

На правах рукописи

Горожанин Вадим Александрович

Микрохирургическое лечение неразорвавшихся АВМ  
головного мозга: оценка результатов, уточнение показаний

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Элиава Шалва Шалвович

Научный консультант:  
доктор медицинских наук

Белоусова Ольга Бенуановна

Официальные оппоненты:

Антонов Геннадий Иванович доктор медицинских наук  
ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России,  
Нейрохирургический Центр, начальник Центра, главный нейрохирург

Лазарев Валерий Александрович доктор медицинских наук, профессор  
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, кафедра нейрохирургии,  
профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.025.01 при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, по адресу: 125 047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д.16.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте института (<http://www.nsi.ru>)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д.001.025.01  
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

## Список сокращений

АВМ – артерио-венозная мальформация

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭ – предоперационная эмболизация

СКТ-АГ – спиральная компьютерная томография-ангиография

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТМО – твердая мозговая оболочка

ЦАГ – церебральная ангиография

ЧШБ – числовая шкала оценки боли

фМРТ – функциональная магниторезонансная томография

ЭЭГ – электроэнцефалография

VFQ – Visual Function Questionnaire

mRS – модифицированная шкала исходов Рэнкина

SWI – Susceptibility weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости

S-M – Spetzler-Martin

S-P – Spetzler-Ponce

NBCA – N-butyl-2-cyanoacrylate

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Артерио-венозные мальформации (АВМ) головного мозга наряду с интракраниальными аневризмами являются одной из самых значимых сосудистых патологий головного мозга. Первые симптомы заболевания, как правило, появляются в возрасте до 40 лет [Brown R.P., 1996; Stapf C., 2006]. Наиболее частым клиническим проявлением АВМ являются кровоизлияния, которые по разным данным, служат причиной летальных исходов в 15% - 29% случаев или заканчиваются стойким неврологическим дефицитом у более, чем в 50% пациентов [Hartmann A., 1998; Crawford P.M., 1986]. Помимо кровоизлияний, АВМ может манифестировать и симптоматической эпилепсией (17 - 40% случаев), которая наблюдается чаще в молодом возрасте и приводит к выраженной социальной и трудовой дезадаптации [Нон В.Л., 2002]. Таким образом, совершенствование подходов к лечению АВМ продолжает оставаться актуальной задачей современной нейрохирургии.

Особенно большое внимание в последнее время уделяется проблеме тактики лечения больных с АВМ, у которых на момент диагностики патологии отсутствуют клинические признаки перенесенного кровоизлияния. В данную группу входят больные, у которых не было кровоизлияний, а также больные с «немыми» кровоизлияниями из АВМ, которые не проявляются какими-либо клиническими симптомами, но могут быть идентифицированы при МРТ высокого разрешения или во время операции. Распространенность «немых» кровоизлияний в группе неразорвавшихся АВМ достаточно высока и может достигать 29% [Abla A.A., 2015]. Эти данные меняют сложившееся представление о предпочтительно консервативном ведении таких больных, так как риск повторного разрыва АВМ (в том числе, и в группе с «немыми» кровоизлияниями) существенно выше и составляет, по разным данным, 4,5–34% [Mast H., 1997; Stapf C., 2006; Yamada S., 2007].

Развитие технологий нейровизуализации, внедрение их в повседневную практику и упрощение методик обследования внесли свой вклад в улучшение диагностики АВМ головного мозга, что послужило причиной роста случаев выявления неразорвавшихся АВМ. Обнаружение и исследование неразорвавшихся АВМ является перспективным направлением изучения, так как позволяет провести превентивное лечение, направленное на профилактику кровоизлияния, а при наличии клинических проявлений (симптоматической эпилепсии, головной боли) достаточно эффективно улучшить функциональное состояние пациента, что подтверждается рядом исследователей [Englot D.J., 2012; Hyun S.J., 2012; Dehdashi A.R., 2010]. Сопоставление результатов лечения АВМ различными методами и успехи в развитии микрохирургии АВМ головного мозга послужили основанием для выделения хирургии как первичного метода лечения неразорвавшихся АВМ.

На современном этапе проведение операций возможно с тщательным планированием и экономной резекцией клубка, что позволяет добиться хороших функциональных исходов [Филатов Ю.М., 1972; Spetzler R. F., 1986; de Oliveira E., 1998; Элиава Ш.Ш., 1992; Крылов В.В., 2012; Lawton M.T., 2014]. Микрохирургическая резекция АВМ подразумевает наибольшую радикальность по сравнению с другими вариантами лечения [Heros R.C., 1990; Pikus H.J., 1998]. Как показывает анализ литературы, в большинстве «low-grade» АВМ, то есть I и II категории по шкале Spetzler-Martin (S-M), тотальное удаление мальформации несет низкие риски послеоперационных осложнений. Эндоваскулярная эмболизация афферентных сосудов в комплексе с последующей хирургической резекцией в настоящее время существенно расширила показания к хирургическому лечению и улучшила результаты лечения АВМ «высокого риска» - S-M III и более [Weber W., 2007; Loh Y., 2010].

К настоящему времени показания к хирургическому и другим видам лечения АВМ, проявившихся внутрисерепным кровоизлиянием, сформулированы достаточно четко [Крылов В.В., 2012; Aoun S.G., 2012; Парфенов В.Е., 2014; Derdeyn C.P., 2017]. В то же время, подход к лечению

неразорвавшихся АВМ остается предметом дискуссий. Он основывается, как правило, на сопоставлении вероятности спонтанного кровоизлияния из АВМ и рисков хирургического лечения [van Beijnum J., 2011]. Эта категория больных требует более точного определения клинической значимости этих рисков и выбора показаний к хирургии. Помимо микрохирургического, необходимо рассматривать с тех же позиций и другие существующие в настоящее время методы лечения АВМ - эндоваскулярный и радиохирургический, а также комбинацию различных методов.

#### Цель исследования

Оптимизация тактики микрохирургического лечения неразорвавшихся артерио-венозных мальформаций головного мозга.

