI на тлі аналогічних експериментальних моделей відзначено в багатьох із наявних праць. Наприклад, у випадку моделювання перетину та негайного зшивання сідничного нерва щура L. De Medinaceli та співавт. (1982) [41] виявили збільшення показника SFI (розрахованого за їхньою (первинною) формулою) з менш ніж –100 балів до близько –90 балів на 11-ту добу спостереження і подальше зменшення до близько –100 балів на 32-гу добу. Невідомо, чи були ці темпоральні зміни SFI статистично значущими.

Схожу динаміку з піком на 10-ту добу спостереження (близько –75 балів) виявили A. Ganguly та співавт. (2017) [62] після повного перетину сідничного нерва без нейрорафії в дорослих шурів-самців породи Long Evans. В інших порід за аналогічних умов та інструментів зареєстрували зменшення і стабілізацію значень SFI (від близько –75 до –100 балів, порода Wistar), стабільно низьке значення (близько –100 балів, порода Sprague Dawley), зменшення до 14-ї доби та поступове збільшення (від близько –75 до близько –100 балів, породи Lewis і Fischer). Загальний термін спостереження в цьому дослідженні становив лише 35 днів. Жодної статистичної верифікації описаних

особливостей динаміки SFI автори не здійснювали. Цікаво, що за цими самими даними, при цифровій реєстрації та аналізі відбитків значення SFI були більшими, ніж при звичайній (аналоговій).

У дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley Y. Jung та співавт. (2014) [63] шляхом аналізу відбитків задніх лап, отриманих аналоговим методом, зафіксували збільшення середнього значення SFI від близько -100 до близько -75 балів протягом першого тижня після схожого з нашим моделювання повного перетину та негайного зшивання сідничного нерва, зменшенням протягом 2-го тижня і поступове збільшення до близько -60 балів на 12-му тижні експерименту.

За даними J.K. Terzis та K.J. Smith (1987) [64], після перетину та негайного зшивання сідничного нерва в дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley зареєстрували двофазну динаміку SFI (розрахована за первинною методикою [41]): від близько -90 балів через 1 тиж до близько -70 балів на 7-му тижні та близько -90 балів на 12-му тижні спостереження. Статистичну верифікацію цієї динаміки автори не проводили. Однак P.J. Evans та співавт. (1991) [36] за схожих експериментальних умов до кінця першого місяця відзначили збільшення величини SFI до близько -80 балів, зменшення протягом наступних 2 тиж, повторне збільшення до близько -65 балів до кінця 10-го тижня, зменшення до кінця 12-го тижня та збільшення до -40 балів на 14-й тиждень спостереження. Невідомо, чи були ці зміни статистично значущими.

Після моделювання повного перетину та негайного зшивання сідничного нерва в зрілих щурів-самців породи Sprague Dawley M. Sakuma та співавт. (2016) [65] цифровими засобами реєстрації відбитків стопи виявили два піки значень SFI: вузький на початку другого місяця (через близько 6 тиж після моделювання травми, близько -100 балів при початковому значенні близько -130 балів) і близько 70-ї доби (10 тиж від моделювання травми, близько -100 балів при значенні на 90-ту добу близько -120 балів). Отже, за таких експериментальних умов автори не виявили жодних ознак відновлення SFI протягом 3-місячного періоду спостереження. Дивно, але реєстрація та аналіз відбитків цим же інструментом після моделювання повного перетину сідничного нерва навіть без нейрорафії, за даними A. Ganguly та співавт. (2017) [62] для породи Sprague Dawley, дали набагато більше значення SFI на 35-ту добу — близько -40 балів порівняно з близько -120 балів [65].

Отже, після повного перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура-самця частина авторів не виявили ознак відновлення SFI на початку другого місяця [41] чи до 12-го [64] або 13-го [65] тижня, інші зареєстрували лише через 12 тиж [63] чи 14 тиж [36]. Результати тривалішого дослідження рівня SFI за таких експериментальних умов нам не вдалося знайти.

Великі розбіжності за результатами моніторингу SFI характерні також для: 1) моделі перетину сідничного нерва без нейрорафії, виконаної на різних породах щурів [62], 2) при отриманні SFI звичним і цифровим способом [62], 3) при отриманні відбитків і розрахунку SFI однією і тією самою системою, але після перетину сідничного нерва без нейрорафії (кращі результати — [62]) і з негайною нейрорафією (гірші результати — [65]).

У дослідженні V.Y. Molotkovets та співавт. (2020) [39] на тлі ізольованого перетину сідничного нерва в дорослих щурів-самців значення SFI змінювалося від $-(79,3 \pm 3,8)$ бала через 1 міс після травми до $-(75,0 \pm 2,9)$ бала наприкінці 3-го місяця і до $-(73,2 \pm 5,4)$ бала наприкінці 5-го місяця, а у випадку негайної нейрорафії (наводимо виправлені дані через наявність редакційної помилки [39]) — від $-(41,6 \pm 3,7)$ бала наприкінці першого місяця до $-(33,2 \pm 4,4)$ бала наприкінці 3-го місяця і до $-(21,3 \pm 1,2)$ бала наприкінці 5-го місяця спостереження, що значно відрізняється від наших даних і даних інших авторів.

За аналогічних експериментальних умов O. Goncharuk та співавт. (2020) [66] виявили, що протягом першого місяця після ізольованого перетину сідничного нерва в дорослих щурів-самців значення SFI становили близько -70 балів, а у випадку негайного зшивання — поступово, майже лінійно збільшувалися від близько -70 балів через 1 тиж після травми до близько -35 балів через 4 тиж спостереження.

Отже, наші дані щодо відновлення SFI на тлі перетину та негайного зшивання сідничного нерва щура (близько -60 балів на 12-му тижні) узгоджуються з даними Y. Jung та співавт. (2014) [63] та P.J. Evans та співавт. (1991) [36], тоді як результати O. Goncharuk та співавт. (2020) [66] і V.Y. Molotkovets та співавт. (2020) [39] свідчать про набагато кращі показники відновлення SFI.

Гетерогенну динаміку значень SFI можна виявити і для випадку автопластики перетнутого сідничного нерва. Так, на моделі висічення 8-міліметрового сегмента сідничного нерва та негайного закриття утвореного дефекту цим же фрагментом у щурів породи Fischer T. Meder та співавт. (2021) [40] описують двофазну динаміку SFI — збільшення від близько -80 балів на 2-му тижні спостереження до близько -50 на 7-му тижні, незначне зменшення до 10-го тижня, стабільне значення до 20-го тижня та збільшення до близько -50 балів до 24-го тижня спостереження. Статистичну значущість усіх цих змін автори не з'ясували.

Статистична значущість динаміки SFI після травми сідничного нерва залишається невивченою. Лише одна праця містить аналіз достовірності темпоральних змін SFI [42], однак у ній спостереження за травмою тривало лише 6 тиж. Було відтворено розчавлення, а не перетин сідничного нерва щура. Побічно торкаються цього питання на моделі травми та негайного зшивання сідничного нерва щура L. De Medinaceli та співавт. (1982) [41], а також J.M. Shenaq та співавт. (1989) на моделі висічення та негайної пластики односантиметрового дефекту сідничного нерва щура [67]. Спроби проаналізувати статистичну значущість відмінностей значень SFI в три терміни спостереження (1, 3 і 5 міс) після перетину чи перетину й негайного зшивання сідничного нерва щура зробили також і V.Y. Molotkovets та співавт. (2020) [39], але результати цього аналізу не наведено в цитованій публікації. Крім того, обмежена кількість часових точок не розкриває всі особливості динаміки відновного процесу. Однак автори для випадку перетину та негайного зшивання сідничного нерва виявили статистично значущу різницю між значеннями SFI наприкінці 3-го та 5-го місяця, але не між значеннями наприкінці 1-го та 3-го місяців. Це спостереження узгоджується з даними інших

авторів [36] і певною мірою – з нашими даними, які свідчать, що у випадку перетину та негайного зшивання сідничного нерва дорослого щура великий приріст значень SFI (незворотний до завершення спостереження в кожному із цих експериментів) має місце у віддалений період травми, не раніше 4-го місяця.

Патوافізіологічні припущення та спекулятивна інтерпретація отриманих даних

Відомо, що регенераційний ріст нервових волокон через зону травми розпочинається вже з 4-ї доби після перетину та негайного зшивання сідничного нерва в дорослих щурів-самців породи Sprague Dawley, і відбувається зі швидкістю 3,2 мм/добу, що визначили для чутливих волокон шляхом дослідження механічної чутливості вздовж оголеного стовбура нерва («pinch test») [68]. Регенераційний ріст рухових волокон у частину сідничного нерва, дистальнішу за ділянку зони розчавлення, у тварин аналогічної породи, статі та віку виявляли, починаючи з 3-ї доби шляхом ідентифікації ділянки накопичення радіоактивної мітки (^3H) proline конусами росту, попередньо стереотаксично введеної в передній ріг відповідної ділянки спинного мозку. Швидкість росту рухових волокон становила 3,0–4,4 мм/добу [69]. У миші регенерація великих волокон (рухових і чутливих) починається пізніше та є загалом менш ефективною, ніж регенерація дрібних, вегетативних і больових волокон [70]. Відповідно до цих даних, знаючи відстань від ділянки травми до зони іннервації, можна стверджувати, що проростання перших волокон до ділянки іннервації відповідних м'язів після травми та негайної нейрографії сідничного нерва дорослого щура триватиме від 3-4-ї доби до кінця першого місяця.

Загалом, на нашу думку, для інтерпретації динаміки SFI протягом першого місяця після травми сідничного нерва слід урахувати швидкість регенераційного росту нервових волокон, спраутингову реіннервацію паретичних м'язів волокнами інтактного стегового нерва, пластичність на різних рівнях рухової системи, можливість розвитку больового синдрому та компенсацію функції утримання маси тіла інтактною задньою кінцівкою, імуногенну демієлінізацію та ремієлінізацію нервових волокон (оглянуто у [30, 44]), разом із низькою достовірністю SFI протягом перших 3 тиж спостереження. Приміром, зареєстрований у деяких працях [41, 62, 63] пік значень SFI на 2-му тижні спостереження може свідчити про тимчасову компенсацію як за рахунок м'язів паретичної кінцівки, іннервація яких із різних причин збереглася, так і за рахунок донавантаження інтактною кінцівкою. Швидке зменшення SFI може бути пов'язане з вичерпанням цього механізму.

Протягом другого місяця, імовірно, триває активне встановлення функціонально значущих контактів між нервовими волокнами, які регенерують, і м'язами (див. [37]), що, як припускають, впливає на зміни SFI. Є дані, що регенерація дрібних, вегетативних і больових волокон розпочинається швидше і має більший функціональний результат (щодо відповідних функцій), ніж регенерація волокон великого калібру (рухових і чутливих) [69]. У ці терміни та в подальшому значну роль відіграють процеси пластичності як у центральних відділах рухової системи, так і в периферичних, зокрема в м'язах і нервово-м'язових синапсах (оглянуто у [30, 44]). Крім того, імовірно, має значення динаміка процесу організації ділянки

травми, тому ущільнення рубця теоретично може бути чинником демієлінізації, зменшення швидкості, повна або часткова блокада провідності потенціалів дії або навіть загибелі окремих нервових волокон. Можливе також вичерпання спроможності мотонейронів, перенавантажених первинним компенсаторним перерозподілом активності, які зберегли або першими відновили зв'язки з м'язами паретичної кінцівки. У такому випадку, загибель цих мотонейронів призведе до зменшення SFI, що зафіксували в групі Rph протягом 3-го місяця. У групі Sect спостерігали зсув у часі схожої динаміки, так що процеси, характерні для тварин групи Rph протягом 2-3-го місяця, у групі Sect можуть відбуватися пізніше, протягом 4-5-го місяця.

Близький до лінійного характер збільшення SFI після перетину та негайного зшивання сідничного нерва ([39] — протягом перших 5 міс, [66] — протягом першого місяця) чи для деяких порід щурів після моделювання розчавлення сідничного нерва ([62] — протягом 2-3-го тижня) можна було б пояснити лінійним збільшенням кількості рухових волокон, що реіннервують ушкоджені м'язи протягом зазначеного періоду, тобто «клиноподібним» фронтом росту цієї групи волокон за однакової швидкості, але за різного початку росту окремого волокна. Така ситуація нагадувала б один із механізмів онтогенетичного росту пучків нервових волокон, з лідерними і веденими серед них [71, 72]. Однак, сумнівно, що чутливість SFI дає змогу настільки тонко виявляти такі зміни об'єму іннервації м'язів.

Загалом можна констатувати, що виявлення ролі кожної із згаданих патофізіологічних компонент у динаміці SFI нині неможливе через обмеженість уявлень про молекулярні та клітинні механізми регенерації нерва, а також у зв'язку з неможливістю паралельного відслідкування кожної компоненти в реальному часі. Тому найперспективнішими слід вважати дослідження, дизайн яких передбачатиме, окрім моніторингу SFI, молекулярно-генетичні, електрофізіологічні, морфологічні та інші сучасні методи, застосовувані одночасно.

Висновки

Попри відносну простоту моделювання, ТПН залишається слабо дослідженою. Однією з найпоширеніших моделей ТПН є перетин сідничного нерва дорослого щура. Найпоширенішим і поки що безальтернативним методом дослідження функції паретичної кінцівки за таких експериментальних умов є розрахунок SFI. Однак літературні дані щодо поведінки цього показника при такому виді ТПН суттєво відрізняються, у більшості випадків обмежені першими трьома місяцями спостереження та не розкривають достовірність динаміки SFI. За нашими даними, у випадку перетину сідничного нерва дорослого щура значення SFI змінюються двофазно, з достовірним максимумом на 16-му тижні спостереження, а у випадку перетину та негайного зшивання динаміка SFI істотно відрізняється, містить два недостовірні максимуми на 8-му і 24-му тижні експерименту.

Порівняння отриманих нами даних і результатів інших груп виявило обмеженість методології дослідження травми сідничного нерва з використанням SFI. Удосконалення цієї методології, на нашу думку, має полягати не лише в розробці точніших методів прижиттєвого моніторингу функції паретичної

кінцівки, поєднаних із молекулярно-генетичним, електрофізіологічним і морфологічним аналізом, а й у використанні релевантних методів статистичного дослідження значущості темпоральних змін виявлених показників на тривалих термінах спостереження.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Всі процедури, виконані піддослідним тваринам в ході експерименту, відповідають етичним нормам і затверджені комісією з етики наукової установи, в якій проводилось дослідження.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve*. 2006 Dec;34(6):785-8. doi: 10.1002/mus.20624
- Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008 May;87(5):381-5. doi: 10.1097/PHM.0b013e31815e6370
- Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, Jaffurs D, Wirth GA, Paydar K, Evans GR. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg*. 2009 Jul;25(6):339-44. doi: 10.1055/s-0029-1215529
- Antoniadis G, Kretschmer T, Pedro MT, König RW, Heinen CP, Richter HP. Iatrogenic nerve injuries: prevalence, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Apr 18;111(16):273-9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0273
- Castillo-Galván ML, Martínez-Ruiz FM, de la Garza-Castro O, Elizondo-Omaña RE, Guzmán-López S. [Study of peripheral nerve injury in trauma patients]. *Gac Med Mex*. 2014 NovDec;150(6):527-32. Spanish
- Missios S, Bekelis K, Spinner RJ. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomics. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Dec;14(6):688-94. doi: 10.3171/2014.8.PEDS14112
- Bekelis K, Missios S, Spinner RJ. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship. *J Neurosurg*. 2015 Nov;123(5):1223-9. doi: 10.3171/2014.11.JNS142111
- 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
- Zaidman M, Novak CB, Midha R, Dengler J. Epidemiology of peripheral nerve and brachial plexus injuries in a trauma population. *Can J Surg*. 2024 Jun 26;67(3):E261-E268. doi: 10.1503/cjs.002424
- Jiang L, Jones S, Jia X. Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 5;18(1). pii: E94. doi: 10.3390/ijms18010094
- Tapp M, Wenzinger E, Tarabishy S, Ricci J, Herrera FA. The Epidemiology of Upper Extremity Nerve Injuries and Associated Cost in the US Emergency Departments. *Ann Plast Surg*. 2019 Dec;83(6):676-680. doi: 10.1097/SAP.0000000000002083
- 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
- Omid R, Stone MA, Zalavras CG, Marecek GS. Gunshot Wounds to the Upper Extremity. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Apr 1;27(7):e301-e310. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00676
- Baker HP, Straszewski AJ, Dahm JS, Dickherber JL, Krishnan P, Dillman DB, Strelzow JA. Gunshot-related lower extremity nerve injuries. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2023 May;33(4):851-856. doi: 10.1007/s00590-022-03220-3
- Dugom PM, Jester MP, Archie WH, Huynh DM, Scarcella JF, Guo Y. Outcomes in Ballistic Injuries to the Hand: Fractures and Nerve/Tendon Damage as Predictors of Poor Outcomes. *Hand (N Y)*. 2024 May;19(3):382-386. doi: 10.1177/15589447221092111
- Muss TE, Hu S, Bauder AR, Lin IC. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Civilian Gunshot Wounds to the Upper Extremity at an Urban Trauma Center. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024 Apr 17;12(4):e5753. doi: 10.1097/GOX.00000000000005753
- Aman M, Zimmermann KS, Thielen M, Thomas B, Daeschler S, Boecker AH, Stolle A, Bigdeli AK, Kneser U, Harhaus L. An Epidemiological and Etiological Analysis of 5026 Peripheral Nerve Lesions from a European Level I Trauma Center. *J Pers Med*. 2022 Oct 8;12(10):1673. doi: 10.3390/jpm12101673
- Shaprynskyi Y, Lypkan V. Treatment of patients with gunshot traumatic amputations of the lower limbs due to explosive injury in the conditions of today's war in Ukraine. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27:581-585. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-08
- Rosberg HE, Carlsson KS, Höjgård S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB. Injury to the human median and ulnar nerves in the forearm--analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patients in southern Sweden. *J Hand Surg Br*. 2005 Feb;30(1):35-9. doi: 10.1016/j.jhsb.2004.09.003
- Immerman I, Price AE, Alfonso I, Grossman JA. Lower extremity nerve trauma. *Bull Hosp Jt Dis (2013)*. 2014;72(1):43-52.
- Wali AR, Park CC, Brown JM, Mandeville R. Analyzing costeffectiveness of ulnar and median nerve transfers to regain forearm flexion. *Neurosurg Focus*. 2017 Mar;42(3):E11. doi: 10.3171/2016.12.FOCUS16469
- Foster CH, Karsy M, Jensen MR, Guan J, Eli I, Mahan MA. Trends and Cost-Analysis of Lower Extremity Nerve Injury Using the National Inpatient Sample. *Neurosurgery*. 2019 Aug 1;85(2):250-256. doi: 10.1093/neuros/nyy265
- 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
- Bergmeister KD, Große-Hartlage L, Daeschler SC, Rhodius P, Böcker A, Beyersdorff M, Kern AO, Kneser U, Harhaus L. Acute and long-term costs of 268 peripheral nerve injuries in the upper extremity. *PLoS One*. 2020 Apr 6;15(4):e0229530. doi: 10.1371/journal.pone.0229530
- 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
- Karsy M, Watkins R, Jensen MR, Guan J, Brock AA, Mahan MA. Trends and Cost Analysis of Upper Extremity Nerve Injury Using the National (Nationwide) Inpatient Sample. *World Neurosurg*. 2019 Mar;123:e488-e500. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.192
- Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral Neuropathy and All-Cause and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):167-174. doi: 10.7326/M20-1340
- Trehan SK, Model Z, Lee SK. Nerve Repair and Nerve Grafting. *Hand Clin*. 2016 May;32(2):119-25. doi: 10.1016/j.hcl.2015.12.002
- Melikov ZK, Medvediev VV. Peripheral nerve injury: molecular pathophysiology and prospects for restorative treatment by means of cell transplantation: a literature review. *Ukr Neurosurg J*. 2023Dec.26;29(4):3-12. doi:

- 10.25305/unj.288785
31. Geuna S. The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *J Neurosci Methods*. 2015 Mar 30;243:39-46. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.021
 32. Gordon T, Borschel GH. The use of the rat as a model for studying peripheral nerve regeneration and sprouting after complete and partial nerve injuries. *Exp Neurol*. 2017 Jan;287(Pt 3):331-347. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.01.014
 33. Vela FJ, Martínez-Chacón G, Ballestín A, Campos JL, Sánchez-Margallo FM, Abellán E. Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regen Res*. 2020 Mar;15(3):491-502. doi: 10.4103/1673-5374.266068
 34. Li A, Pereira C, Hill EE, Vukcevic O, Wang A. In Vivo and Ex Vivo Models for Peripheral Nerve Injury and Regeneration. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):344-361. doi: 10.2174/1570159X19666210407155543
 35. Varier P, Raju G, Madhusudanan P, Jerard C, Shankarappa SA. A brief review of in vitro models for injury and regeneration in the peripheral nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 13;23(2):816. doi: 10.3390/ijms23020816
 36. Evans PJ, Bain JR, Mackinnon SE, Makino AP, Hunter DA. Selective reinnervation: a comparison of recovery following microsuture and conduit nerve repair. *Brain Res*. 1991 Sep 20;559(2):315-21. doi: 10.1016/0006-8993(91)90018-q
 37. Meyer RS, Abrams RA, Botte MJ, Davey JP, Bodine-Fowler SC. Functional recovery following neuroorrhaphy of the rat sciatic nerve by epineurial repair compared with tubulization. *J Orthop Res*. 1997 Sep;15(5):664-9. doi: 10.1002/jor.1100150506
 38. Meek MF, Den Dunnen WF, Schakenraad JM, Robinson PH. Long-term evaluation of functional nerve recovery after reconstruction with a thin-walled biodegradable poly (DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide, using walking track analysis and electrostimulation tests. *Microsurgery*. 1999;19(5):247-53. doi: 10.1002/(sici)1098-2752(1999)19:5<247::aid-micr7>3.0.co;2-e
 39. Molotkovets VY, Medvediev VV, Korsak AV, Chaikovskiy YuB, Tsybaliuk VI. Restoration of the Integrity of a Transected Peripheral Nerve with the Use of an Electric Welding Technology. *Neurophysiology*. 2020;52, 31-42. doi: 10.1007/s11062-020-09848-3
 40. Meder T, Prest T, Skillen C, Marchal L, Yupanqui VT, Soletti L, Gardner P, Cheetham J, Brown BN. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen Med*. 2021 Oct 25;6(1):69. doi: 10.1038/s41536-021-00174-8
 41. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol*. 1982 Sep;77(3):634-43. doi: 10.1016/0014-4886(82)90234-5
 42. Wang T, Ito A, Aoyama T, Nakahara R, Nakahata A, Ji X, Zhang J, Kawai H, Kuroki H. Functional evaluation outcomes correlate with histomorphometric changes in the rat sciatic nerve crush injury model: A comparison between sciatic functional index and kinematic analysis. *PLoS One*. 2018 Dec 12;13(12):e0208985. doi: 10.1371/journal.pone.0208985
 43. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? *Journal of Neuroscience Methods*. 2008;170(2):255-61. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.01.022
 44. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Іванчов ПВ, Молотковець ВЮ, Чайковський ЮБ, Корсак АВ. Електрозварна технологія у відновленні цілісності травмованого периферичного нерва: огляд літератури і власних експериментальних даних. *Ukr Neurosurg J*. 2020;26(2):24-33 doi: 10.25305/unj.199507 Tsybaliuk VI, Medvediev VV, Ivanchov PV, Molotkovets VY, Chaikovskiy YB, Korsak AV. [Electrical welding technology in restoring the integrity of the injured peripheral nerve: review of literature and own experimental research]. *Ukr Neurosurg J*. 2020;26(2):24-33 Ukrainian. doi: 10.25305/unj.199507
 45. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurologic impairment: track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Oct;88(4):686-94. PubMed PMID: 1896540
 46. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*. 2001 Jul 15;108(1):1-9. Review. PubMed PMID: 11459612
 47. Цимбалюк ВІ, Петрів ТІ, Молотковець ВЮ, Медведєв ВВ, Лузан БМ, винахідники; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, власник. Пристрій для проведення тесту "ходьби по доріжці". Патент України 118157. 2017 Липень 27. Tsybalyuk VI, Petriv TI, Molotkovets VY, Medvedev VV, Luzan BM, inventors; Bogomolets National Medical University, assignee. The device for conducting the "walk on the track" test. Patent of Ukraine 118157. 2017 July 27.
 48. Rigoni M, Montecucco C. Animal models for studying motor axon terminal paralysis and recovery. *Journal of Neurochemistry*. 2017;142:122-9. doi: 10.1111/jnc.13956
 49. Frigon A, Akay T, Prilutsky BI. Control of Mammalian Locomotion by Somatosensory Feedback. *Compr Physiol*. 2021 Dec 29;12(1):2877-2947. doi: 10.1002/cphy.c210020
 50. de Medinaceli L, DeRenzo E, Wyatt RJ. Rat sciatic functional index data management system with digitized input. *Comput Biomed Res*. 1984 Apr;17(2):185-92. doi: 10.1016/0010-4809(84)90031-4
 51. Schiaveto de Souza A, da Silva CA, Del Bel EA. Methodological evaluation to analyze functional recovery after sciatic nerve injury. *J Neurotrauma*. 2004 May;21(5):627-35. doi: 10.1089/089771504774129955
 52. Oliveira EF, Mazzer N, Barbieri CH, Selli M. Correlation between functional index and morphometry to evaluate recovery of the rat sciatic nerve following crush injury: experimental study. *J Reconstr Microsurg*. 2001 Jan;17(1):69-75. doi: 10.1055/s-2001-12691
 53. Abdallah I, Medvediev V, Draguntsova N, Voitenko N, Tsybaliuk V. Dependence of the restorative effect of Macroporous poly(N-[2-Hydroxypropyl]-methacrylamide hydrogel on the severity of experimental lacerative spinal cord injury. *USMJ [Internet]*. 2021 Dec. 26;127(4):8-21. Available from: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/840>
 54. Medvediev VV, Abdallah IM, Draguntsova NG, Savosko SI, Vaslovych VV, Tsybaliuk VI, Voitenko NV. Model of spinal cord lateral hemi-excision at the lower thoracic level for the tasks of reconstructive and experimental neurosurgery. *Ukr Neurosurg J*. 2021 Sep;27(3):33-5. doi: 10.25305/unj.234154
 55. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*. 1995 Feb;12(1):1-21. doi: 10.1089/neu.1995.12.1
 56. Dinh P, Hazel A, Palispis W, Suryadevara S, Gupta R. Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery*. 2009;29(8):644-9. doi: 10.1002/micr.20685
 57. Amniattalab A, Mohammadi R. Functional, Histopathological and Immunohistochemical Assessments of Cyclosporine A on Sciatic Nerve Regeneration Using Allografts: A Rat Sciatic Nerve Model. *Bull Emerg Trauma*. 2017 Jul;5(3):152-159.
 58. Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z, Tomkiewicz MM. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*. 1979 Oct;7(2):103-11. doi: 10.1016/0304-3959(79)90002-2
 59. Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Autotomy following sciatic and saphenous nerve sections - sparing of the medial toes after treatment of the sciatic-nerve with capsaicin. *Experimental Neurology*. 1986;91(2):355-65. DOI: 10.1016/0014-4886(86)90075-0
 60. Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T. Variation in rat sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst*. 2000 Mar;5(1):19-21. doi: 10.1046/j.1529-8027.2000.00155.x
 61. Rupp A, Schmahl W, Lederer W, Matiasek K. Strain differences in the branching of the sciatic nerve in rats. *Anat Histol Embryol*. 2007 Jun;36(3):202-8. doi: 10.1111/j.1439-0264.2007.00751.x
 62. Ganguly A, McEwen C, Troy EL, Colburn RW, Caggiano AO,

- Schallert TJ, Parry TJ. Recovery of sensorimotor function following sciatic nerve injury across multiple rat strains. *J Neurosci Methods*. 2017 Jan 1;275:25-32. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.10.018
63. Jung Y, Ng JH, Keating CP, Senthil-Kumar P, Zhao J, Randolph MA, Winograd JM, Evans CL. Comprehensive evaluation of peripheral nerve regeneration in the acute healing phase using tissue clearing and optical microscopy in a rodent model. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e94054. doi: 10.1371/journal.pone.0094054
64. Terzis JK, Smith KJ. Repair of severed peripheral nerves: comparison of the "de Medinaceli" and standard microsuture methods. *Exp Neurol*. 1987 Jun;96(3):672-80. doi: 10.1016/0014-4886(87)90228-7
65. Sakuma M, Gorski G, Sheu SH, Lee S, Barrett LB, Singh B, Omura T, Latremoliere A, Woolf CJ. Lack of motor recovery after prolonged denervation of the neuromuscular junction is not due to regenerative failure. *Eur J Neurosci*. 2016 Feb;43(3):451-62. doi: 10.1111/ejn.13059
66. 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.
67. Shenaq JM, Shenaq SM, Spira M. Reliability of sciatic function index in assessing nerve regeneration across a 1 cm gap. *Microsurgery*. 1989;10(3):214-9. doi: 10.1002/micr.1920100315
68. Forman DS, Wood DK, DeSilva S. Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic nerve repaired with epineurial sutures. *J Neurol Sci*. 1979 Dec;44(1):55-9. doi: 10.1016/0022-510x(79)90222-3
69. Forman DS, Berenberg RA. Regeneration of motor axons in the rat sciatic nerve studied by labeling with axonally transported radioactive proteins. *Brain Res*. 1978 Nov 10;156(2):213-25. doi: 10.1016/0006-8993(78)90504-8
70. Navarro X, Verdú E, Butí M. Comparison of regenerative and reinnervating capabilities of different functional types of nerve fibers. *Exp Neurol*. 1994 Oct;129(2):217-24. doi: 10.1006/exnr.1994.1163
71. Tessier-Lavigne M, Goodman CS. The molecular biology of axon guidance. *Science*. 1996 Nov 15;274(5290):1123-33. doi: 10.1126/science.274.5290.1123
72. Breau MA, Trembleau A. Chemical and mechanical control of axon fasciculation and defasciculation. *Semin Cell Dev Biol*. 2023 May 15;140:72-81. doi: 10.1016/j.semdb.2022.06.014

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):43-50
doi: 10.25305/unj.310254

Оцінка морфометричних параметрів зорового нерва та хіазми при новоутвореннях хіазмально-селярної ділянки за допомогою МРТ високої роздільної здатності

К.С. Єгорова¹, В.В. Мусулевська², М.О. Гук², О.Є. Скобська³

¹ Група нейроофтальмології, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення ендоназальної нейрохірургії основи черепа, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Група отоневрології, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 20.08.2024
Прийнята до публікації 21.10.2024

Адреса для листування:

Мусулевська Валерія Вікторівна,
Відділення ендоназальної
нейрохірургії основи черепа,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: musulevskaria@
gmail.com

Мета: проаналізувати ефективність застосування радіологічних методів для діагностики атрофії зорового нерва та хіазми при компресійній оптичній нейропатії, зумовленій новоутвореннями хіазмально-селярної ділянки (ХСД).

Матеріали і методи. Проаналізовано результати діагностики та лікування 50 хворих (100 очей) із новоутвореннями ХСД, які перебували на лікуванні в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в 2021–2023 рр. (основна група). Кількість чоловіків та жінок була однаковою. Середній вік пацієнтів становив (50,50±10,21) року. Залежно від офтальмологічного результату після видалення пухлини ХСД пацієнтів основної групи розподілили на дві підгрупи: I – із відновленням зорових функцій (26 (52%) хворих, 52 ока), II – без відновлення зорових функцій (24 (48%) хворих, 48 очей). Контрольну групу утворено з 20 здорових дорослих осіб (40 очей) без супутньої офтальмологічної та нейрохірургічної патології. Проведено клініко-неврологічне, офтальмологічне та отоневрологічне обстеження. Магнітно-резонансну томографію головного мозку виконано всім пацієнтам на високопольних томографах (1,5 і 3,0 Тл). Проведено вимірювання діаметра зорового нерва в інтраорбітальній та внутрішньочерепній частині, висоти та ширини хіазми.

Результати. Діаметр зорового нерва в інтраорбітальній частині та висота хіазми статистично значущо не відрізнялись у підгрупах ($p > 0,05$). Не виявлено статистично значущої різниці за морфометричними показниками між підгрупою I та контрольною групою ($p > 0,05$). У підгрупі II середній діаметр внутрішньочерепної частини зорового нерва ((2,31±0,26) мм) та середня ширина хіазми ((11,39±0,31) мм) статистично значущо були меншими, ніж у контрольній групі ((2,97±0,20) і (13,69±0,57) мм відповідно, $p < 0,05$). Діаметр внутрішньочерепної частини зорового нерва $\leq 2,31$ мм і ширина хіазми $\leq 11,39$ мм свідчать про незворотні атрофічні зміни та можуть бути використані для прогнозування офтальмологічного результату в пацієнтів із новоутвореннями ХСД.

Висновки. Вимірювання ширини хіазми й діаметра внутрішньочерепної частини зорового нерва за допомогою магнітно-резонансної томографії високої роздільної здатності – зручний та ефективний метод діагностики атрофії зорового нерва й прогнозування офтальмологічного результату після декомпресії опто-хіазмального комплексу.

Ключові слова: новоутворення хіазмально-селярної ділянки; МРТ високої роздільної здатності; компресійна оптична нейропатія; атрофія зорового нерва

Вступ

Перехрестя зорового нерва (хіазма) є важливою нейроанатомічною структурою головного мозку, в якій відбувається об'єднання та часткове перехрещення зорових нервів. Розташоване над ділянкою турецького сідла. Над хіазмою розташовані дно III шлуночка з оптичним заглибленням (*recessus opticus*), передні мозкові та передні сполучні артерії, знизу хіазма межує з діафрагмою турецького сідла. Латерально від хіазми розташовані внутрішні сонні артерії [1-3] (**Рис. 1**).