#### Задачи исследования:

1. Оценить результаты микрохирургического лечения неразорвавшихся артерио-венозных головного мозга в раннем послеоперационном периоде.
2. Оценить отдаленные результаты (катамнез) больных после микрохирургического лечения неразорвавшихся АВМ головного мозга.
3. Выделить факторы риска, влияющие на результаты операции, и оценить их роль в прогнозировании исходов.
4. Оценить характер дефектов полей зрения в до- и послеоперационном периоде, вероятность их восстановления после операций иссечения АВМ и социально-бытовую адаптацию пациентов со зрительными нарушениями.
5. Изучить течение эпилептического синдрома и хронической головной боли после микрохирургического лечения у пациентов с симптоматическими неразорвавшимися АВМ.

#### Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале проанализированы

ближайшие результаты микрохирургического лечения неразорвавшихся АВМ головного мозга. Показано, что микрохирургическое лечение характеризуется высокой радикальностью (98,3%) и хорошими функциональными результатами в группе S-M I, II (100% в катамнезе).

Впервые изучены отдаленные результаты микрохирургического лечения больных с неразорвавшимися АВМ и выделены факторы, влияющие на исходы. Установлено, что локализация, тип кровоснабжения АВМ, а также степень по шкале S-M достоверно влияли на клинический исход.

Показано, что микрохирургическое лечение АВМ высокоэффективно в качестве лечения эпилептического синдрома (у 95,1% пациентов отмечено уменьшение частоты/тяжести приступов, в том числе у 64,5% - полный регресс приступов), а также оказывает положительное влияние на течение хронических головных болей (у 65,7% больных после операции отмечено снижение интенсивности головной боли).

Произведена объективная оценка зрительных нарушений и сопоставление этих нарушений с показателями качества жизни больных по опроснику зрительных функций - Visual Function Questionnaire (VFQ-25).

#### Практическая значимость работы

Результаты работы позволили разработать дифференцированный подход к отбору больных с неразорвавшимися АВМ для операции, основанный на достоверных критериях.

На основе анализа данных выделены факторы риска (локализация, тип кровоснабжения АВМ, степень по шкале S-M), влияющие на функциональные исходы у пациентов с неразорвавшимися АВМ.

#### Методология и методы исследования

Работа базируется на анализе крупной ретроспективной клинической серии пациентов, объединённой общей нозологией (диагнозом), оперированных в одной клинике (НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко). Основным методом

исследования – клинический, вспомогательные – рентгенологический, статистический. Уровень доказательности – III (доказательства получены в результате хорошо спланированного, не рандомизированного исследования, не прямых сравнительных, корреляционных исследований и анализа клинических случаев), степень доказательности – B (результаты клинического исследования без рандомизации).

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Микрохирургическое удаление неразорвавшихся АВМ является радикальным методом лечения с хорошими функциональными результатами, низкими рисками осложнений, а также является эффективным методом лечения эпилептических приступов и профилактики кровоизлияний из АВМ.

2. Факторы риска развития послеоперационной очаговой неврологической симптоматики - локализация АВМ в затылочной доле и в смежных зонах (теменно-затылочных и затылочно-височных областях), кровоснабжение АВМ из двух и более сосудистых бассейнов и высокая степень риска АВМ (S-M IV степени).

3. Удаление АВМ в области первичной зрительной коры сопровождается стойкими выраженными нарушениями полей зрения, в то время как дефекты полей зрения, обусловленные поражением зрительного пути в полушариях головного мозга, имели тенденцию к частичному или полному регрессу. Социально-бытовая адаптация пациентов со стойкими дефектами полей зрения снижена в отсроченном периоде.

#### Степень достоверности результатов работы

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.



### Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу 3 нейрохирургического отделения (сосудистая нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

### Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на: XVI Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Поленовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2017 г.); ACNS 4th Cerebral Vascular Disease (г. Нагойя, Япония, 2018 г.); Втором сибирском нейрохирургическом конгрессе (г. Новосибирск, сентябрь 2018 г.); XVIII Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Поленовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); конференции EANS-2019 (г. Дублин, Ирландия, 2019 г.); расширенном заседании проблемной комиссии «Сосудистая нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 4/17 от 25.06.2019 г.)

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 статьи - в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 7 - в виде статей, тезисов в отечественных и зарубежных журналах и сборниках материалов конференций, 1 – монография (в соавторстве).

### Внедрение результатов работы

Результаты диссертационной работы внедрены в практику ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Структура и объём диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 212 страницах

машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 44 рисунками. Работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложений. Список литературы состоит 258 источников (16 отечественных и 242 зарубежных).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В исследование включено 160 пациентов без клинических данных за перенесенные кровоизлияния, прооперированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко в период с 2009 по 2017 год включительно. Критерии включения: взрослые пациенты (старше 18 лет) с неразовавшимися АВМ. Критерии исключения: наличие кровоизлияния в анамнезе, подтвержденного клиническими данными или верифицированного на основании данных нейровизуализации (МРТ или КТ головного мозга).

Большинство составили мужчины – 93 (58,1%), женщины - 67 (41,9%), соотношение по полу - 1,38 : 1. Средний возраст на момент поступления составил  $33,4 \pm 10,4$  лет (18 - 67 лет). Наибольшую подгруппу (44,4%) составили молодые больные трудоспособного возраста (18-30 лет).

### **Оценка неврологического статуса и тяжести состояния больного**

Всем пациентам до и после операции проводили полный неврологический осмотр. Катамнестическое обследование проводили путем анкетирования или очного обследования. Общее состояние до и после операции оценивали по модифицированной шкале Rankin (mRS), без учета эпилептических приступов. К группе хорошего исхода после операции относили пациентов с 0 - 2 степенью по mRS, начиная с 3-ей степени по mRS результат оценивали как неудовлетворительный.

В раннем послеоперационном периоде и в катамнезе дефекты полей зрения

по типу квадрантной гемианопсии классифицированы нами как mRS 1 (нет существенного нарушения жизнедеятельности), а более грубый дефект - гомонимная гемианопсия - как mRS 2 (не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи).

В катамнестической анкете пациентов оценивали интенсивность головной боли по числовой шкале боли (ЧШБ). Для исследования качества трудовой и учебной реабилитации при анкетировании в катамнезе оценивали специальность и род деятельности оперированных больных.