Загальна довжина зорового нерва (ЗН) становить 35–55 мм. Він має інтраорбітальну, інтраканальну та інтракраніальну частини. Найбільш варіабельною є інтракраніальна частина – 4–17 мм [4]. Дослідження з використанням гістологічних методів та магнітно-резонансної томографії (МРТ) 1,5 Тл продемонстрували зменшення нормального діаметра ЗН уздовж інтраорбітальної ділянки від (3,99±0,04) мм безпосередньо за очним яблуком до (3,50±0,04) мм на відстані 10 мм від заднього полюса



очного яблука [5]. S. Mncube та M. Goodier (2019) провели дослідження із застосуванням МРТ високої роздільної здатності ($\geq 1,5$ Тл) та отримали діапазон нормальних значень діаметра ЗН: інтраорбітальна частина на відстані 5 мм від заднього полюса очного яблука – 2,52 мм (1,53–3,69 мм), на відстані 10 мм від заднього полюса очного яблука – 2,37 мм (1,44–3,63 мм), внутрішньочерепна частина – 4,27 мм (2,46–5,19 мм) [6]. За даними M. Prairie та співавт. (2024), діаметр ЗН на відстані 10 мм від заднього полюса очного яблука $\leq 2,3$ мм є високочутливим і специфічним показником атрофії зорового нерва (АЗН) [7]. В. Zhao та співавт. (2019) вважають, що виміряна за допомогою МРТ площа ЗН $\leq 4,0$ мм² має як високу чутливість, так і високу специфічність для прогнозування наявності АЗН [8].

За даними досліджень із використанням МРТ високої роздільної здатності, середня площа хіазми становить 27,07–43,7 мм², середня довжина – 5–12

мм, середня ширина – 12,23–15,0 мм, середня висота 1,93–3,5 мм [6, 9, 10]. На думку J. Parravano та співавт. (1993), ширина хіазми $< 13,5$ мм є ознакою АЗН [11].

Наведені в літературі морфометричні показники ЗН і хіазми є варіабельними, але більшість дослідників вказують, що ширина хіазми та діаметр інтракраніальної частини ЗН є надійними показниками для вимірювання [6].

Оцінка морфометричних параметрів ЗН і хіазми за допомогою МРТ може надати додаткову інформацію для діагностики АЗН та прогнозування офтальмологічного результату після видалення новоутворень хіазмально-селярної ділянки (ХСД). Повідомлень про середні розміри хіазми за даними МРТ у здоровій популяції мало, а наведені дані суперечливі. З огляду на індивідуальну варіабельність розмірів хіазми та товщини ЗН визначення показників, які б доповнювали об'єктивні офтальмологічні дані про атрофічні зміни зорового шляху, є актуальним.

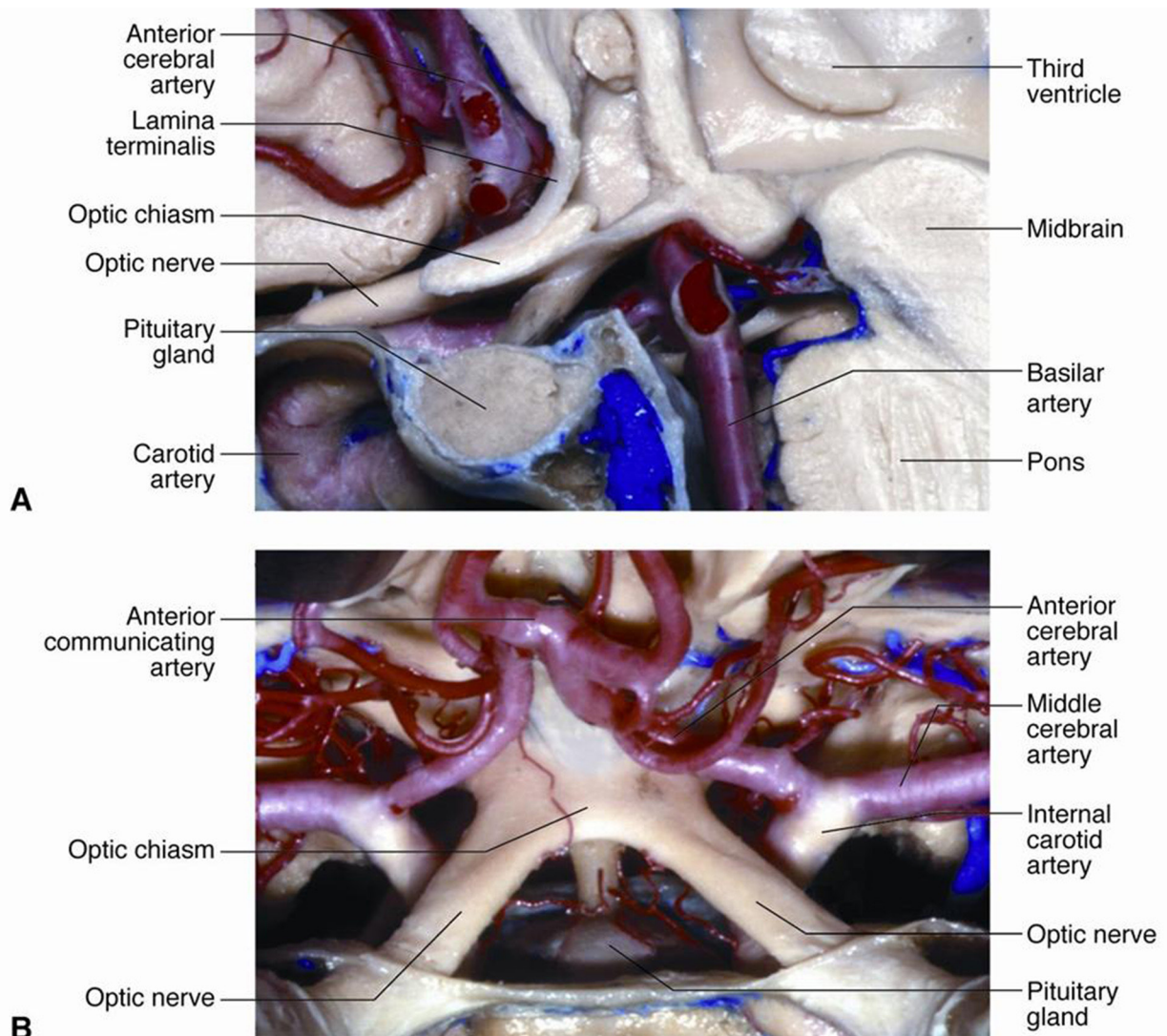


Рис. 1. Анатомія хіазмально-селярної ділянки: А – сагітальний зріз; В – горизонтальний зріз. Представлена інтракраніальна частина зорових нервів [1]

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

Мета: проаналізувати ефективність застосування радіологічних методів для діагностики атрофії зорових нервів та хіазми при компресійній оптичній нейропатії, зумовленій новоутвореннями хіазмально-селлярної ділянки.

Матеріали і методи

Учасники дослідження

Проаналізовано результати діагностики та лікування 50 хворих (100 очей) із хіазмальним синдромом, зумовленим новоутвореннями ХСД (аденомою гіпофіза у 26 (52%) хворих, менингіоמו пагорбка турецького сідла у 24 (48%)), які перебували на лікуванні в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в 2021–2023 рр. (основна група). Жінок було 25 (50%), чоловіків – 25 (50%). Середній вік пацієнтів становив (50,50±10,21) року.

Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики, зокрема положень Гельсінської декларації про права людини та схвалене комітетом з питань етики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №5 від 13.12.2019 р.). Від усіх хворих отримана усвідомлена та добровільна письмова згода на участь у дослідженні та публікацію даних.

Критерії включення

Критеріями залучення в дослідження були: аденоми гіпофіза та менингіоми пагорбка турецького сідла без поширення в канал ЗН, наявність хіазмального синдрому, тривалість спостереження не менше ніж 12 міс. Критерії вилучення: продовжений ріст пухлини, супрадіафрагмальні краніофарингіоми та інші пухлини ХСД, представлені кістозним компонентом, хворі з ознаками внутрішньочерепної гіпертензії, попередня променева терапія або хірургія, супутні

офтальмологічні захворювання. Краніофарингіоми були вилучені з дослідження з огляду на те, що характер зорових розладів зумовлений не стільки АЗН, скільки вrostанням пухлини в тканину ЗН та/або хіазму. Ступінь відновлення зорової функції оцінити складно, оскільки необхідно враховувати можливу інтраопераційну деваскуляризацію зорового апарату, що значною мірою впливає на гостроту зору в післяопераційний період.

Характеристики групи

Залежно від офтальмологічного результату після видалення пухлини ХСД хворих розподілили на дві підгрупи: I – з відновленням зорових функцій (26 хворих, 52%, 52 ока); II – без відновлення зорових функцій (24 хворих, 48%, 48 очей). Контрольну групу утворено із 20 здорових дорослих осіб (40 очей) без супутньої офтальмологічної та нейрохірургічної патології.

Дизайн дослідження

Хворим проведено клініко-неврологічне, офтальмологічне та отоневрологічне обстеження з використанням інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Усім пацієнтам проведено МРТ головного мозку на високопольних томографах (1,5 та 3,0 Тл) у нативному режимі та з контрастним підсиленням у 3 проєкціях. Стандартні протоколи дослідження головного мозку передбачали зрізи у режимах T1WI та T2WI. Дослідження проведено не менше, ніж за 2 тиж до хірургічного втручання. Діаметр ЗН вимірювали в двох точках: інтраорбітальна частина (10 мм від заднього полюса очного яблука) та внутрішньочерепна частина (5-6 мм від хіазми) в аксіальній проєкції (**Рис. 2**), висоту хіазми – у фронтальній (коронарній) проєкції, ширину хіазми – в аксіальній проєкції (**Рис. 3**).

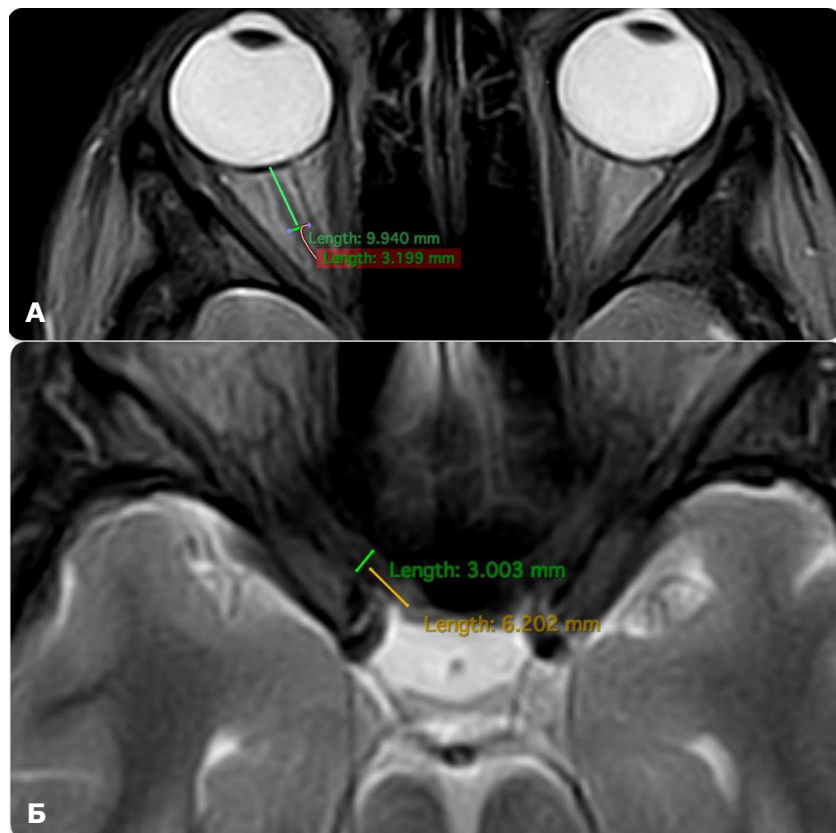


Рис. 2. Техніка вимірювання діаметра зорового нерва (МРТ головного мозку, аксіальна проєкція, T1WI зважені зображення): А – інтраорбітальна частина; Б – внутрішньочерепна частина

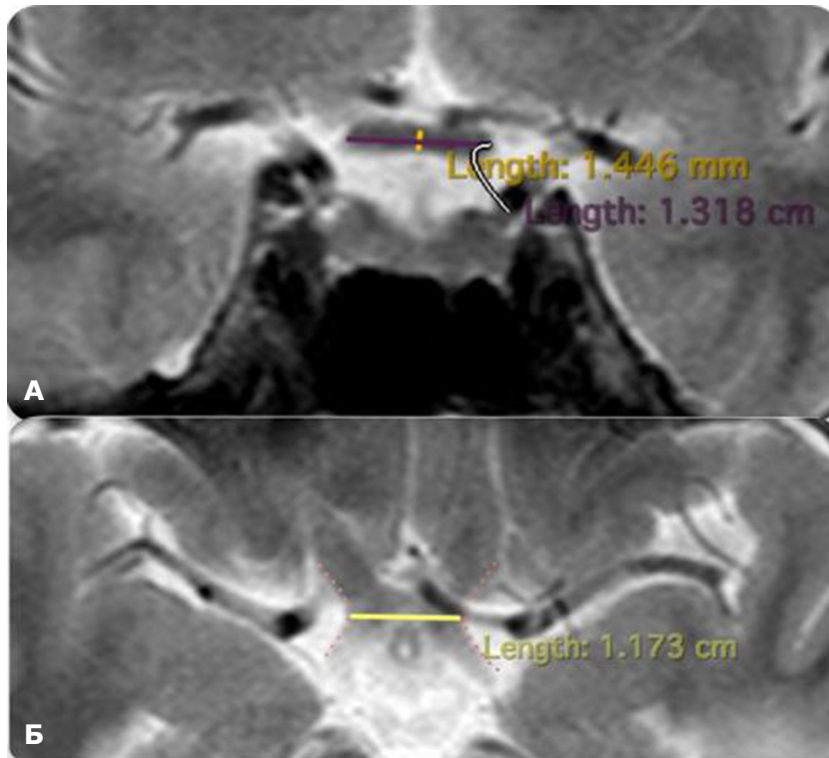


Рис. 3. Техніка вимірювання параметрів хіазми:
А – висота (МРТ головного мозку, фронтальна проєкція Т1WІ-зважені зображення), позначено жовтою лінією;
Б – ширина (МРТ головного мозку, аксіальна проєкція Т1WІ-зважені зображення), позначено жовтою лінією

Офтальмологічне обстеження передбачало проведення візометрії, біомікроскопії, периметрії (кінетичної та статичної), офтальмоскопії (прямої та зворотної). Перше обстеження виконували на 1-шу–2-гу добу після госпіталізації, друге – на 5-ту–7-му добу післяопераційного періоду (ранній післяопераційний період), наступні – через 1, 3 та 6 міс і 1 рік. Обстеження впродовж року проводили у випадку відтермінованого (пізнього) відновлення зорових функцій.

Гостроту зору досліджували з оптимальною корекцією. Вивчення поля зору проводили за допомогою аналізатора поля зору «Centerfield 2» (Німеччина) із використанням програм «Threshold test neuro - 30-2» та «Neuro screening». Ураховували локалізацію дефектів і показник сумарної втрати світлочутливості (MD).

Відновленням зорових функцій вважали поліпшення гостроти зору $\geq 1,0$, зникнення дефекту поля зору та MD < -2 дБ на обох очах.

Статистичний аналіз

Отримані дані вносили в програму Excel і аналізували за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 6.0». Результати дослідження наведено у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$). Для визначення вірогідності розбіжностей (p) показників незалежних груп застосовували t -критерій Стьюдента для пов'язаних сукупностей. Статистично значущо вважали різницю при $p < 0,05$. Для оцінки характеру частот розподілу ознаки використовували критерій χ^2 Пірсона або точний тест Фішера у разі малої кількості спостережень.

Результати та обговорення

Результати вимірювання морфометричних параметрів ЗН та хіазми наведено в **Табл. 1 та 2**.

Виявлено однорідний розподіл за віком в обох підгрупах ($p > 0,05$). У пацієнтів досліджуваних підгруп зареєстровано зниження гостроти зору та дефекти поля зору у вигляді бітемпоральної гетеронімної геміанопсії (повної або часткової) (**Рис. 4 та 5**).

Установлено, що середні показники гостроти зору (підгрупа I – $0,66 \pm 0,31$, підгрупа II – $0,55 \pm 0,32$) та середньої сумарної втрати світлочутливості до операції (підгрупа I – $(13,81 \pm 0,82)$ дБ, підгрупа II – $(15,32 \pm 0,71)$ дБ) статистично значущо не відрізнялись ($p > 0,05$), але за тривалістю зорових порушень різниця була статистично значущою (підгрупа I – $(5,35 \pm 4,38)$ міс, підгрупа II – $(21,80 \pm 0,32)$ міс, $p < 0,05$).

Діаметр зорового нерва в інтраорбітальній частині та висота хіазми статистично значущо не відрізнялись у підгрупах ($p > 0,05$). Не виявлено статистично значущої різниці за морфометричними показниками між підгрупою I та контрольною групою ($p > 0,05$). У підгрупі II середній діаметр внутрішньочерепної частини зорового нерва ($(2,31 \pm 0,26)$ мм) та середня ширина хіазми ($(11,39 \pm 0,31)$ мм) статистично значущо були меншими, ніж у контрольній групі ($(2,97 \pm 0,20)$ і $(13,69 \pm 0,57)$ мм відповідно, $p < 0,05$). Діаметр інтраорбітальної частини ЗН та висоти хіазми в пацієнтів підгрупи II мали тенденцію до зменшення, однак різниця була статистично незначущою ($p > 0,05$).

Діаметр ЗН у здорових осіб становив у середньому: інтраорбітальна частина – $(3,08 \pm 0,25)$ мм, внутрішньочерепна – $(2,97 \pm 0,20)$ мм, що узгоджується з даними, отриманими S.S. Mncube та M.D. Goodier (2019) [6], – $2,52$ мм ($1,53$ – $3,69$ мм) і $4,27$ мм ($2,46$ – $5,19$ мм) так, як і середня ширина хіазми ($(13,69 \pm 0,57)$ мм) узгоджується з даними, отриманими S.S. Mncube та M.D. Goodier (2019), – $13,63$ мм ($11,13$ – $16,92$ мм), та незначно відрізняється від даних S.O. Polat та співавт. (2020) – $(12,82 \pm 1,27)$ мм і V. Juenger та співавт. (2020) – $(12,23 \pm 1,15)$ мм [9, 10].

За даними літератури [6, 9, 10], висота хіазми в здорових осіб варіює від 1,93 до 3,5 мм, що узгоджується з даними, отриманими в нашому дослідженні, – (2,01±0,35) мм. Відсутність статистично значущої різниці за висотою хіазми в досліджуваних групах вказує на низьку діагностичну цінність цього показника для діагностики АЗН, що зумовлено складністю вимірювання дрібних структур при хіазмальній компресії.

Діаметр внутрішньочерепної частини ЗН $\leq 2,31$ мм та ширина хіазми $\leq 11,39$ мм свідчать про незворотні атрофічні зміни та можуть бути використані для прогнозування офтальмологічного результату в пацієнтів із новоутвореннями ХСД. Отримані дані

узгоджуються з висновком, зробленим М. Prairie та співавт. (2024): діаметр внутрішньочерепної частини ЗН $\leq 2,3$ мм є високочутливим та специфічним показником АЗН [7]. На думку J. Pargavano та співавт. (1993), ширина хіазми $< 13,5$ мм є ознакою АЗН. Такі суперечливі висновки можуть бути зумовлені технічними труднощами при використанні МРТ низької роздільної здатності для вимірювання дрібних структур зорового шляху [11].

Отримані результати дають підставу стверджувати, що зменшення ширини хіазми та діаметра внутрішньочерепної частини зорового нерва відбувається раніше, ніж зменшення висоти хіазми та діаметра інтраорбітальної частини ЗН.

Таблиця 1. Клінічні та морфометричні характеристики досліджуваних груп

Клінічні дані	Підгрупа I, n=26	Підгрупа II, n=24	Значення t-критерію Стьюдента, p
Вік, роки	51,50±11,38	50,4±9,5	t=0,07 p>0,05
Гострота зору	0,66±0,31	0,55±0,32	t=0,25 p>0,05
MD, дБ	13,81±0,82	15,32±0,71	t=1,39 p>0,05
Тривалість захворювання, міс	5,35±4,38	21,80±0,32	t=3,75* p<0,05
Діаметр інтраорбітальної частини ЗН, мм	2,99±0,16	2,88±0,26	t=0,36 p>0,05
Діаметр внутрішньочерепної частини ЗН, мм	2,84±0,25	2,31±0,26	t=0,64 p>0,05
Висота хіазми, мм	2,13±0,35	1,97±0,24	t=0,38 p>0,05
Ширина хіазми, мм	12,86±0,32	11,39±0,31	t=3,3* p<0,05

Примітка. * – Різниця показників статистично значуща.

Таблиця 2. Середні морфометричні параметри зорового нерва та хіазми, мм

Група	Діаметр інтраорбітальної частини ЗН	Діаметр внутрішньочерепної частини ЗН	Висота хіазми	Ширина хіазми
Контрольна група порівняння, n=20	3,08±0,25	2,97±0,20	2,01±0,35	13,69±0,57
Підгрупа I, n=26	2,99±0,16	2,84±0,25	2,13±0,35	12,86±0,32
Підгрупа II, n=24	2,88±0,26	2,31±0,26*	1,97±0,24	11,39±0,31*

Примітка. * – Різниця показників статистично значуща.

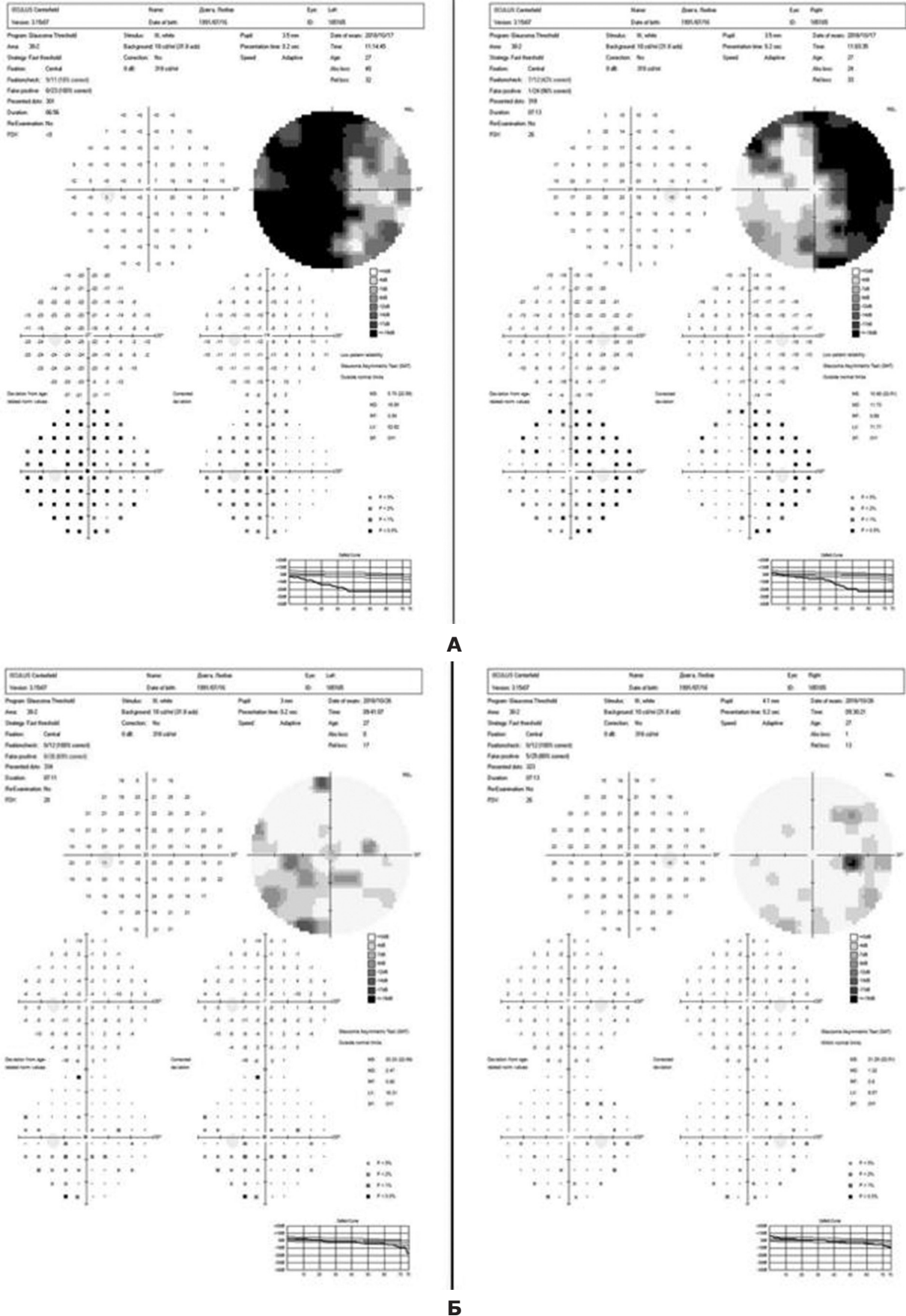


Рис. 4. Автоматична статична периметрія пацієнта підгрупи I: А – до операції; Б – після операції

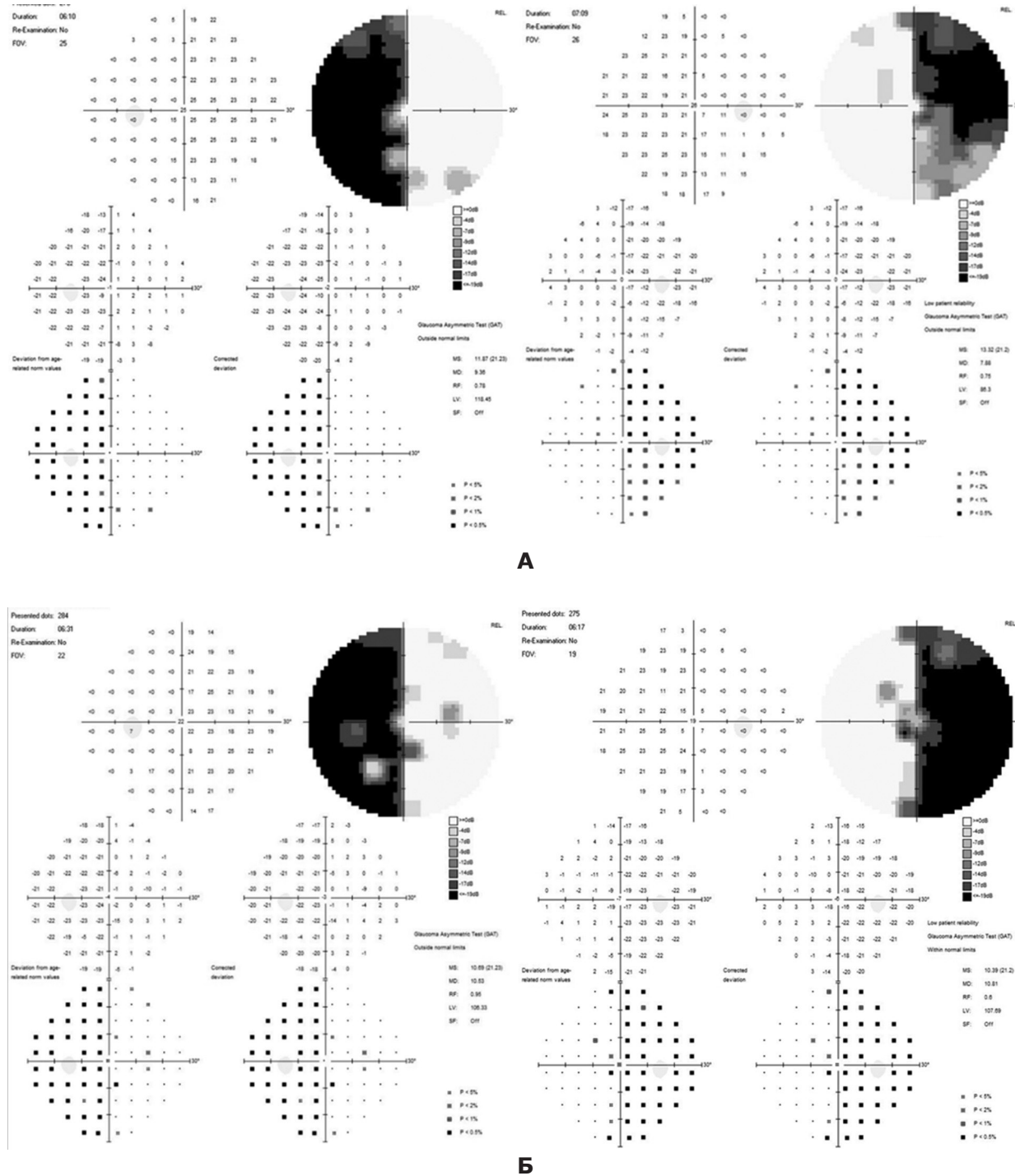


Рис. 5. Автоматична статична периметрія пацієнта підгрупи II: А – до операції; Б – після операції

Висновки

МРТ високої роздільної здатності дає змогу отримати інформативну візуалізацію структур зорового шляху та особливостей пухлин ХСД.

При компресійній оптичній нейропатії діаметр внутрішньочерепної частини ЗН $\leq 2,31$ мм та ширина хіазми $\leq 11,39$ мм вказують на атрофічні зміни, що може бути зручним допоміжним інструментом діагностики АЗН. Ці показники можна використовувати для прогнозування відновлення зору при хірургічному лікуванні певних пухлин хіазмально-селлярної ділянки.

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 й Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Інформована згода

Від кожного з пацієнтів отримано інформовану згоду.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Rhoton AL Jr. The sellar region. *Neurosurgery*. 2002 Oct;51(4 Suppl):S335-74. doi: 10.1097/00006123-200210001-00009
- Danesh-Meyer HV, Yoon JJ, Lawlor M, Savino PJ. Visual loss and recovery in chiasmal compression. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Nov;73:100765. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.06.001
- Gupta M, Ireland AC, Bordoni B. Neuroanatomy, Visual Pathway. 2022 Dec 19. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- Kiernan JA, Barr ML. Barr's the human nervous system: an anatomical viewpoint. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Karim S, Clark RA, Poukens V, Demer JL. Demonstration of systematic variation in human intraorbital optic nerve size by quantitative magnetic resonance imaging and histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Apr;45(4):1047-51. doi: 10.1167/iovs.03-1246
- Mncube SS, Goodier MD. Normal measurements of the optic nerve, optic nerve sheath and optic chiasm in the adult population. *SA J Radiol*. 2019 Nov 5;23(1):1772. doi: 10.4102/sajr.v23i1.1772
- Prairie ML, Gencturk M, McClelland CM, Marka NA, Jiang Z, Folkertsma M, Lee MS. Establishing Optic Nerve Diameter Threshold Sensitive and Specific for Optic Atrophy Diagnosis. *Clin Neuroradiol*. 2024 Jun;34(2):373-378. doi: 10.1007/s00062-023-01369-w
- Zhao B, Torun N, Elsayed M, Cheng AD, Brook A, Chang YM, Bhadelia RA. Diagnostic Utility of Optic Nerve Measurements with MRI in Patients with Optic Nerve Atrophy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Mar;40(3):558-561. doi: 10.3174/ajnr.A5975
- Polat SÖ, Öksüzler FY, Öksüzler M, Uygur AG, Yücel AH. The determination of the pituitary gland, optic chiasm, and intercavernous distance measurements in healthy subjects according to age and gender. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(1):28-35. doi: 10.5603/FM.a2019.0058
- Juenger V, Cooper G, Chien C, Chikermane M, Oertel FC, Zimmermann H, Ruprecht K, Jarius S, Siebert N, Kuchling J, Papadopoulou A, Asseyer S, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU, Scheel M. Optic chiasm measurements may be useful markers of anterior optic pathway degeneration in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Eur Radiol*. 2020 Sep;30(9):5048-5058. doi: 10.1007/s00330-020-06859-w
- Parravano JG, Toledo A, Kucharczyk W. Dimensions of the optic nerves, chiasm, and tracts: MR quantitative comparison between patients with optic atrophy and normals. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 Sep-Oct;17(5):688-90. doi: 10.1097/00004728-199309000-00003

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):51-56
doi: 10.25305/unj.312398

Хірургічне лікування менингіом ділянки верхньої стрілової пазухи

М.С. Кваша, А.В. Спірідонов

Відділення позамозкових пухлин,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова НАМН України,
Київ, Україна

Надійшла до редакції 29.09.2024
Прийнята до публікації 04.11.2024

Адреса для листування:

Спірідонов Анатолій Валерійович,
Відділення позамозкових пухлин,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: av.spiridonov0202@
gmail.com

Мета: дослідити вплив ступеня інвазії менингіоми ділянки верхньої стрілової пазухи на радикальність видалення, оцінити ризик ускладнень при хірургічному втручанні на менингіомах стрілової пазухи.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 82 пацієнти, прооперовані на базі Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова протягом останніх 10 років (у 2013–2023 рр.). Жінок було 53, чоловіків – 29. Середній вік пацієнтів становив $(43,4 \pm 1,7)$ року. Критеріями залучення були підтверджений гістологічно діагноз менингіоми, наявність інвазії у верхню стрілову пазуху за даними нейровізуалізації (магнітно-резонансна томографія з внутрішньовенним підсиленням і мультиспіральна комп'ютерна ангіографія).

Результати. Загалом проведено 84 хірургічні втручання 82 пацієнтам, з них 71 (84,5%) первинне, 13 (15,5%) – повторне. З 13 повторних втручань у 7 випадках інвазія у верхню стрілову пазуху була вперше виявленою за даними нейровізуалізації та підтверджена інтраопераційно. У 41 (50,0%) хворого зареєстровано геміпарез різного ступеня в післяопераційний період, у 10 із них неврологічний дефіцит збільшився внаслідок хірургічного втручання, у 28 рухові порушення повністю регресували протягом 3–6 міс після втручання. Продовжений ріст пухлини виявлено через 2,5–6,0 років після первинного втручання в 4 (4,9%) хворих, у 3 із них морфологічно підтверджено діагноз «анапластична менингіома Grade III», у 1 – діагноз «атипова менингіома Grade II»

Висновки. Менингіоми, які походять з арахноїдальної оболонки, становлять значну частку первинних інтракраніальних новоутворень із різним ступенем інвазії венозних пазух. Під час планування хірургічного втручання при менингіомах, які інвазують стрілову пазуху, слід урахувати радіологічну класифікацію ступенів інвазії, яка допомагає визначити стратегію лікування. Проведення магнітно-резонансної томографії з внутрішньовенним контрастуванням і мультиспіральної комп'ютерної ангіографії дає змогу виявити колатеральний кровотік та визначити ступінь інвазії венозних пазух до хірургічного втручання.