Наиболее частым дебютом заболевания оказался эпилептический приступ – 99 (61,9%) пациентов. Часть из них - 38 (38,4%) предъявляли жалобы на сопутствующие головные боли. Однако именно эпилептический приступ послужил поводом к выполнению МРТ исследования. Изолированная головная боль, послужившая причиной обследования, отмечалась у 49 (30,6%) пациентов, транзиторные ишемические атаки (ТИА) – у 4 (2,5%), у 8 (5%) АВМ были бессимптомными и стали случайной находкой при МРТ. При анализе структуры эпилептического синдрома отмечено, что у подавляющего большинства пациентов наблюдались приступы с генерализацией (85 больных, 86%). Было обнаружено, что у женщин достоверно чаще отмечались хронические головные боли и реже – эпилептические приступы (метод Фишера,  $p=0,031$ ).

При анализе связи локализации с клиническими проявлениями было выявлено, что пациенты с АВМ височной и лобной долей достоверно более склонны к манифестации в виде эпилептического синдрома ( $p=0,03$ ). АВМ, располагающиеся в затылочной доле, практически в одинаковой степени проявлялись головной болью и эпилептическими приступами ( $p=0,03$ ).

У 149 (92,5%) пациентов до операции не было какой-либо объективной неврологической симптоматики.

Среди 11 пациентов с дооперационными неврологическими нарушениями у 7 отмечены дефекты полей зрения (у 4 из них в сочетании с фотопсиями), у 1 - фотопсии не сопровождалась дефектами полей зрения; у 3 – имелась психо-

патологическая симптоматика, в том числе, галлюцинации. Оценка предоперационного неврологического статуса проводилась до предоперационной эмболизации (ПЭ). Пациенты с ухудшением состояния после эмболизации не были включены в данную группу.

### **Оценка зрительных функций**

Учитывая значимость зрительных нарушений для оценки степени социально-бытовой адаптации, пациентам до и после операции проводили офтальмологические обследования и оценку полей зрения на компьютерном периметре Humphrey-730.

На основании данных периметрии нами выделены 5 степеней зрительных нарушений: поля зрения в норме – 0 степень, неполная квадрантная гомонимная гемианопсия – 1 степень, полная квадрантная гомонимная гемианопсия – 2 степень, неполная гомонимная гемианопсия – 3 степень, полная гомонимная гемианопсия – 4 степень. Для оценки степени социально-бытовой адаптации пациентов со стойким дефектом полей зрения применялся опросник Visual Function Questionnaire (VFQ-25). В результате была выделена группа больных с АВМ медио-базальных отделов затылочной доли, в которой частота дефектов полей зрения статистически значимо отличалась от частоты при АВМ других отделов затылочной области ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов с дефектами полей зрения отмечалась высокая острота зрения - 0,8-1,0 с коррекцией на оба глаза.

### **Электроэнцефалография**

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась в стационарных условиях на приборе "Nihon Kohden", 19 каналов. Использовали провокационные пробы: гипервентиляция в течение 3-х минут, фотостимуляция в частотном диапазоне вспышек 2-31 Гц, фоностимуляция, а также оценка реактивности пробой с открыванием глаз. ЭЭГ до и после операции была выполнена у 39 пациентов. Типичных форм эпилептической активности в исследуемой группе пациентов выявлено не было.

### **Прямая церебральная ангиография**

До операции АВМ диагностирована методом прямой церебральной ангиографии (ЦАГ) у 131 пациента (исследования предоставлены из сторонних учреждений), по данным которой оценено количество артериальных бассейнов, участвующих в кровоснабжении клубка АВМ, количество и тип дренажных вен, размеры клубка, наличие гемодинамических и сопутствующих аневризм. Тотальность удаления АВМ оценивали на основании данных ЦАГ, как правило, пациентам с АВМ S-M III и более ( $n = 62$ ).

Для характеристики кровоснабжения АВМ питающие артерии были разделены на 3 бассейна: передних отделов Виллизиева круга, вертебро-базиллярного бассейна и бассейна наружной сонной артерии с соответствующими участками кровоснабжения твердой мозговой оболочки (ТМО). Афферентные артерии из 3 бассейнов обнаружены в 15 наблюдениях (9,4%), из двух бассейнов – в 57 (35,6%), одного бассейна – в 88 (55%).

Большинство АВМ имели лишь поверхностное дренирование (одна или несколько поверхностных дренажных вен) – 147 (91,9%) случаев; сочетание поверхностных и глубоких дренажных вен было отмечено в 11 случаях (6,9%), а исключительно глубокие дренажи имели 2 АВМ (1,2%). В 64 (40%) АВМ было отмечено 2 и более дренажных вен.

### **Спиральная компьютерная томография - ангиография**

До операции 43 пациентам была выполнена спиральная компьютерная томография – ангиография (СКТ-АГ) в других учреждениях. СКТ-АГ в режиме 3Д-реконструкции позволила достаточно точно определить ангиоархитектонику клубка в каждом случае, в том числе, выявить венозные эктазии и ампулообразные расширения, гемодинамические аневризмы, а также спланировать хирургический доступ.

Всем пациентам для исключения геморрагических и ишемических послеоперационных осложнений в 1 сутки после операции выполнялось КТ без контрастирования.

Контрольную СКТ-АГ после операции для оценки тотальности удаления выполняли пациентам с «low-grade» АВМ (n = 34) в период госпитализации. СКТ-АГ после выписки была назначена 64 пациентам, из которых 18 предоставили исследования.

### Магнитно-резонансная томография

Всем пациентам до операции для оценки анатомии АВМ, исключения очагов кровоизлияний и постгеморрагических кист, а также для оценки размеров и топографии клубка была выполнена МРТ в стандартных режимах T1, T2 ВИ.

Размеры узла варьировали от 1,5 до 10 см. Средний размер составил  $3,3 \pm 1,07$  см. Превалировали средние (3,5 – 5,5 см) и малые (1-3 см) АВМ.

На основании рентгенологических данных АВМ были классифицированы по шкале Spezler-Martin для стратификации хирургических рисков. Распределение АВМ по шкале S-M: I – 18 (11,3%), II – 71 (44,4%), III – 60 (37,5%), IV – 11 (6,8%).

Распределение АВМ по локализации представлено на рисунке 1. Наиболее часто АВМ располагались в лобной (35,6%) и височной (26,3%) долях. Правосторонняя локализация отмечалась в 105 (65,6%) наблюдениях, левосторонняя - в 55 (34,4%). У 72 (45%) пациентов АВМ примыкала к функционально значимой зоне, у 45 из них - это была зрительная зона.