Ключові слова: менингіома; верхня стрілова пазуха; ангіографія; геміпарез

Вступ

Менингіоми є доброякісними пухлинами, що походять з арахноїдальної оболонки та становлять 14–19% від усіх первинних інтракраніальних новоутворень [1]. Нейрохірургічне лікування менингіом, що інвазують стрілову пазуху та спричиняють часткову чи повну її оклюзію, є складним завданням [2]. Одним із аспектів проблеми діагностики менингіоми ділянки стрілової пазухи є доопераційне уточнення її взаємозв'язків з магістральними артеріями мозку та синусами твердої мозкової оболони (ТМО). Нейровізуалізаційні методи, такі як магнітно-резонансна томографія (МРТ) із внутрішньовенним підсиленням (Рис. 1) та мультиспіральна комп'ютерна (МСКТ) ангіографія (Рис. 2) дають змогу оцінити співвідношення пухлини

з магістральними артеріями і венозними синусами. Ретроспективне зіставлення ангіографічних даних та операційних і секційних знахідок виявило низку характерних рентгенологічних ознак, які ще в доопераційний період дають змогу визначити взаємозв'язки менингіоми ділянки стрілової пазухи з магістральними артеріями мозку та венозними синусами. Проблема зумовлена також частим залученням у пухлинний процес вен, що дрениують, травматизація яких може спричинити появу чи наростання неврологічного дефіциту у хворих. Агресивне видалення цих пухлин може призвести до тромбозу пазухи, що спричинить венозний інфаркт і наростання неврологічної симптоматики залежно від локалізації менингіоми.



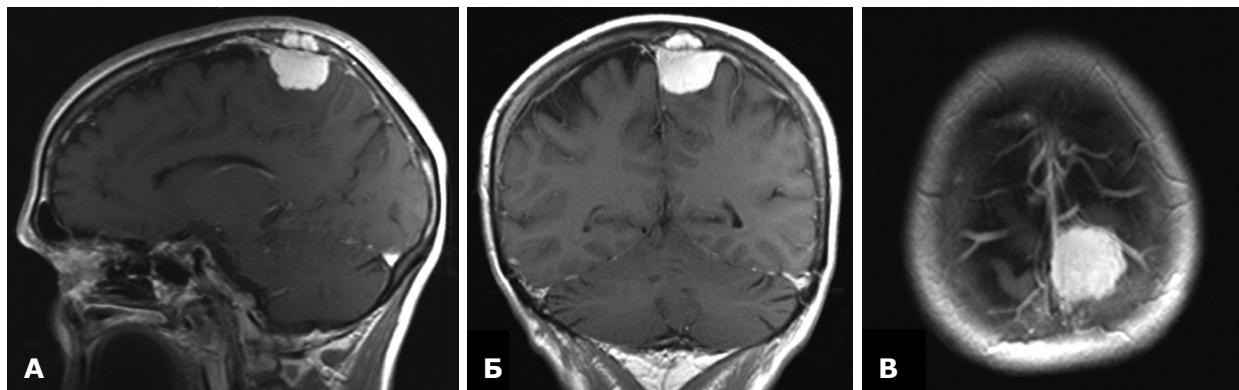


Рис. 1. МРТ головного мозку. Менінгіоми середньо-задньої третини ВСП у режимі T1 із внутрішньовенним підсиленням: А – сагітальна проєкція; Б – фронтальна проєкція; В – аксіальна проєкція

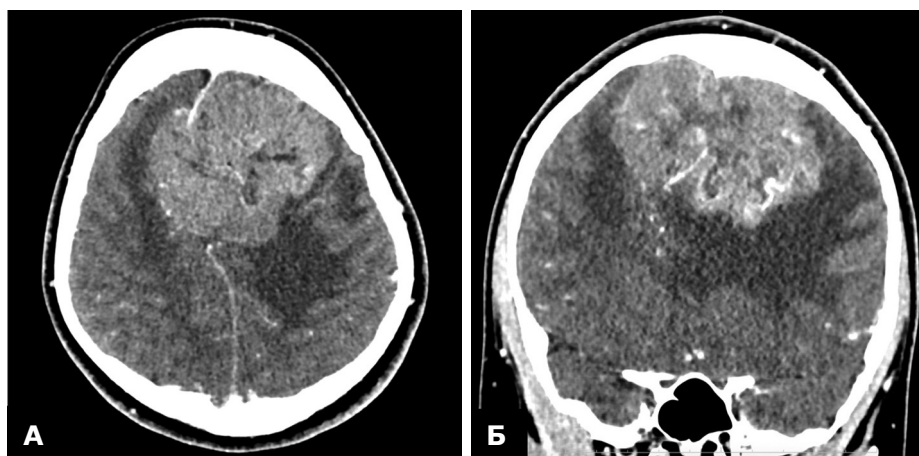


Рис. 2. МСКТ-ангіографія. Гігантська менінгіома передньої та середньої третини ВСП із тотальною оклюзією верхньої стрілової пазухи у венозну фазу: А – аксіальна проєкція; Б – фронтальна проєкція

Матеріали і методи

Учасники

У дослідженні взяли участь 82 пацієнти, прооперовані на базі Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова протягом останніх 10 років (у 2013–2023 рр.). Жінок було 53, чоловіків – 29. Середній вік пацієнтів становив $(43,4 \pm 1,7)$ року.

Проведення дослідження схвалено комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 16.12.2020 р.). Від усіх хворих отримана усвідомлена та добровільна письмова згода на участь у дослідженні та публікацію даних.

Критерії залучення в дослідження:

1) підтверджений гістологічно діагноз менінгіоми;
2) наявність інвазії у верхню стрілову пазуху (ВСП) за даними нейровізуалізації (МРТ із внутрішньовенним підсиленням, МСКТ-ангіографія);

3) проведено хірургічне втручання з приводу менінгіоми ділянки верхньої стрілової пазухи.

Характеристики групи

Тип I інвазії менінгіоми стріловидної пазухи у верхньому сагітальному синусі (ВСС) за класифікацією M.P. Sindou та J.E. Alvernia виявлено в 50

(61,0%) хворих, тип II – у 9 (11,0%), тип III – у 5 (6,0%), тип IV – у 5 (6%), тип V – у 6 (7,3%) та тип VI – у 7 (8,7%). Найчастіше (71%) менінгіоми ділянки верхньої стріловидної пазухи локалізувалися в середній третині синуса, що відповідає проміжку від вінцевого до лямбдоподібного шва, що узгоджується з даними літератури (45,0–70,5%). Менінгіоми передньої третини синуса (від півнячого гребеня до вінцевого шва) становили 22% (18 пацієнтів), задньої третини синуса – 7% (6 хворих).

У 68 (81%) випадках обрано щадний підхід із коагуляцією серпоподібного відростка, у 16 випадках (19%) застосовано агресивний підхід із висіченням ураженої ділянки серпоподібного синуса, з них у 12 (75%) проведено також резекцію ураженої частини ВСС.

Дизайн дослідження

Дослідження є ретроспективним.

Статистичний аналіз

Обробку та аналіз даних проводили з використанням методів описової статистики, одномірного і багатовимірного аналізу, оцінки виживаності за допомогою програм Statistica v.10 (StatSoft® Inc., США, ліцензія № STA862D175437Q), SPSS 17.0 (IBM, США),

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

MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; www.medcalc.org, trial version 20.113 (2022) і 20.218 (2023)). Перевірку відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону виконували за критерієм Шапіро-Уїлка. За нормального розподілу використовували параметричні характеристики (середнє арифметичне (M), стандартна похибка середнього арифметичного (m), стандартне відхилення (SD)) і методи порівняння (критерії Стюдента для незалежних (t) і залежних (T) вибірок). Статистичну значущість відмінностей категоріальних даних оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона.

Результати

Одним із чинників, який слід оцінити при плануванні хірургічного втручання, є наявність колатералей, що утворились під час росту пухлини [3]. У нашій практиці, окрім МРТ із внутрішньовенним контрастуванням, часто застосовували МР-ангіографію або МСКТ-ангіографію при плануванні втручання. У 73% хворих за допомогою магнітно-резонансної венографії виявлено колатеральний кровотік при оклюзії ВСП.

Ураження ВСП із повною оклюзією його просвіту виявлено при прямій синусографії в 6 спостереженнях.

У 5 спостереженнях зареєстровано локальний дефект заповнення ВСП у місці часткового проростання його просвіту пухлиною. До непрямих ознак, що свідчать про можливе проростання стінки ВСП пухлиною, можна віднести судинну тінь пухлини в ділянці проєкції синуса [4]. Також діагностичну цінність має відхилення назовні периферичних висхідних гілок кальозно-маргінальної артерії. Цей симптом свідчить про вростання менінгіоми в парасагітальний кут, а отже, про контакт зі стінкою ВСП. Це підтверджується також зміщенням сегментів А4-А5 передньої мозкової артерії за середню лінію.

Таким чином, ретельне вивчення ангіограм у хворих із менінгіомами ВСП, дає змогу хірургу ще до операції оцінити ступінь залучення в пухлинний процес магістральних судин мозку та синуси ТМО.

З огляду на отримані дані можна дійти висновку, що на близьке розташування пухлини до кістки вказують такі краніографічні вогнищеві симптоми інтракраніальних менінгіом: продуктивні зміни у вигляді гіперостозів, потовщення кістки «за типом здуття з нерівномірною комірчастою перебудовою», гіперваскуляризація кістки переважно за рахунок розширення, збільшення кількості диплоїчних каналів. Ці симптоми мають важливе діагностичне значення, оскільки дають змогу судити не лише про локалізацію, а й про вид пухлини. Вони трапляються при локалізації менінгіоми переважно на конвексимальній і меншою мірою на базальній поверхнях великих півкуль головного мозку. Слід урахувати, що виявлення гіперостозу (найчастіше дифузного) іноді може бути єдиною рентгенологічною ознакою інтраосальної та «en plaque» менінгіоми [5].

Зміни остеолітичного характеру, насамперед стоншення, випинання або узурація кістки, також свідчать про близьке розташування до неї пухлини, але вони можуть траплятися і при інших доброякісних новоутвореннях, а така ознака, як розрідження, остеопороз кістки, особливо в ділянці конвексимальних відділів черепа, може виникнути не лише в результаті впливу на неї пухлини, а й за тривалої внутрішньочерепної гіпертензії. Оцінка зазначених ознак потребує врахування також клінічних виявів.

Радіологічна класифікація ступенів інвазії венозних пазух:

- 1-ша група – часткова оклюзія синуса (<50%);
- 2-га група – субтотальна оклюзія синуса (50-99%);
- 3-тя група – тотальна оклюзія венозного синуса.

Для визначення ступеня інвазії за наведеною класифікацією використовують МРТ із внутрішньовенним підсиленням для визначення поширення менінгіоми, яку доповнюють МСКТ-ангіографією (**Табл. 1**).

Також пацієнтів розподілили відповідно до загальноприйнятої класифікації М.Р. Sindou та J.E. Alvernia (**Рис. 3 та 4**).

Найчастіше (71%) менінгіоми ВСП локалізувалися в середній третині синуса, що відповідає проміжку від вінцевого до лямбдоподібного шва, що узгоджується з даними літератури (45,0–70,5%). Менінгіоми передньої третини синуса (від півнячого гребеня до вінцевого шва) становили 22% (18 пацієнтів), задньої третини синуса – 7% (6 хворих) (**Рис. 5**).

Хірургічне лікування

У положенні пацієнта на боці в позиції park-bench або на спині з фіксацією голови в скобі трьохточкової фіксації Мейфілда проводили підковоподібний розріз шкіри основою до стрілової пазухи. Особливу увагу приділяли збереженню цілісності окістя для пластики ТМО. Трепанацию виконували переважно з двох фрезових отворів, накладених у проєкції ВСС із урахуванням даних МРТ і МСКТ-ангіографії. Кістково-пластичну трепанацию черепа проводили із заходом за середню лінію. Наступним етапом виконували розріз з/без висічення ураженої ТМО, деваскуляризацію пухлини під серпоподібного відростка та ВСС, шматкування та видалення менінгіоми. У 68 (81%) випадках обрано щадний підхід із коагуляцією серпоподібного відростка, у 16 випадках (19%) застосовано агресивний підхід із висіченням ураженої ділянки серпоподібного синуса, з них у 12 (75%) проведено також резекцію ураженої частини ВСС. Переважно це були пацієнти з V і VI типом інвазії пазухи за класифікацією М.Р. Sindou та J.E. Alvernia. Усім 12 хворим виконано пластику стрілової пазухи ТМО окістям/м'язом/«Тахокомбом» (Takeda, Австрія). Пластику дефекту ТМО проводили окістям/штучною ТМО для запобігання післяопераційній рановій ліквореї.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за ступенем інвазії верхньої сагітальної пазухи в нашому дослідженні

Ангіографічний тип	Ступінь інвазії пазухи	Кількість хворих
Група 1	<50%	49 (59,8%)
Група 2	50–99%	11 (13,4%)
Група 3	Тотальна	22 (26,8%)



Рис. 3. Схематичне зображення типів інвазії ВСП.
 Тип I – менінгіома прилягає до зовнішньої стінки пазухи;
 тип II – інвазія в латеральний закуток ВСП;
 тип III – інвазія в іпсилатеральну стінку пазухи;
 тип IV – інвазія в іпсилатеральну стінку та дах синусу;
 тип V – тотальна оклюзія пазухи, але контралатеральна стінка є інтактною; тип VI – тотальна інвазія ВСП з ураженням усіх стінок пазухи

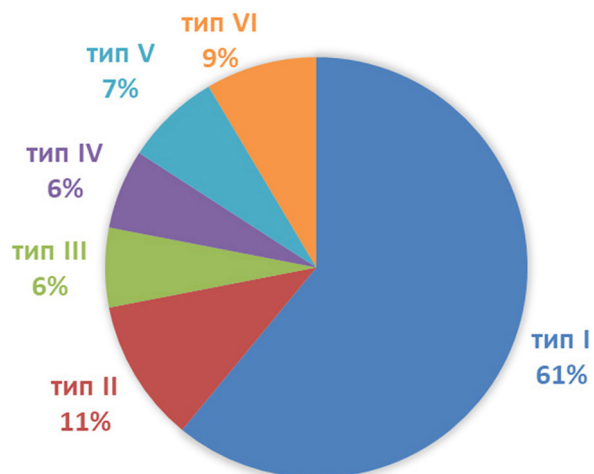


Рис. 4. Розподіл менінгіом ВСП за класифікацією М.Р. Sindou та J.E. Alvernia

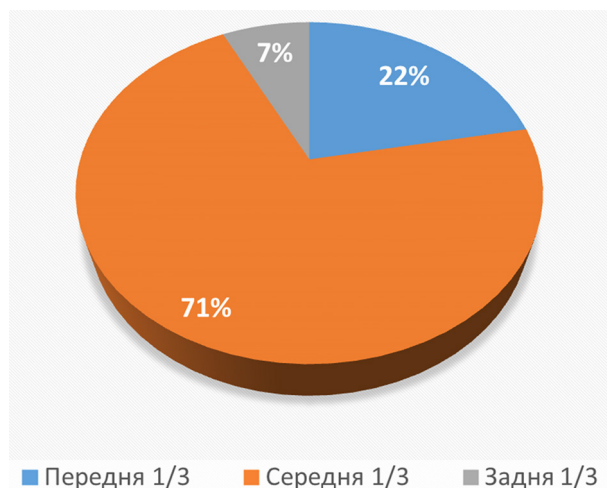


Рис. 5. Розподіл пацієнтів за «зоною росту» пухлини щодо ВСП

Клінічна симптоматика у хворих на менингіоми ВСП була представлена судомними нападами (29,3%), головним болем (89,0%), геміпарезом різного ступеня (37,8%).

Загалом проведено 84 хірургічні втручання 82 пацієнтам, з них 71 (84,5%) первинне, 13 (15,5%) – повторне. З 13 повторних втручань у 7 випадках інвазія у верхню стрілову пазуху була вперше виявленою за даними нейровізуалізації та підтверджена інтраопераційно ($p=0,001$).

Два повторних втручання виконано через виникнення епідуральної гематоми на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів для запобігання тромбозу стрілової пазухи. З 68 випадків субтотального видалення пухлини (Simpson III) [7], спричиненого залишками пухлини в порожнині пазухи, 21 (30,9%) пацієнт був похилого віку (понад 75 років), у 42 (61,8%) пухлина проростала середню третину стрілової пазухи та залучала в процес вени, що дрениують.

У 5 (6%) випадках, що були асимптомними, за даними післяопераційної МСКТ-ангіографії діагностовано частковий тромбоз стрілової пазухи, що корелює зі ступенем інвазії V-VI типу за M.P. Sindou та J.E. Alvernia ($p=0,001$).

Післяопераційна ранова лікворея мала місце в 3 (3,6%) спостереженнях. Ці випадки не потребували повторного хірургічного втручання. Було встановлено люмбальний дренаж на 4-5 днів і призначено протинабрякову терапію.

У 41 (50,0%) хворого зареєстровано геміпарез різного ступеня в післяопераційний період, у 10 із них неврологічний дефіцит збільшився внаслідок хірургічного втручання, у 28 рухові порушення повністю регресували протягом 3–6 міс після втручання.

З 24 хворих зі структурною епілепсією до хірургічного втручання у 22 (91,7%) досягнуто контролю судом (Engel I – повна відсутність судом) при спостереженні впродовж 3–6 міс після втручання [8].

Протягом 3 міс після хірургічного втручання 27 (32,9%) пацієнтів скаржилися на періодичний головний біль.