Рисунок 1 - Распределение АВМ по локализации (n=160, 100%)

## **Эмболизация АВМ**

Как запланированный этап комплексного лечения АВМ в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, предоперационная эмболизация выполнена 23 пациентам с АВМ S-M III и более. Промежуток между эндоваскулярным и микрохирургическим вмешательствами составил от 2 часов до 3 дней.

В другую группу вошли 8 пациентов, где эндовазальное лечение планировалось как основной метод, однако в виду частичной эмболизации далее потребовалось микрохирургическое удаление АВМ. Из этой группы 5 больных ранее проходили эндовазальное лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Сроки между эндоваскулярным и микрохирургическим вмешательствами в данной группе составили от 2 недель до 3 лет.

При эмболизации применяли клеевые композиции – цианоакрилаты (гистоакрил, nBCA) и ONYX, а также микроспирали. Материал ONYX применялся для эмболизации стромы АВМ, поэтому использовался только во второй группе. Цианоакрилаты и микроспирали применялись преимущественно для окклюзии афферентных сосудов.

## **Микрохирургические вмешательства**

Всем больным было выполнено микрохирургическое удаление АВМ. Риски исходов хирургии были оценены по шкале Spetzler-Martin. Операции проводили с использованием тотальной внутривенной анестезии со стандартным мониторингом витальных показателей. Укладка пациента и доступ выполнялись с учетом гравитационной тракции и профилактики нарушения венозного оттока. Производилась широкая краниотомия с обнажением поверхностных границ АВМ и прилегающих участков вещества головного мозга. До вскрытия ТМО проводили идентификацию поверхностных сосудов АВМ с помощью интраоперационной видеоангиографии в режиме IR-800. ТМО вскрывали таким образом, чтобы обеспечить полную визуализацию всего диаметра узла и подходящих к нему сосудов.

В начале микрохирургического этапа производилась идентификация поверхностных афферентных артерий после субарахноидальной диссекции, а также их выключение. Нами применялась классическая техника удаления с циркулярной диссекцией АВМ, при которой клубок представлялся в виде конуса, обращенного основанием к коре. Кроме метода интраоперационной ангиографии в режиме IR-800, тотальность удаления АВМ определяли по цвету дренажной вены, которая при полной деваскуляризации становилась равномерно темно-синего или даже черного цвета. Пересечение основных дренажных вен происходило после полного выделения АВМ. Все АВМ удаляли «единым блоком» по границам клубка.

Во всех случаях материал после операции был подвергнут гистологическому исследованию. Выполняли рутинное патоморфологическое исследование: биоптаты фиксировали в 10% забуференном формалине с последующей заливкой в парафин. Полученные срезы 5 мкм толщиной окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическая верификация диагноза АВМ была получена в 100% случаев.

Все проведенные оперативные вмешательства были выполнены с использованием операционного микроскопа Zeiss Pentero, микроинструментов и микрохирургической техники. Микроскопы были оснащены режимами интраоперационной видеоангиографии (IR-800), для более точной дифференцировки приносящих и отводящих сосудов, транзитных артерий, а также определения тотальности выключения узла.

Интраоперационную нейронавигацию применили в 7 случаях. Использовалась безрамочная система Vector Vision (BrainLab, Германия). В остальных случаях была произведена разметка места трепанации по анатомическим координатам с помощью СКТ-АГ или МРТ снимков, в том числе, 3D реконструкции изображений СКТ-АГ в программе «Инобитек»™.

Мониторинг моторных вызванных потенциалов проводили на аппарате Nickolet. Сила тока - 50-100 мА, длительность стимула - 500 мкс, число импульсов - 4, межстимульный интервал - 2 мсек. Для прямой кортикальной



стимуляции при идентификации моторного коркового представительства использовался биполярный стимулятор этой же фирмы. Параметры стимуляции: частота стимуляции 1 Гц, сила тока 20-35 мА, длительность стимула - 500 мкс, число импульсов - 4, межимпульсный интервал 2 мсек. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг был произведен в 4 случаях.

У 128 (80%) больных было произведено микрохирургическое удаление АВМ, у 31 (19,4%) – удаление с предварительной эмболизацией и у 1 (0,6%) - операция ограничилась клипированием афферентного сосуда.

### **Исходы лечения**

В катамнестическое исследование включены больные со сроком после операции не менее 1 года. Контрольный осмотр после выписки проводился однократно. Средний срок наблюдения составил 59,3 месяцев (13 - 108 мес.). Оценивали данные МРТ, СКТ-АГ, ЦАГ, неврологический статус, наличие, характер пароксизмальной симптоматики и головной боли, тяжесть по mRS и качество жизни у пациентов со зрительными нарушениями после операции. Результаты лечения эпилепсии анализировали согласно общепринятой классификации Engel с соавторами.

Мы также проанализировали группу из 55 человек, у которых по данным автоматической периметрии на момент выписки обнаружены новые (по сравнению с дооперационным исследованием) дефекты полей зрения. Группа включала больных с АВМ различной локализации.

Катамнез был прослежен у 28 (51%) из 55 пациентов. Всем этим больным проведена автоматическая периметрия и оценен функциональный исход по опроснику VFQ-25. Дефекты полей зрения в раннем послеоперационном периоде были сопоставлены с данными катамнеза. Оценивалась также субъективная динамика дефектов полей зрения (очно со слов пациента). Средний срок катамнеза составил 61,7 мес.

### **Статистическая обработка данных**

Для обработки информации была создана база данных в программе Microsoft Office Excel 2010. Для расчета статистических показателей была использована программа SPSS Statistics 17.

При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, в других случаях указана медиана и процентиля. Оценка значимости различий проводилась с использованием непараметрических методов (U-критерия Манна-Уитни, точного критерия Фишера). Корреляционные взаимосвязи исследовали путем расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмана и Кендала. Вероятность  $p < 0,05$  считали достаточной для вывода о достоверности различий; при  $p > 0,05$  разницу между величинами расценивали как статистически не достоверную.

### **Результаты исследования**

#### **Ближайшие результаты**

Мы проанализировали исходы хирургии на момент выписки в зависимости от распределения АВМ по шкале Spetzler-Ponce (S-P) (Таблица 1). На момент выписки пациенты с благоприятным исходом лечения (mRS 0-2) составили 93,1% (n=149). У 9 (5,6%) пациентов был зарегистрирован неудовлетворительный исход (mRS 3-5). Два летальных исхода обусловлены последствиями периоперационных осложнений. Полученные результаты свидетельствуют об ухудшении функционального исхода при увеличении степени хирургического риска (по шкале S-P). Достоверно оценить результаты в группе высокого риска (S-P C) не представляется возможным в связи с малой численностью группы.