Продовжений ріст пухлини виявлено через 2,5–6,0 років після первинного втручання в 4 (4,9%) хворих, у 3 із них морфологічно підтверджено

діагноз «анапластична менингіома Grade III», у 1 – діагноз «атипова менингіома Grade II» [9]. Усі хворі були направлені на радіохірургічне лікування, що сприяло досягненню ремісії та узгоджується з даними літератури ($p<0,05$) [10].

Висновки

Менингіоми, які походять з арахноїдальної оболонки, становлять значну частку первинних інтракраніальних новоутворень із різним ступенем інвазії венозних пазух.

Під час планування хірургічного втручання при менингіомах, які інвазують стрілову пазуху, слід урахувувати радіологічну класифікацію ступенів інвазії, яка допомагає визначити стратегію лікування.

Проведення МРТ із внутрішньовенним контрастуванням і МСКТ-ангіографії дає змогу виявити колатеральний кровотік та визначити ступінь інвазії венозних пазух до хірургічного втручання.

Виявлення на ангіограмах особливостей васкуляризації менингіом має значення для визначення тактики при хірургічному втручанні. Чітка уява про топографію аферентних судин пухлини полегшує їх виявлення під час видалення новоутворення та дає змогу своєчасно блокувати ці судини для запобігання інтенсивній кровотечі, яка ускладнює виконання запланованого обсягу оперативного втручання.

Після хірургічного лікування менингіом ВСП контроль за неврологічним статусом і розвитком ускладнень є важливим аспектом догляду.

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 пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Інформована згода

Від кожного із пацієнтів отримано інформовану згоду.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

1. Aghi M, Barker II FG. Benign adult brain tumors: an evidence-based medicine review. *Prog Neurol Surg.* 2006;19:80-96. doi: 10.1159/000095184
2. Schmutzer M, Skrap B, Thorsteinsdottir J, Fürweger C, Muacevic A, Schichor C. Meningioma involving the superior sagittal sinus: long-term outcome after robotic radiosurgery in primary and recurrent situation. *Front Oncol.* 2023 Jul 11;13:1206059. doi: 10.3389/fonc.2023.1206059
3. Gatterbauer B, Gevsek S, Höftberger R, Lütgendorf-Caucig C, Ertl A, Mallouhi A, Kitz K, Knosp E, Frischer JM. Multimodal treatment of parasagittal meningiomas: a single-center experience. *J Neurosurg.* 2017 Dec;127(6):1249-1256. doi: 10.3171/2016.9.JNS161859
4. Gagliardi F, De Domenico P, Snider S, Pompeo E, Roncelli F, Barzaghi LR, Acerno S, Mortini P. Efficacy of radiotherapy and stereotactic radiosurgery as adjuvant or salvage treatment in atypical and anaplastic (WHO grade II and III) meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2023 Mar 17;46(1):71. doi: 10.1007/s10143-023-01969-7
5. Gravbrot N, Rock CB, Weil CR, Rock CB, Burt LM, DeCesaris CM, Jensen RL, Shrieve DC, Cannon DM. Gross Tumor and Intracranial Control Benefits with Fractionated Radiotherapy Compared with Stereotactic Radiosurgery for Patients with WHO Grade 2 Meningioma. *World Neurosurg.* 2024 Aug;188:e259-e266. doi: 10.1016/j.wneu.2024.05.093
6. Sindou MP, Alvernia JE. Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. *J Neurosurg.* 2006 Oct;105(4):514-25. doi: 10.3171/jns.2006.105.4.514
7. Simon M, Gousias K. Grading meningioma resections: the Simpson classification and beyond. *Acta Neurochir (Wien).* 2024 Jan 23;166(1):28. doi: 10.1007/s00701-024-05910-9
8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005 Apr;46(4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
9. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know—a minireview. *Acta Neurochir (Wien).* 2022 Sep;164(9):2453-2464. doi: 10.1007/s00701-022-05301-y
10. Lubgan D, Rutzner S, Lambrecht U, Rössler K, Buchfelder M, Eyüpoglu I, Fietkau R, Semrau S. Stereotactic radiotherapy as primary definitive or postoperative treatment of intracranial meningioma of WHO grade II and III leads to better disease control than stereotactic radiotherapy of recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2017 Sep;134(2):407-416. doi: 10.1007/s11060-017-2540-7

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):57-63
doi: 10.25305/unj.313077

Minimizing skull defects in retrosigmoid approach: precision mapping of the sigmoid sinus with mastoid emissary vein canal

Artem V. Rozumenko, Mykola V. Yehorov, Vasyl V. Shust, Dmytro M. Tsiurupa, Anton M. Dubrovka, Petro M. Onishchenko, Volodymyr O. Fedirko

Department of Subtentorial Neuro-Oncology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 10 October 2024
Accepted: 04 November 2024

Address for correspondence:

Artem V. Rozumenko, Department of Subtentorial Neuro-Oncology, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody st., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: dr.rozumenko@gmail.com

Objective. The retrosigmoid approach is a commonly used cranial approach to the cerebellopontine angle lesions, vascular and nerve pathologies. This study aims to develop a practical technique for intraoperative mapping of the sigmoid sinus using the topography of the mastoid emissary vein (MEV) canal to improve the accuracy of retrosigmoid craniotomy, and minimize postoperative adverse outcomes.

Materials and methods. Consecutive patients who underwent retrosigmoid approaches for cerebellopontine angle occupying lesions from October 2023 through August 2024 were included in the study. Perioperative computed tomography (CT) was performed with a slice thickness 0.5 mm in the axial plane. The projection of the internal opening of the MEV canal onto the external surface of the mastoid process was determined as the posterior border sigmoid sinus and anterior border for craniotomy. Comparative analyses were performed using t-test and Chi-square test.

Results. A total of 20 patients were operated for neoplasms occupying the cerebellopontine angle using retrosigmoid approach. The average measured distance from the external opening of the MEV canal to the projection of sigmoid sinus posterior border was 9.36 ± 2.17 mm (range 6.3–13.20 mm). The postoperative CT data showed statistically significant differences between the study and control groups in measures of bone window ($p = 0.057$) and surrounding cranial defect ($p < 0.001$). The size of bone flaps was slightly similar in all groups ($p = 0.114$). The mean cranial defect in the study group was almost twice smaller than in the control group 22.4% vs. 44.5% respectively.

Conclusions. This study confirms the utility of mastoid emissary vein canal topography in improving the accuracy of retrosigmoid craniotomy. By facilitating precise sigmoid sinus mapping, the technique reduces the extent of bone removal and minimizes postoperative cranial defect.

Keywords: Mastoid emissary vein canal; retrosigmoid craniotomy; mastoid foramen; cranial topography

Abbreviations: MF – mastoid foramen; MEV – mastoid emissary vein; RSA – retrosigmoid approach; RSC – retrosigmoid craniotomy; CPA – cerebellopontine angle; SS – sigmoid sinus

Introduction

The retrosigmoid approach (RSA) is a well-established cranial approach to the cerebellopontine angle (CPA), commonly used for the resection of various neoplasms, vascular anomalies, and cranial nerve pathologies [1]. Existing external anatomical landmarks for RSA, such as the occipitomastoid suture, asterion and mastoid foramen (MF), are known to be highly variable [2, 3, 4]. In rural surgical practices, this variability often necessitates a two-step retrosigmoid craniotomy (RSC), where initial bone removal over the cerebellar hemisphere is followed by further bone drilling to expose the venous sinuses. Precise craniotomy planning and intraoperative orientation are crucial for minimizing unnecessary cranial defects and reducing the risk of

inadvertent sinus exposure, which carries a high risk of laceration [5, 6, 7].

Previous anatomical studies have revealed topographic variations in the mastoid emissary vein (MEV) canal in cadaver specimens, which offer valuable insights for improving surgical mapping and reducing the risk of excessive bleeding or thromboembolic complications during RSA [2, 3, 4, 8]. Efforts to delineate the posterior border of sigmoid sinus (SS) using alternative external anatomical landmarks, such as the digastric point, have not consistently clarified the trajectory of the superior aspect of the SS [5, 6].

Other studies have evaluated the accuracy of 3D CT reconstruction and navigation techniques in identifying the junction of the transverse sinus and SS during



retrosigmoid craniotomies. These studies highlight the reliability of navigation based on anatomical landmarks while underscoring the limitations of using the asterion as a reference point [7, 8, 9, 10].

This study is aimed to develop practical technique of intraoperative sigmoid sinus posterior border mapping using topography of the MEV canal to facilitate precise maximally lateral craniotomy for cerebellar retraction and skull defect minimization.

Materials and Methods

Study Design

This study employed a prospective cohort design to investigate the efficacy and outcomes of SS mapping technique in RSA surgery. The study adhered to ethical guidelines of the Declaration of Helsinki and institutional review board approval.

Patient Selection

Consecutive patients who underwent retrosigmoid approaches for CPA occupying lesions from October 2023 through August 2024 were included in the study. Informed consent was obtained from all patients before surgery.

Imaging

Perioperative CT was performed on Aquilion ONE (Toshiba, Japan) with a slice thickness of 0.5 mm in the axial plane and a 0.25 mm slice reconstruction interval.

Image processing

The CT data were processed using Horos 3.3.6 (Horos Project, GNU Lesser General Public License, Version 3). The data series were visualized in 3D MPR mode with a CT bone window regime (WL 300, W 1500).

The MF (external opening of MEV canal) was identified using axial scans in the horizontal plane. Subsequently, the angle of the horizontal plane was adjusted by manipulating the horizontal axis on sagittal images to align with the internal opening of the MEV canal. This maneuver allowed visualization of nearly the entire MEV canal length, clarifying its direction within the bone and its inclination angle.

The projection of the internal opening of the MEV canal onto the external surface of the mastoid process was determined by constructing a perpendicular line to the external mastoid surface. The distance between the projection points and the MF was measured (**Fig. 1**).

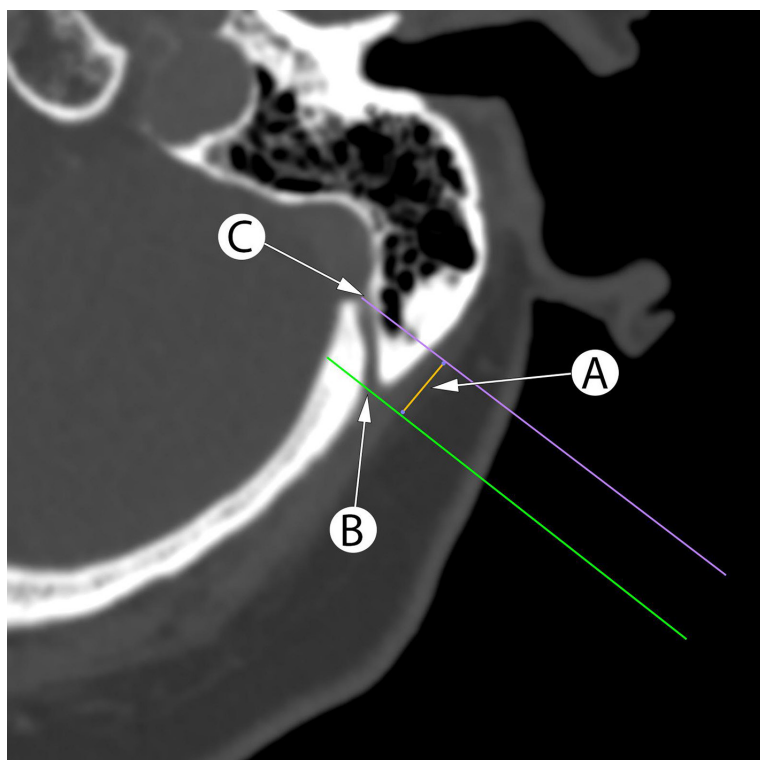


Fig. 1. Planning the retrosigmoid craniotomy using axial CT scans with measurement of the distance (A) between perpendicular lines to mastoid surface between the mastoid foramen (B) and internal opening of the MEV canal (C) projection corresponds to projection of the sigmoid sinus posterior border

This article contains some figures that are displayed in color online but in black and white in the print edition.

Surgical procedure

The RSA was performed in the park bench position with rigid head fixation. We used standard retroauricular slightly C-shaped skin incision with further periosteal dissection forming one soft tissue flap. After coagulation of MEV, the MF was sealed with bone wax. The posterior border projection of the SS at the level of MF was identified according to preoperative calculations. The line "A" connecting calculated point with digastric point was recognized as posterior border SS and anterior border for the craniotomy. The asterion was always selected as the upper border of planned craniotomy. The initial burr hole was placed over the cerebral hemisphere at the medial lower part of the surgical wound. After blunt dura separation, the bone cutting was performed with high-speed drill including asterion, MF and digastric groove in one or two step maneuvers without additional use of rongeurs to widen the craniotomy.

Data Collection

Patient demographics, short-term postoperative complications, and outcomes were documented. All clinical and neuroimaging data were stored in a local hospital database.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to summarize patient characteristics, and outcomes were presented as frequencies and percentages. Continuous variables were reported as means with standard deviations or medians with interquartile ranges, as appropriate. Comparative analyses were performed using Chi-square test for categorical variables, and the two-sample t-test was applied for comparing continuous variables. P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 20 patients were operated on for CPA lesions using the RSA. The study group consisted of 10 patients where craniotomy was performed with MEV topography data (Tab. 1), other 10 patients were in the control cohort.

The MEV canal was presented in all cases of study group on CT as hypodense straight structure passing close to the Frankfort Horizontal Plane with one or two external openings (Fig. 2A and 2B). In our series only in 2 cases the MEV canal had curved "S" like form in axial or sagittal plane (Fig. 2C and 2D). The medium distance between external and internal MEV canal opening was 11.90 ± 1.18 mm (range 9.40–14.10 mm). The medium measured distance "A" from the external opening of the MEV canal to the projection of SS posterior border was 9.36 ± 2.17 mm (range 6.3–13.20 mm).

Intraoperatively in all cases of study group the MEV was found on the retromastoid area as a thin-walled vessel with intact circulation. The intraoperative anatomy was consistent with the preoperative CT findings. The MEV was managed in standard fashion, dissected and coagulated followed by waxing of MF.

The postoperative CT data (Fig. 3) showed statistically significant differences between study and control groups in measures of bone window (p = 0.057) and surrounding cranial defect (p < 0.001). The size of bone flaps was slightly similar in all groups (p = 0.114). The data of calculations are presented in Table 2.

The mean cranial defect in the study group was almost twice smaller than in the control group (22.4% vs. 44.5%). Additionally, the maximal cranial defect in the study group was smaller than the minimal defect in the control group (31.4% vs. 34.4%).

Table 1. Clinical and anatomical data of patients in the MEV topography study group

Case	Side	Age	MEV canal length, mm	MEV canal shape	MF external opening, n	Bone thickness, mm	Distance to sagittal sinus, mm	Bone flap square, cm ²	Window square, cm ²	Cranial defect, % to the whole craniotomy
1	L	28	11.60	S	2	6.9	9.30	7.50	9.70	22.68
2	L	53	13.60	S	1	11.8	11.80	7.40	10.30	28.16
3	R	72	12.30	C	1	12.17	10.50	5.90	8.60	31.40
4	L	59	11.10	S	1	7.34	8.70	6.50	8.50	23.53
5	L	56	14.10	S	2	7.61	10.60	5.30	7.30	27.40
6	R	39	9.40	S	1	6.32	7.10	8.70	10.50	17.14
7	L	63	11.30	S	1	12.74	8.10	6.80	9.20	26.09
8	L	37	11,5	S	2	8.76	8.20	5.90	7.20	18.06
9	L	26	14.10	C	2	11.79	13.20	10.62	12.06	11.94
10	L	34	9.6	S	2	8.77	6.13	6.95	8.40	17.26

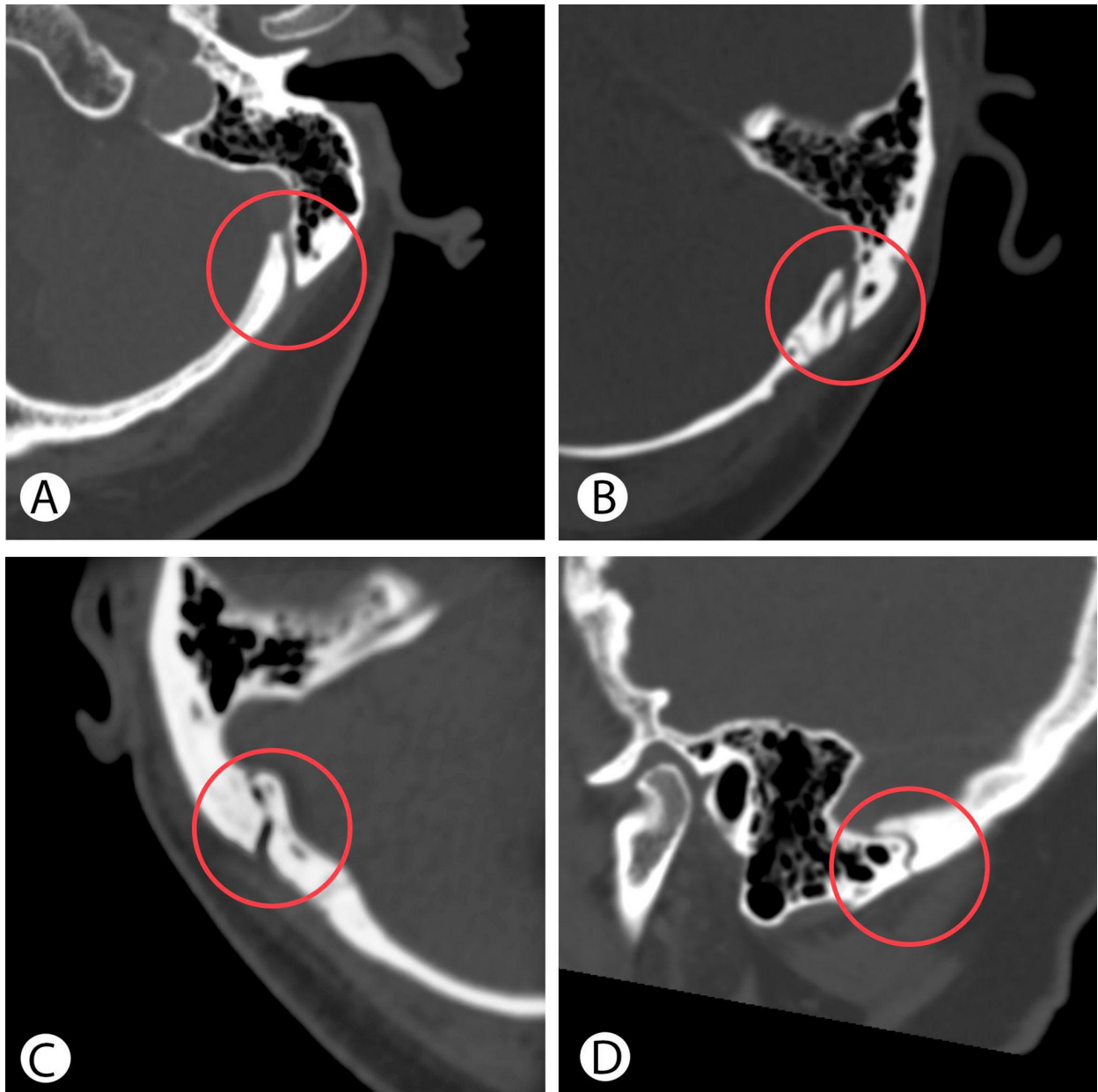


Fig. 2. Preoperative CT reveals the straight shape of the MEV canal in axial plane (A), with two external openings (B), a curved shape in axial (C) and sagittal plane (D).