Таблица 1 - Исходы пациентов по шкале mRS в зависимости от хирургических рисков

mRS \ S-P	A	B	C
0-1	75 (84,3%)	26 (43,3%)	3 (27,3%)
2	13 (14,6%)	26 (43,3%)	6 (54,5%)
3	1 (1,1%)	8 (13,3%)	-
6	-	-	2 (18,2%)
ИТОГО	89 (100%)	60 (100%)	11 (100%)

Нами были проанализированы факторы, которые могли повлиять на неврологические исходы в ближайшем послеоперационном периоде и выделены факторы, достоверно влияющие на исход. Локализация АВМ в области затылочной доли и смежных областей (височно-затылочная и теменно-затылочная области) достоверно ассоциировалась с большей частотой неврологических дефектов в отличие от других локализаций ( $p < 0,05$ ). Послеоперационные исходы зависели от степени по шкале S-M - при увеличении степени хирургического риска соответственно увеличивались и количество неврологических дефектов ( $p < 0,05$ ). Факт кровоснабжения АВМ из двух и более бассейнов коррелировал с большей частотой неврологических дефектов по сравнению с АВМ кровоснабжаемых из одного бассейна ( $p < 0,05$ ).

Анализ больных с легкими неврологическими дефектами, mRS 1-2 ( $n=72$ , 88,9%), показал, что наиболее частым очаговым неврологическим симптомом, развивавшимся после операции, была гомонимная гемианопсия. Дефекты полей зрения после операции отмечены у всех 6 пациентов с локализацией АВМ в медио-базальных отделах височной, у 9 медио-базальных отделах затылочной долей и у 8 в затылочно-височной области. Зрительные дефекты обнаружены у 12 (92,3%) больных с локализацией АВМ в области теменно-затылочного стыка, у 10 (83,3%) больных с АВМ в других отделах затылочной доли и реже - при

локализации в других отделах височной - 9 (25%) и теменной - 1 (11,1%) долях (Таблица 2).

Таблица 2 - Частота послеоперационных дефектов поля зрения в зависимости от локализации АВМ

Локализация	Послеоперационные дефекты полей зрения N (%)	Количество пациентов с АВМ данной локализации (N)
Затылочно-височная область	N=8 (100%)	8
Медио-базальные отделы височной доли	N=6 (100%)	6
Другие отделы височной доли	N=9 (25%)	36
Теменно-затылочная область	N=12 (92,3%)	13
Медио-базальные отделы затылочной доли	N=9 (100%)	9
Другие отделы затылочной доли	N=10 (83,3%)	12
Теменная доля	N=1 (11,1%)	9

Среди других неврологических нарушений после операции у пациентов отмечены: пирамидная недостаточность различной степени выраженности - у 9, афатические нарушения - у 6, психические, в том числе, поведенческие расстройства у 6, мозжечково-вестибулярная симптоматика - у 2.

### **Анализ ангиографических результатов**

Контрольные ангиографические исследования были проведены 114 больным. Пациентам с АВМ S-M III-V была выполнена контрольная ЦАГ (n = 62), пациентам с «low-grade» АВМ - СКТ-ангиография (n = 34) в период госпитализации. СКТ-АГ после выписки была назначена 64 пациентам, из которых 18 предоставили исследования. У 2 были обнаружены резидуальные фрагменты АВМ. Одному пациенту выполнено микрохирургическое удаление

остатка АВМ, а другому произведено стереотаксическое облучение фрагмента. Таким образом, радикальность микрохирургического удаления составила 98,3%.

### Отдаленные результаты

Катамнез оценен у 101 (63,1%) из 160 пациентов. Средний срок катамнеза составил 59,3 ( $\pm$  29,1) месяцев. В катамнезе общее число благоприятных исходов (mRS 0 - 2) составило 98 (97%), при этом количество пациентов с отличными исходами (mRS 0 - 1) возросло до 81,2%. Уменьшилось количество пациентов с выраженными неврологическими дефектами (mRS 3) за счет частичного или полного восстановления функционального статуса, тем самым «перейдя» в группу хороших неврологических исходов (Рисунок 2).

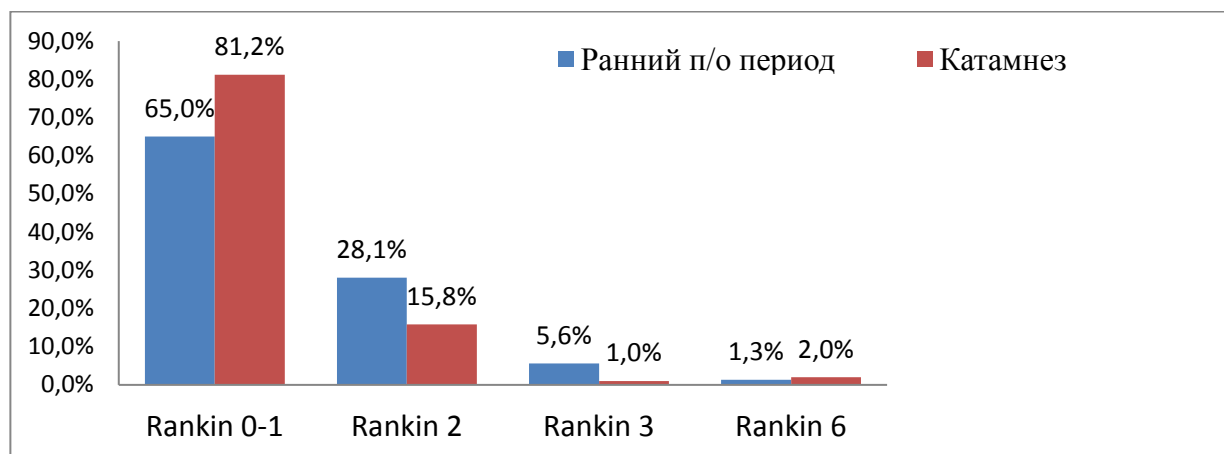


Рисунок 2 – Оценка исходов по шкале mRS в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

Двое (2%) больных скончались в отдаленном периоде по причинам, не связанным с операцией. Данных за внутримозговые кровоизлияния, связанных с мальформациями, не получено ни у одного пациента.

### Зрительные нарушения после операции и их динамика

Из 55 пациентов с послеоперационными новыми дефектами полей зрения полный катамнез с анкетированием и оценкой полей зрения путем автоматической периметрии был отслежен у 28 (51%) пациентов. Средний срок катамнеза составил 61,7 мес. Дефекты полей зрения в раннем послеоперационном периоде были сопоставлены с дооперационными данными и данными катамнеза (Рисунок 3).

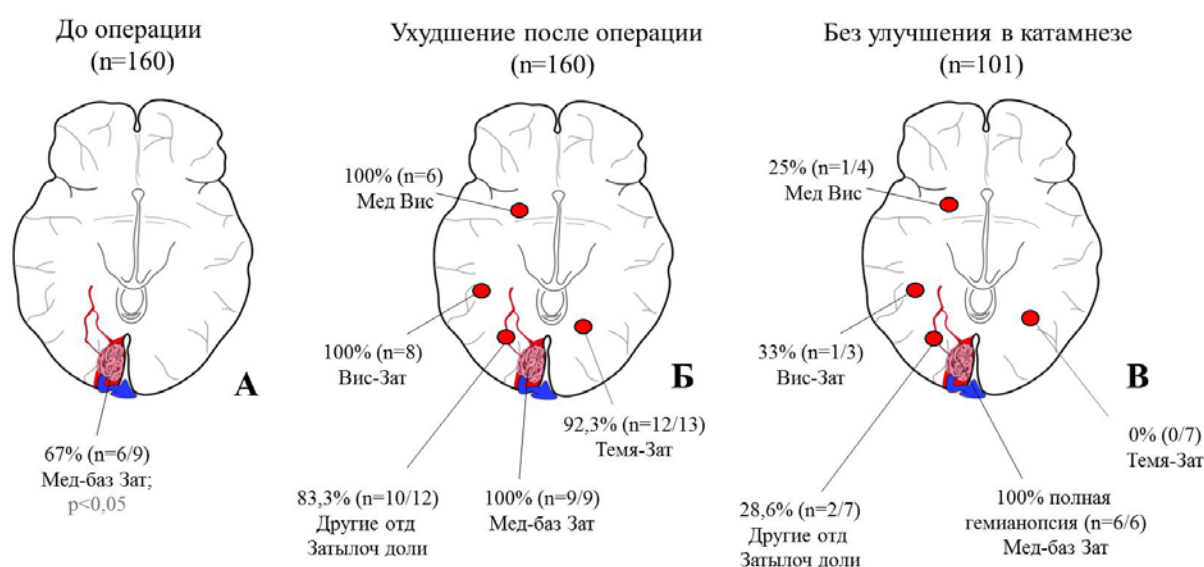


Рисунок 3 – Распределение пациентов с дефектами полей зрения при различных локализациях АВМ. На рисунке представлены наиболее чувствительные зоны мозга, повреждение которых приводило к возникновению зрительных дефектов. А - частота дефектов полей зрения у пациентов до лечения: дефект выявлен только при расположении АВМ в медио-базальных отделах затылочной доли. Б - частота послеоперационных дефектов полей зрения на момент выписки: дефект выявлен при указанных локализациях. В - частота дефектов полей зрения у пациентов без положительной динамики в катамнезе: стойкий дефект выявлен в указанных локализациях.

Полное и частичное восстановление полей зрения было выявлено у 18 (64,3%) из 28 пациентов, подробное распределение отражено в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика полей зрения в катамнезе

Динамика полей зрения	Количество пациентов, n (%)	
Полный регресс	7 (25%)	18 (64,3%)
Частичный регресс	11 (39,3%)	
Без изменений	9 (36%)	
Ухудшение	1 (3,5%)	
Всего	28 (100%)	

Полная гомонимная гемианопсия в катамнезе сохранилась у всех 7 пациентов, у которых зона резекции распространялась на медио-базальную затылочную кору. При ретроспективном анализе послеоперационных снимков СКТ с замером области резекции (в трех плоскостях), обнаружилось, что область дефекта соответствовала первичной зрительной коре (поле 17 по Бродману). После удаления АВМ других локализаций у 18 (86%) из 21 пациентов изменения полей зрения были менее грубыми и имели тенденцию к восстановлению.

Мы сопоставили показатели качества жизни по опроснику VFQ-25 при выписке и по данным катамнеза у больных с дефектами полей зрения.

Низкая оценка качества жизни по VFQ-25 достоверно прямо коррелировала с более грубыми дефектами полей зрения ( $p < 0,05$ ), поэтому достаточной адаптации пациентов, отражающейся на качестве жизни, не происходило. Субъективное улучшение зрительных функций, а соответственно и качества жизни, объяснялось в большей степени частичным или полным регрессом (по данным периметрии) и значительно реже адаптацией к зрительным дефектам (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение результатов периметрии и показателей качества жизни по VFQ-25

Показатель по данным периметрии	VFQ-25 (%)	Количество пациентов
0	94	6
1	89,4	9
2	75,3	3
3	74,4	2
4	69,7	7

При детальной оценке качества жизни пациентов оказалось, что наиболее сложным видом деятельности у пациентов с дефектами полей зрения, влияющим на качество жизни, является вождение автомобиля. 70% пациентов с дефектами полей зрения 3 - 4 степени (гомонимная гемианопсия) сами отказались от вождения.

### **Эпилептический синдром после операции**

Нами были исследованы отдаленные результаты лечения у 62 из 99 (62,6%) пациентов с АВМ, проявляющимися эпилептическими приступами. Улучшение было установлено у 59 (95,1%) пациентов, в том числе у 40 (64,5%) отмечался полный регресс приступов после операции (класс IA по Engel). Из группы Engel IA 33 (82,5%) пациента не принимали антиконвульсантов на момент контрольного осмотра.

Анализ группы (16 пациентов) с АВМ вблизи функционально-значимых зон (исключая зрительную) и группы с симптоматической эпилепсией в целом (97 пациентов) показал, что характер приступов, их частота и исходы лечения схожи с общей группой пациентов с симптоматической эпилепсией. Достоверной связи между расположением АВМ в функциональных зонах и частотой / тяжестью эпилептических приступов не выявлено ( $p > 0,05$ ).