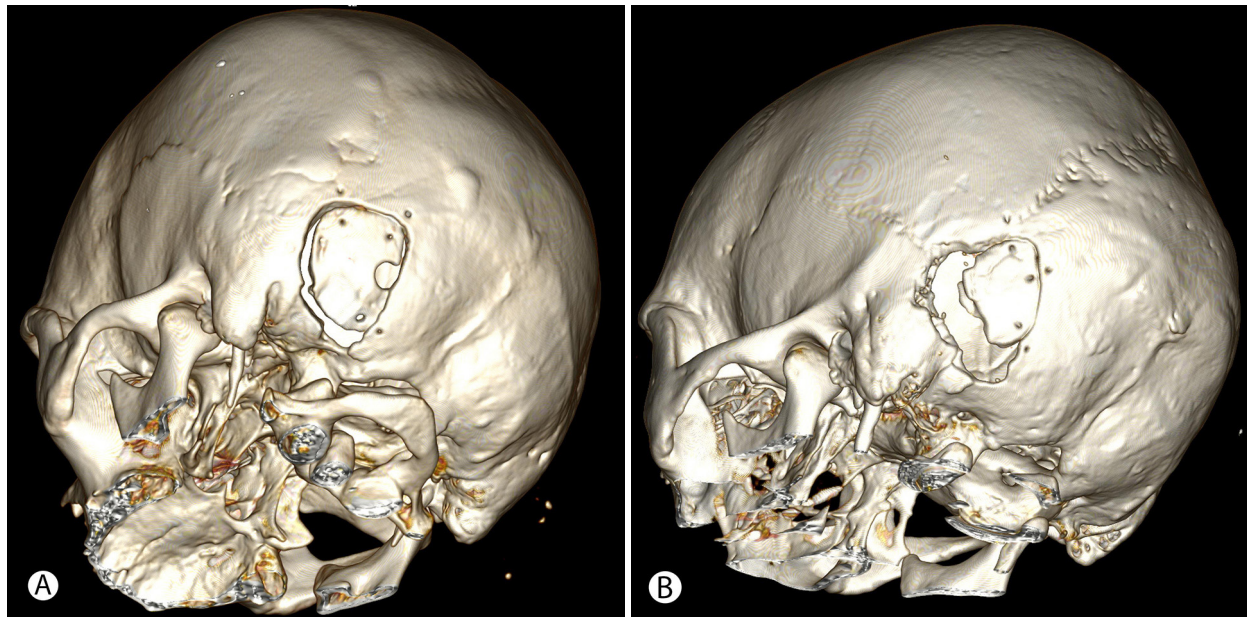


Fig. 3. Postoperative CT after retrosigmoid approach with the use of MEV topography shows minimal linear cranial defect (A), compared to a wide retromastoid defect due to additional bone removal after initially insufficient craniotomy (B)

Table 2. Comparison of demographic parameters and surgical outcomes between study and control groups

Descriptives	Study group	Control group	P-value
Number of patients, n	10	10	-
Median age, yrs	47	54	0.236
Age range, yrs	26-72	33-72	
Mean bone flap ± m, cm ²	7.16 ± 1.55	6.05 ± 1.41	0.114
Bone flap range, cm ²	5.30-10.62	4.10-8.30	
Mean bone window ± m, cm ²	9.18 ± 1.51	10.93 ± 2.27	0.057
Bone window range, cm ²	7.20-12.06	7.30-14.70	
Mean cranial defect ± m, %	22.26 ± 6.11	44.47 ± 7.21	< 0.001
Cranial defect range, %	11.94-31.40	34.38-55.96	

Discussion

The retrosigmoid approach plays a crucial role in neurosurgery, providing access to the posterior fossa for various pathologies at CPA. Enhanced visualization on all CPA levels implies following the classical rule for exposition of the posterior margin of the SS as a lateral border of the RSC. The SS projection has an individual relation with external bone landmarks [3, 4, 8]. This fact provoked the profound study of regional anatomy of most prominent bone structures such as asterion, mastoid sulcus and mastoid foramen (MF) with its emissary vein to find the topographical patterns and prevent the complications caused by local venous system interruption [5, 6, 11, 13].

Tubbs et al. (2009) [8] performed a study aimed to enhance the precision of the RSC by investigating external bony landmarks on 100 adult skulls. The authors' technique included both side skull drilling from inside at the transverse-sigmoid sinus junction area. The position of the burr hole was measured from a well-defined horizontal zygomatic line and vertical mastoid line. The results indicated consistent patterns for left and right sides, but revealed variability of measured distances with a standard deviation of 8.35 mm for zygomatic line and 7.25 mm for mastoid line. These findings emphasize the significance of refining landmark data for accurate external localization of the area near the transverse-sigmoid sinuses for RSA planning.

The study of Hampl et al. (2018) [4], involving 295 skulls, comprehensively evaluated both quantitative and qualitative parameters of the MF. The MEV passing through the MF holds crucial neurosurgical significance due to its variable presence near the occipitomastoid suture, posing a risk of bleeding in surgical approaches through the mastoid process, particularly in RSA. The work reveals that expecting a variable location and number of mastoid emissary veins (MEVs), often with two external openings (41.2%). Internal openings predominantly occur as a single foramen (76%) with a median length of the MEV canal 9,3 mm. The work focuses on the prevention of dyschemic complications associated with venous system disorders and the need for preoperative neuroimaging to prevent predictable situations in the surgical field. However, the technical part of performing RSA, taking into account data on the individual anatomy of the MEV canal, was beyond the scope of these and other predominantly anatomical studies [2, 3, 11].

Neuronavigation supports transverse and SS mapping and helps in planning and performing RSA. The group of 30 patients was analyzed by da Silva et al. [9] showed prevalence of image-guidance over anatomical surface landmarks. In an even smaller group of patients, Hamasaki et al. [7] demonstrated the advantage of 3D reconstruction of CT data and the establishment of a topographic relations of the sinus projection to external bony landmarks without neuronavigation.

In 2021, Kubo et al. [6] proposed a line that is an extension of the digastric groove to determine the position of the initial burr hole for RSA. The aim of the study was to determine the safe zone of skull perforation outside the sinus passage in trigeminal neuralgia. Although the authors do not mention the use of neuroimaging methods to create access and perform a precise craniotomy. However, on the detailed diagram they show the significant variability in the location of external landmarks such as the asterion relative to the projection of the adjacent sinuses.

The study of Rosen et al. [12] focuses on the CT morphometric features of MEV. Through the evaluation of 100 consecutive patients with vestibular schwannomas, the research highlights notable anatomical variations in the number, size, and intraosseous length of MEVs, emphasizing the necessity of thin-slice CT for accurate preoperative planning. The detection rate of MEVs in thin-slice CT scans was significantly different from standard CT scans. Using thin-slice CT data the MEVs localization and diameter could be predicted to prevent surgical injuries.

The following studies by Hu et al. [10] proposed the use of a coordinate system based on 3D reconstruction of CT data. Several landmarks except asterion were identified and marked on the outer surface of the skull: the midpoint of the posterior edge of the external auditory canal, the apex of the mastoid process and the digastric groove apex. To locate the key point for burr hole above the sinus, the ratio of segments of the transected lines was calculated, instead of absolute values.

The publication of Hall [13] in 2019 summarized the results of previous morphometric studies. Eight methods of key point localisation were used on 50 models of 3D

skulls. The authors prefer methods that allow the use of bone landmarks directly within the surgical field to reduce the possible errors due to the surgical draping and soft tissues. Although the selected techniques operate with the indents that are indicated in absolute numbers, the burr hole enhances surgical effectiveness while reducing the risk of complications linked to excessive exposure of venous sinuses or the creation of oversized bony defects.

The present study focused on clinical implementation of previously described cranial landmarks to develop a simple technique of precise RSA to avoid time-consuming bone removal, tearing of the sinus wall, and postoperative cranial defect. The distance between MF and projection point of the MEV confluence into SS, its most posterior border, allows one to choose the optimal position of the RSC.

Additionally, besides sinus mapping, our study considers that the modified RSC technique proposed by Choque-Velasquez and Hernesniemi [14] is less harmful and risky. According to the authors, for RSA a single burr hole is placed on the occipital squama over the cerebellar hemisphere at medio-caudal part of the planned bone window. This location of burr hole is simple to perform due to thinner bone and safer due to plain dura mater layers beneath. When classic RSA implies key hole drilling at the asterion area with thick bone and high risk of sinus wall perforation. If necessary, the basal extension of RSA to the condylar region was performed by craniotome forming a single bone flap to avoid additional bone removal in close to the sinuses.

The evolution of RSA went from rejection of bone flap removal in all cases for posterior fossa decompression to maximal preservation of surrounding tissue layers for better consolidation of surgical wound [2, 14, 1]. Further development of reliable and simple techniques for intraoperative orientation would have impact on surgery related risks levels and facilitate fast patient postoperative recovery.

Conclusion

This study confirms the utility of mastoid emissary vein canal topography in improving the accuracy of retrosigmoid craniotomy. By facilitating precise sigmoid sinus mapping, the technique reduces the extent of bone removal and minimizes postoperative cranial defect. These findings highlight the potential of this approach to enhance surgical safety and efficiency in cerebellopontine angle procedures.

References

1. Sepehrnia A, Knopp U. Osteoplastic lateral suboccipital approach for acoustic neuroma surgery. *Neurosurgery*. 2001;48(1):229-30; discussion 230-1. doi:10.1097/00006123-200101000-00046
2. Zhou W, Di G, Rong J, Hu Z, Tan M, Duan K, Jiang X. Clinical applications of the mastoid emissary vein. *Surg Radiol Anat*. 2023 Jan;45(1):55-63. doi: 10.1007/s00276-022-03060-0
3. Chaiyamoong A, Schneider K, Iwanaga J, Donofrio CA, Badaloni F, Fioravanti A, Tubbs RS. Anatomical study of the mastoid foramina and mastoid emissary veins: classification and application to localizing the sigmoid sinus. *Neurosurg Rev*. 2023 Dec 19;47(1):16. doi: 10.1007/s10143-023-02229-4
4. Hampl M, Kachlik D, Kikalova K, Riemer R, Halaj M, Novak V, Stejskal P, Vaverka M, Hrabalek L, Krahulik D, Nanka

- O. Mastoid foramen, mastoid emissary vein and clinical implications in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Jul;160(7):1473-1482. doi: 10.1007/s00701-018-3564-2
5. Raso JL, Gusmão SN. A new landmark for finding the sigmoid sinus in suboccipital craniotomies. *Neurosurgery*. 2011 Mar;68(1 Suppl Operative):1-6; discussion 6. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182082afc
 6. Kubo M, Mizutani T, Shimizu K, Matsumoto M, Iizuka K. New methods for determination of the keyhole position in the lateral suboccipital approach to avoid transverse-sigmoid sinus injury: Proposition of the groove line as a new surgical landmark. *Neurochirurgie*. 2021 Jul;67(4):325-329. doi: 10.1016/j.neuchi.2020.12.009
 7. Hamasaki T, Morioka M, Nakamura H, Yano S, Hirai T, Kuratsu J. A 3-dimensional computed tomographic procedure for planning retrosigmoid craniotomy. *Neurosurgery*. 2009 May;64(5 Suppl 2):241-5; discussion 245-6. doi: 10.1227/01.NEU.0000336763.90656.2B
 8. Tubbs RS, Loukas M, Shoja MM, Bellow MP, Cohen-Gadol AA. Surface landmarks for the junction between the transverse and sigmoid sinuses: application of the "strategic" burr hole for suboccipital craniotomy. *Neurosurgery*. 2009 Dec;65(6 Suppl):37-41; discussion 41. doi: 10.1227/01.NEU.0000341517.65174.63
 9. da Silva EB Jr, Leal AG, Milano JB, da Silva LF Jr, Clemente RS, Ramina R. Image-guided surgical planning using anatomical landmarks in the retrosigmoid approach. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 May;152(5):905-10. doi: 10.1007/s00701-009-0553-5
 10. Hu W, Zhou J, Liu ZM, Li Y, Cai QF, Hu XM, Yu YB. Computed Tomography Study of the Retrosigmoid Craniotomy Keyhole Approach Using Surface Landmarks. *Int J Clin Pract*. 2023 Mar 1;2023:5407912. doi: 10.1155/2023/5407912
 11. Reis CV, Deshmukh V, Zabramski JM, Crusius M, Desmukh P, Spetzler RF, Preul MC. Anatomy of the mastoid emissary vein and venous system of the posterior neck region: neurosurgical implications. *Neurosurgery*. 2007 Nov;61(5 Suppl 2):193-200; discussion 200-1. doi: 10.1227/01.neu.0000303217.53607.d9
 12. Roser F, Ebner FH, Ernemann U, Tatagiba M, Ramina K. Improved CT Imaging for Mastoid Emissary Vein Visualization Prior to Posterior Fossa Approaches. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2016 Nov;77(6):511-514. doi: 10.1055/s-0036-1584208
 13. Hall S, Peter Gan YC. Anatomical localization of the transverse-sigmoid sinus junction: Comparison of existing techniques. *Surg Neurol Int*. 2019 Sep 27;10:186. doi: 10.25259/SNI_366_2019
 14. Choque-Velasquez J, Hernesniemi J. One burr-hole craniotomy: Upper retrosigmoid approach in helsinki neurosurgery. *Surg Neurol Int*. 2018 Aug 14;9:163. doi: 10.4103/sni.sni_186_18

Мінімізація дефектів черепа при ретросигмоподібному підході: точне картування сигмоподібного синуса за допомогою каналу емісарної вени соскоподібного відростка

А.В. Розуменко, М.В. Єгоров, В.В. Шуст, Д.М. Цюрупа, А.М. Дубровка, П.М. Оніщенко, В.О. Федірко

Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 10.10.2024
Прийнята до публікації 04.11.2024

Адреса для листування:
Розуменко Артем Володимирович,
Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: dr.rozumenko@gmail.com

Ретросигмоподібний доступ є широко використовуваним доступом до утворень мосто-мозочкового кута, а також для лікування судинних та нервових патологій цієї ділянки.

Мета: розробити техніку для інтраопераційного картування сигмоподібного синуса за допомогою топографії каналу емісарної вени соскоподібного відростка для підвищення точності ретросигмоподібної краніотомії та зменшення негативних наслідків хірургічного втручання.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено пацієнтів, яким виконали краніопластичні ретросигмоподібні доступи до утворень мосто-мозочкового кута в період з жовтня 2023 до серпня 2024 року. Періопераційну комп'ютерну томографію проведено з товщиною зрізу 0,5 мм в аксіальній площині. Проекцію внутрішнього отвору каналу емісарної вени на зовнішній поверхні соскоподібного відростка визначали як задню межу сигмоподібного синуса та передню межу для краніотомії. Порівняльний аналіз проведено за допомогою t-тесту та критерію χ^2 .

Результати. Прооперовано з використанням техніки картування сигмоподібного синуса 10 пацієнтів. Ще 10 пацієнтів залучено в контрольну групу. Середня відстань від зовнішнього отвору каналу емісарної вени до проекції задньої межі сигмоподібного синуса становила $(9,36 \pm 2,17)$ мм $(6,3-13,20)$ мм. Дані післяопераційної комп'ютерної томографії свідчили про статистично значущі відмінності між дослідною та контрольною групами за параметрами кісткового вікна ($p=0,057$) та навколишнього черепного дефекту ($p < 0,001$). Розмір кісткових клаптів був подібним у всіх групах ($p = 0,114$). Середній черепний дефект у дослідній групі був майже вдвічі меншим, ніж у контрольній групі, – 22,4 та 44,5% відповідно.

Висновки. Точне картування сигмоподібного синуса з використанням даних топографії каналу емісарної вени соскоподібного відростка дає змогу зменшити обсяг резекції кістки та післяопераційний черепний дефект.

Ключові слова: канал емісарної вени соскоподібного відростка; ретросигмоподібна краніотомія; соскоподібний отвір; черепна топографія

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):64-67
doi: 10.25305/unj.311488

A multiple suture craniosynostosis with fusion of sagittal, metopic, and bilateral coronal sutures: Case report

Ozan Baskurt¹, Hidayet Ş. Çine², Ece Uysal³, Tufan Hicdonmez¹

¹ Department of Neurosurgery, Istinie University Faculty of Medicine, Liv Hospital Vadistanbul, Istanbul, Türkiye

² Department of Neurosurgery, İstanbul Medeniyet University, Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Istanbul, Türkiye

³ Department of Neurosurgery, University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Istanbul, Türkiye

Received: 13 September 2024
Accepted: 11 October 2024

Address for correspondence:

Ozan Baskurt, M.D., Department of Neurosurgery, Istinie University Faculty of Medicine, Emirgan mah. Camlar sok. No:23 Cam Palas Apt Daire:6 Sariyer, Istanbul, Türkiye, e-mail: ozanbskrt@gmail.com

Multisutural synostosis, characterized by the fusion of multiple cranial sutures without a clear underlying syndrome, represents a rare subtype of craniosynostosis. Particularly uncommon is the simultaneous fusion of the sagittal, metopic, and bilateral coronal sutures. This report details the case of a 50-month-old boy, who had an abnormal head shape due to the simultaneous fusion of four sutures. The closure of the sagittal, metopic, and bilateral coronal sutures has led to a distinct head shape marked by flattening of the forehead and anterior skull, contrasting with the typical Mercedes-Benz pattern observed in craniosynostosis cases. Surgical intervention involved osteotomy with symmetrical barrel staves in the parietal and frontal regions, resulting in improved forehead contour.

Key Words: brachicephaly; craniosynostosis; multisutural craniosynostosis; nonsyndromic craniosynostosis; scaphocephaly; trigonocephaly

Abbreviations: C - coronal, L - lambdoid, M - metopic, S - sagittal

Introduction:

Craniosynostosis refers to the premature fusion of one or more cranial sutures, resulting in an abnormal head shape [1]. Typically, it manifests as an isolated fusion affecting a single suture and is not commonly associated with an identifiable genetic syndrome [2]. In contrast, syndromic synostoses, though less prevalent, often involve multiple sutures, including at least both coronal (C) sutures [3].

Apart from these syndromic cases, a small subset of patients exhibits a complex pattern of synostosis without an easily identifiable underlying syndrome. Involvement of the metopic (M) and sagittal (S) sutures, followed by the S and bilateral lambdoid (2L) sutures, represents the most common types of this multisutural, nonsyndromic craniosynostosis [4]. Simultaneous fusion of the S, M, and bilateral coronal (2C) sutures is exceptionally rare.

This report presents a case of complex nonsyndromic craniosynostosis where four sutures (S, M and 2C sutures) were fused simultaneously and its surgical management.

Case Presentation:

A 50-month-old boy was admitted to the neurosurgery department with an abnormally shaped head since early infancy. He had an uneventful delivery at 30 weeks via C-section due to a breech-presenting twin. After lying in an incubator for 3 weeks, he always lagged behind his peers in terms of head circumference, height and weight. According to the parents, his development was

normal within the typical developmental milestones. His head circumference was between the 10th and 25th percentile for his age group. The patient was examined for the syndrome before admission to our clinic, but no pathology was found.

He presented with an unusual cranial shape characterized by distinctive frontal flattening of the cranium as the main feature of this rare form of craniosynostosis. Three-dimensional computed tomography revealed the fusion of the S, M, and 2C sutures. Radiological sign of increased intracranial pressure was also noted via the copper beaten skull appearance (**Fig. 1A**). Fundoscopic examination was normal.

The child underwent surgery. After a bicoronal skin incision, bilateral paramedian parietal bony incision using a high speed craniotome along the fused S suture was made. The midline S bone left in place. The craniotomy was extended beyond the closed cranial suture along the M suture. Then bilateral barrel-stave osteotomies were performed bilaterally and extended to the contiguous frontal bone with bilateral removal of fused C sutures (**Fig. 1B**). The postoperative course was uneventful. Postoperative assessments noted improvement in forehead flattening, with further enhancement observed fifteen months post-surgery. Radiologic evaluation showed resolution of the increased intracranial pressure on the cranial bone with widened biparietal diameter (**Fig. 1C**).

Copyright © 2024 Ozan Baskurt, Hidayet Ş. Çine, Ece Uysal, Tufan Hicdonmez



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

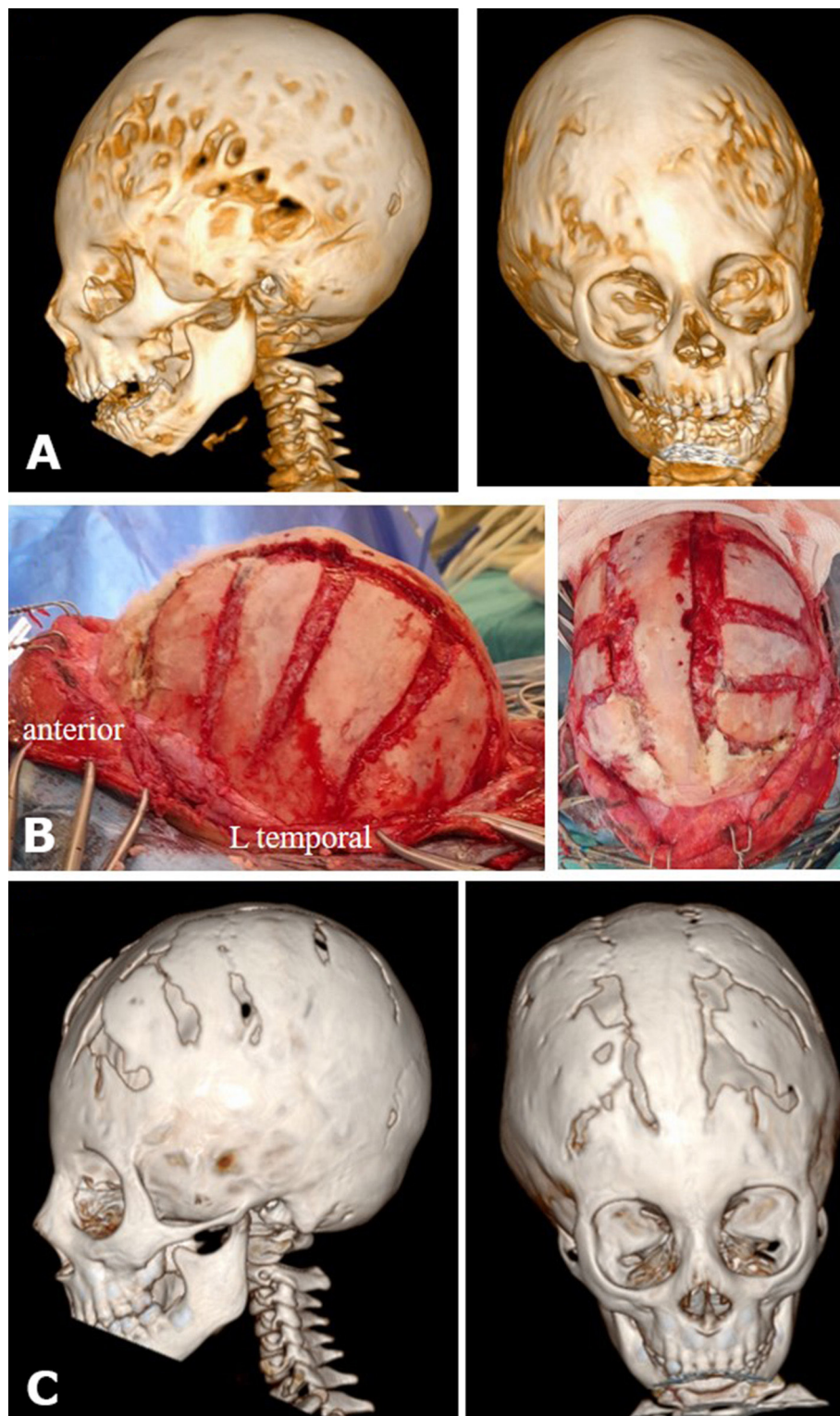


Fig. 1A. 3D head computed tomography, lateral and anterior views; fusion of the bilateral coronal, metopic, and sagittal sutures with signs of increased intracranial pressure with copper beaten appearance.

Fig. 1B. Peroperative image, lateral and superior view; osteotomy with symmetrical barrel staves in the parietal and frontal regions

Fig. 1C. 3D head computed tomography, lateral and anterior views; postoperative 15th month, showing improved flattening of the forehead, resolution of the copper beaten appearance with a widened biparietal diameter.

This article contains some figures that are displayed in color online but in black and white in the print edition.

Discussion:

In about 85% of cases, craniosynostosis is limited to a single suture. The anatomical classification is based on the involved suture [5]. The most common form, with a prevalence of 45% to 50% of all nonsyndromic craniosynostosis, is S synostosis. Recent epidemiologic studies have shown that about 25% of all patients have M synostosis, which is the second most common form [3]. C (unilateral or bilateral) synostosis accounts for 17%, while L synostosis is thought to account for 1-5% of all nonsyndromic craniosynostosis [6].

Approximately 15% of cases are syndromic synostoses, usually involving multiple sutures, including at least 2C sutures [3]. When the S+2C sutures are fused, the membranous bones of the calvarium expand between the sutures, giving the appearance of a cloverleaf as in Kleeblattschädel syndrome; or a high forward tilted head in the form of acrocephaly as observed in Apert syndrome. In craniosynostosis with 2C+L sutures, the forehead recedes, resulting in an upturned, posteriorly declined head and a pointed skull shape, which is associated with compensatory hypergrowth of the bregmatic fontanel in the form of oxycephaly as in Crouzon syndrome [7-9].

Aside from these syndromic craniosynostoses, there is a small subgroup of patients with a multisutural synostosis pattern in whom the underlying syndrome is not readily apparent. Czerwinski et al. retrospectively analyzed 858 patients who underwent craniosynostosis over an 18-year period and found only 37 (4%) cases of nonsyndromic multisutural craniosynostosis [4]. In this study, M+S suture synostosis (10 of 37), followed by 2L+S suture synostosis (7 of 37) were most commonly found [4]. In another study, S+L synostosis was found to be the most commonly observed form of nonsyndromic craniosynostosis (6 in 20 cases of nonsyndromic multisutural craniosynostosis) [6]. The simultaneous involvement of the S+M+2C sutures is exceedingly rare. Czerwinski et al. reported only three cases, while Boulet et al. identified only one case in their craniosynostosis series [4, 5].

This rare case of multiple suture synostosis is particular in terms of the characteristic head shape. This is basically the contrary of the shape that occurs in case of Mercedes-Benz pattern craniosynostosis in which the fusion of S+2L sutures led to a turriccephaly in association with scaphocephaly. The main cranial characteristic feature of Mercedes-Benz pattern craniosynostosis is a frontal bossing associated with a posterior parietal flattening (S+2L: anterior oxycephaly with posterior flattening: "Mercedes-Benz pattern") [1, 10, 11]. It is important to note that the M suture is naturally a continuum of the S suture beyond the anterior fontanel [12]. Therefore in our presented case, as a contrary of Mercedes-Benz pattern, the flattening was frontal and a relative backward prominence of that head shape as the result of S and M synostosis with closed 2C sutures [4-5] (S+M+2C: posterior oxycephaly with anterior flattening: "Scapho-trigo-brachicephaly").

Conclusion:

We herein report a rare case of nonsyndromic, multisutural craniosynostosis involving the S+M+2C sutures, scapho-trigo-brachicephaly; and a characteristic

flattening of the forehead, as a contrary of Mercedes-Benz pattern craniosynostosis.

Disclosure*Acknowledgements:*

None.

Declaration of Interests:

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Funding:

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Consent:

Written informed consent was obtained from the legally authorized representative of the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Ethical statement:

The need for ethical approval was waived by Istinye University Ethics Committee.

Data Availability:

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

Authors' Contribution:

Study conception and design: OB, TH. Data collection: OB, HŞÇ. Analysis and interpretation of results: OB, HŞÇ. Draft manuscript preparation: OB, HŞÇ, EU. Critical revision of the article: TH. Study supervision: TH. All authors (OB, HŞÇ, EU, TH) reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

References:

- Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 May 20;18(2):110-116. doi: 10.17305/bjbm.2017.2083
- Xue AS, Buchanan EP, Hollier LH Jr. Update in Management of Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Jun 1;149(6):1209e-1223e. doi: 10.1097/PRS.00000000000009046
- Yilmaz E, Mihci E, Nur B, Alper ÖM, Taçoş Ş. Recent Advances in Craniosynostosis. *Pediatr Neurol.* 2019 Oct;99:7-15. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.018
- Czerwinski M, Kolar JC, Fearon JA. Complex craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Oct;128(4):955-961. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182268ca6
- Nagaraja S, Anslow P, Winter B. Craniosynostosis. *Clin Radiol.* 2013 Mar;68(3):284-92. doi: 10.1016/j.crad.2012.07.005
- Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. *Am J Med Genet A.* 2008 Apr 15;146A(8):984-91. doi: 10.1002/ajmg.a.32208
- Vinchon M, Guerreschi P, Karnoub MA, Wolber A. Synostosis of the lambdoid suture: a spectrum. *Childs Nerv Syst.* 2021 Jun;37(6):1991-2000. doi: 10.1007/s00381-020-05003-9
- Blaser SI. Abnormal skull shape. *Pediatr Radiol.* 2008 Jun;38 Suppl 3:S488-96. doi: 10.1007/s00247-008-0867-0
- Bennis Y, Wolber A, Vinchon M, Belkhou A, Duquenois-Martinot V, Guerreschi P. Les craniosténoses non syndromiques [Non syndromic craniosynostosis]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016 Oct;61(5):389-407. French. doi: 10.1016/j.anplas.2016.07.004
- Balestrino A, Secci F, Piatelli G, Morana G, Pavanello M, Pacetti M, Cama A, Consales A. Pure Bilateral Lambdoid and Posterior Sagittal Synostosis (Mercedes-Benz Syndrome): Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* 2019

- Aug;128:77-82. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.117
11. Dinis J, Junn A, Lu X, Lopez J, Persing J. Aberrant Morphologic Patterning of Combined Sagittal and Metopic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2021 Sep 1;32(6):2184-2185. doi: 10.1097/SCS.00000000000007676
12. Pontell ME, Barrero CE, Wagner CS, Salinero LK, Swanson JW, Taylor JA, Bartlett SP. Oxycephaly-systematic review, case presentation, and diagnostic clarification. *Childs Nerv Syst.* 2023 Nov;39(11):3041-3049. doi: 10.1007/s00381-023-06048-2

Багатошовний краніосинозоз із зрощенням сагітального, метопічного та двостороннього вінцевих швів: Клінічний випадок

Озан Баскурт ¹, Хідаєт Ш. Чайн ², Едже Уйсал ³, Туфан Хікдонмез ¹

¹ Кафедра нейрохірургії, Медичний факультет Університету Істінье, лікарня Лікарня Лів Вадістанбул, Стамбул, Туреччина

² Кафедра нейрохірургії, Стамбульський університет Меденієт, Міська лікарня проф. д-ра Сулеймана Ялчина, Стамбул, Туреччина

³ Відділення нейрохірургії, Університет наук про здоров'я, Міська лікарня проф. д-ра Джемлія Ташчіоглу, Стамбул, Туреччина

Надійшла до редакції 13.09.2024

Прийнята до публікації 11.10.2024

Адреса для листування:

Ozan Baskurt, M.D., Department of Neurosurgery, Istinye University Faculty of Medicine, Emirgan mah. Camlar sok. No:23 Cam Palas Apt Daire:6 Sariyer, Istanbul, Türkiye, e-mail: ozanbskrt@gmail.com

Багатошовний синозоз, що характеризується зрощенням множинних черепних швів без чіткого основного синдрому, є рідкісним підтипом краніосинозозу. Особливо рідко зустрічається одночасне зрощення сагітального, метопічного та двостороннього вінцевих швів. У цьому спостереженні детально описано випадок 50-місячного хлопчика, який мав аномальну форму голови через одночасне зрощення чотирьох швів. Закриття сагітального, метопічного та двостороннього вінцевих швів призвело до виразної форми голови, що характеризується сплюсненням чола та передньої частини черепа, що контрастує з типовою картиною Mercedes-Benz, яка спостерігається у випадках краніосинозозу. Хірургічне втручання передбачало остеотомію з симетричними бочкоподібними планками в тім'яній та лобовій ділянках, що дозволило покращити контур чола.

Ключові слова: брахіцефалія; краніосинозоз; багатошовний краніосинозоз; несиндромний краніосинозоз; скафоцефалія; тригоноцефалія