### **Головная боль после операции**

Динамика интенсивности головных болей была оценена у 67 (77%) из 87 пациентов. Положительная динамика в виде снижения интенсивности головной боли была отмечена у 44 (65,7%) больных, у 20 (29,9%) из них отмечен регресс до ЧШБ 2 и менее. Снижение частоты эпизодов головной боли при сохранении прежней интенсивности было отмечено у 2 (3%) больных. Головная боль сохранилась на прежнем уровне у 9 (13,4%), усилилась у 12 (17,9%) пациентов.

### **«Немые» кровоизлияния**

Группа пациентов с «немymi» кровоизлияниями, выявленными интраоперационно, составила 20,6% (n=33). В связи с тем, что до операции большинство пациентов предоставляли МРТ головного мозга без «железочувствительных» режимов, обнаружить данный тип кровоизлияний не представлялось возможным, поэтому все случаи были верифицированы интраоперационно. В данной группе отмечались признаки микрокровоизлияний из АВМ, в результате «подкравливания», проявляющиеся перифокальным отложением гемосидерина. Чаще всего это были малые локальные кровоизлияния, ограничивающиеся одним-двумя полюсами и не распространяющиеся на всю перифокальную зону. Пациенты с выраженными признаками кровоизлияния (последствия «разрыва» АВМ) в виде гематом или постгеморрагических кист не были включены в исследование.

Как оказалось, группа пациентов с «немymi» кровоизлияниями и без них были схожи по клиническим проявлениям, а пациенты с клинической картиной ТИА были только в группе АВМ без признаков кровоизлияния. Пациенты с дефектами полей зрения и фотопсиями чаще не имели никаких интраоперационных признаков кровоизлияния.

При статистическом анализе (тест Фишера) корреляции между клиническими проявлениями, возрастом, шкалой S-M и «немymi» кровоизлияниями выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Нами была проанализирована взаимосвязь характера эпилептических приступов (генерализованные/парциальные/смешанные), частоты приступов и исходов лечения по шкале Engel у пациентов с «немыми» кровоизлияниями и без них. Статистически достоверной разницы обнаружено также не было ( $p > 0,05$ ).

### **Тактика выбора хирургического лечения неразорвавшихся АВМ**

Микрохирургическое иссечение как самостоятельный метод или в комплексе с ПЭ в настоящее время расценивается нами как наиболее радикальный метод лечения неразорвавшихся АВМ. Радикальное удаление в нашей группе было достигнуто у 98,3% пациентов. В то же время микрохирургическое лечение сопровождалось хорошими функциональными результатами в 97% наблюдений.

Данный метод лечения следует рассматривать, в первую очередь, в отношении симптоматических АВМ, для которых характерны эпилептические приступы и постоянные (хронические) головные боли.

Условно показания к хирургии можно разделить на техническую возможность и клиническую целесообразность (оправданность) лечения. Со стороны технической возможности подход к лечению АВМ рассматривается с позиции выбора наиболее радикального метода лечения с наименьшими рисками для пациента. Акцент делается на анатомо-морфологических характеристиках клубка, а тактика формируется по результатам шкалы оценки рисков (S-M и других). Целесообразность определяется устранением потенциального риска внутричерепного кровоизлияния или симптомов, влияющих на качество жизни.

Хирургическое иссечение поверхностно-расположенных АВМ S-M I-II (низкого риска) является методом первой линии.

Группа АВМ S-M III (умеренного риска) достаточно разнородна, а рекомендации к лечению индивидуальны. Хирургическое лечение предпочтительно в случае доступной для хирургии АВМ, расположенной вне функциональной зоны, или при наличии сопутствующей очаговой симптоматики.

Удаление компактной АВМ с нейромониторингом даже из области центральных извилин можно выполнить с минимальными последствиями и хорошим функциональным результатом в катамнезе.

Хорошее восстановление отмечалось даже при вовлечении в зону резекции зрительных путей, но не первичной зрительной коры, повреждение которой неминуемо приводит к грубым и стойким дефектам полей зрения. Микрохирургическое лечение данной группы АВМ при наличии показаний целесообразно сочетать с предоперационной эмболизацией (в нашей работе 8,7% риск кровоизлияния), что несет низкие риски и значительно облегчает работу хирургу при удалении.

АВМ малых размеров в функционально значимой зоне и с глубинным дренажом, как правило, расположены глубинно и их микрохирургическое лечение не рекомендуется. Диффузная структура без четко выраженного компактного клубка АВМ также является одним из факторов в пользу альтернативных методов лечения.

Удаление мальформаций высокого риска (S-M IV) несет в себе высокие риски хирургии. Это также отразилось и в нашей работе, исходы у данной группы больных были хуже.

Касаемо эффективности лечения симптоматических АВМ стоит отметить, что микрохирургическое удаление, как показала наша работа, является высокоэффективным методом контроля эпилептических приступов (I класс по шкале Engel - 85,5% наблюдений).

Вопрос оправданности влияния операции иссечения АВМ на хронические головные боли остается открытым и требует более подробного изучения. Наши результаты позволяют предположить, что в определенных случаях операция на АВМ уменьшает интенсивность болевого синдрома, повышая качество жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Микрохирургическое иссечение неразорвавшихся поверхностно-расположенных АВМ низкого риска (S-M I, II) является радикальным методом лечения, позволяющим достичь благоприятных функциональных результатов (mRS 0-2 – 100% в катамнезе). У пациентов с АВМ умеренного и высокого рисков (S-M III-IV) радикальность удаления ниже, а функциональные исходы - хуже.

2. Достоверными факторами, непосредственно влияющими на развитие послеоперационной очаговой неврологической симптоматики, являются: локализация АВМ в затылочной доле и в смежных зонах (теменно-затылочных и височно-затылочных областях); кровоснабжение АВМ из двух и более сосудистых бассейнов; увеличение степени риска по шкале S-M.

3. Операции удаления АВМ медио-базальных отделов затылочной доли (первичная зрительная кора) всегда сопровождаются гомонимными нарушениями полей зрения у пациентов без тенденции к регрессу. Тогда как у пациентов после удаления АВМ, расположенных вне первичной зрительной коры, имеется хорошая тенденция к восстановлению зрительных функций (у 86% пациентов отмечено улучшение).

4. Учитывая наличие стойких дефектов полей зрения, влияющих на оценку качества жизни по опроснику VFQ-25, нами выявлено значительное нарушение социально-бытовой адаптации у пациентов с АВМ, расположенных в первичной зрительной коре.

5. Микрохирургическое иссечение АВМ является эффективным методом лечения сопутствующих эпилептических приступов (I класс по шкале Engel - 85,5% наблюдений).

6. Тотальное микрохирургическое иссечение является высокоэффективным методом профилактики кровоизлияний из АВМ. В отдаленном периоде ни у одного пациента не было зафиксировано фактов кровоизлияния.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем пациентам с АВМ сосудов головного мозга без клинической картины разрыва рекомендуется выполнение МРТ головного мозга в стандартных, а также «железочувствительных» режимах T2\*(GRE) и SWI, что позволяет выявить «немые» кровоизлияния. «Немые» кровоизлияния расцениваются как признак разрыва АВМ с соответствующей оценкой прогноза и тактики дальнейшего лечения.

2. Учитывая в большей степени профилактическую направленность микрохирургического лечения бессимптомных АВМ, пациент должен быть полностью информирован о вариантах течения болезни, методах лечения, а также возможных рисках хирургического вмешательства.

3. Для выполнения «безопасной» краниотомии важно тщательное предоперационное планирование доступа с помощью 3D реконструкции данных СКТ-ангиографии или использования навигационной станции для исключения повреждения прилегающих к кости компонентов мальформации и сосудов, участвующих в ее кровоснабжении.

4. Проведение интраоперационной видеоангиографии с индоцианином зеленым позволяет идентифицировать поверхностные афферентные артерии и дренажные вены, облегчая ход операции удаления АВМ.

5. С целью более эффективного и безопасного удаления АВМ необходима ранняя идентификация и выключение поверхностных афферентных сосудов сразу после субарахноидальной диссекции.

6. Важно уточнение зоны ангиоматоза по данным ЦАГ, так как данный фактор достоверно увеличивает время операции, а также может привести к значительной кровопотере. Поэтому в таких случаях необходимо планирование операции с гемотрансфузиологической службой.

7. Картирование функциональных зон при фМРТ, а также использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга для детекции функционально-значимых зон позволяет повысить безопасность

микрохирургического удаления АВМ.

8. Микрохирургическое лечение АВМ S-M III целесообразно сочетать с предоперационной эмболизацией. Комбинированное лечение значительно облегчает удаление клубка за счет его деваскуляризации. Оба этапа следует выполнять с минимальной экспозицией и в один день, что позволит избежать геморрагических осложнений и реваскуляризации обесточенных зон АВМ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Горожанин В.А. Результаты микрохирургического лечения неразрывавшихся супратенториальных АВМ головного мозга / В.А. Горожанин, Ш.Ш. Элиава, Ю.В. Пилипенко // Поленовские чтения – 2017: сборник тезисов XVI Всероссийской научно – практической конференции с международным участием, (Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2017г.). – Санкт-Петербург, 2017. – С. 289.
2. Хирургическое лечение артериовенозных мальформаций головного мозга / В.А. Горожанин, А.В. Дмитриев, Ан.Н. Коновалов, С.А. Маряшев, Ю.В. Пилипенко, О.Д. Шехтман, Ш.Ш. Элиава; под ред. Ш.Ш. Элиава. – Москва: ИП «Т. А. Алексеева», 2018. – 229 с. ISBN 978-5-905221-21-7
3. Микрохирургическое лечение некровоточивших артериовенозных мальформаций головного мозга (обзор литературы) / В.А. Горожанин, Ю.В. Пилипенко, О.Б. Белоусова, Ш.Ш. Элиава // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2018. – Т. 82, № 5. - С. 119-124.
4. Ближайшие результаты микрохирургического лечения артерио-венозных мальформаций головного мозга у пациентов без кровоизлияния / В.А. Горожанин, Ш.Ш. Элиава, Ю.В. Пилипенко, О.Д. Шехтман, О.Б. Сазонова // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2018. – Т. 82, № 6. – С. 30-37.
5. Результаты микрохирургического лечения неразрывавшихся артерио-венозных мальформаций головного мозга в НМИЦН им. Н.Н. Бурденко в раннем послеоперационном периоде / В.А. Горожанин, Ю.В. Пилипенко, Ш.Ш. Элиава, О.Б. Белоусова // Второй сибирский нейрохирургический конгресс: сборник

тезисов. - Новосибирск, 2018. – С. 31-32.

6. Formation during lifetime of arteriovenous shunt in developmental venous anomaly that caused intracerebral hemorrhage / Y. Pilipenko, A. Konovalov, D. Okishev, E. Okisheva, S. Eliava, V. Gorozhanin [Ю. Пилипенко, А. Коновалов, Д. Окишев, Е. Окишева, Ш. Элиава, В. Горожанин] // World Neurosurgery. – 2018. - Vol. 119. – P. 168-171. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.226

7. A Rare Case of Brain Angiolipoma Imitating Arteriovenous Malformation: Differential Diagnosis, Surgical Treatment and Literature Review / O. Shekhtman, V. Gorozhanin, L. Shishkina [О. Шехтман, В. Горожанин, Л. Шишкина] // World Neurosurgery. – 2018. – Vol. 114, N. 3. - P. 264-268. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.167

8. Gorozhanin, V.A. Results of microsurgical treatment of unruptured brain AVMs / V. A. Gorozhanin, Sh. Sh. Eliava, Y. V. Pilipenko // ACNS 4<sup>th</sup> Cerebral Vascular Disease (CVD) Winter Seminar. Programme & materials. - Nagoya, Japan, 2018.

9. Горожанин, В.А. Результаты микрохирургического лечения неразрывавшихся АВМ головного мозга / В.А. Горожанин, Ю.В. Пилипенко, Ш.Ш. Элиава // Поленовские чтения - 2019: сборник тезисов XVIII Всероссийской научно – практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 159.

10. Surgical treatment of unruptured brain AVM's: short and long term results / V.A. Gorozhanin, Sh.Sh. Eliava, O.D. Shekhtman, Y.V. Pilipenko, O.B. Kuchina // Abstract EANS - 2019 Congress, (Dublin, Ireland, 24-28 september 2019). – Dublin, Ireland, 2019. - <http://www.professionalabstracts.com/eans2019/Iplanner/#/list>.