

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ТЕТЕРИН Иван Анатольевич

ДИСТРАКЦИЯ КОСТЕЙ ТЕМЕННО-ЗАТЫЛОЧНОЙ ОБЛАСТИ  
ПРИ КРАНИОСИНОСТОЗАХ У ДЕТЕЙ

14.01.18 - нейрохирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
кандидат медицинских наук Сатанин Леонид Александрович

Научный консультант:  
кандидат медицинских наук Хухлаева Елена Анатольевна

Москва - 2021

## Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Обзор литературы.....	12
1.1 Онтогенез.....	12
1.2 Классификация краниосиностозов.....	14
1.3 Синдромальные краниосиностозы.....	15
1.4 Генетические предпосылки развития краниосиностоза.....	20
1.5 Хромосомные аномалии.....	22
1.6 Вторичные причины развития краниосиностоза.....	22
1.7 Клинические проявления.....	22
1.8 Этапы развития представлений о лечении краниосиностозов.....	24
1.9 Дистракция костей черепа.....	26
1.10 Дистракция костей теменно-затылочной области.....	32
Глава 2 Материал и методы.....	35
2.1 Общая характеристика материала.....	35
2.2 Нозологические формы.....	37
2.3 Методы исследования при диагностике краниосиностозов.....	38
2.4 Краниометрические исследования.....	43
2.5 Алгоритм исследования внутричерепного объёма методом «растущей виртуальной сети».....	44
2.6 Алгоритм оценки изменения морфологии костей свода и основания черепа, лицевого скелета на виртуальной 3D модели в Materialise Magics.....	47
2.7 Оценка результатов дистракционного лечения (катамнестические данные) ...	47
Глава 3 Диагностика и клиническая картина краниосиностозов.....	49
у детей.....	49
3.1 Результаты нейровизуализационных исследований (СКТ, МРТ).....	49
3.2 Оценка достоверности метода виртуальной волюмометрии.....	57
3.3 Клиническая картина.....	61
3.4 Неврологический статус.....	64
3.5 Нейроофтальмологический статус.....	68
3.6 Отоневрологический статус.....	73
Глава 4 Дистракционное лечение.....	75
4.1 Определение показаний и противопоказаний к дистракционному лечению ...	75

4.2	Протокол дистракционного лечения, этапы лечения .....	77
4.3	Возможность виртуального планирования дистракции.....	81
4.4	Методика остеотомии костей и установки дистракторов.....	83
4.5	Дистракционные устройства.....	96
4.6	Особенности течения послеоперационного периода .....	103
4.7	Период ретенции/консолидации.....	109
4.8	Удаление дистракционных аппаратов .....	110
Глава 5	Ближайшие и отдаленные результаты лечения.....	113
5.1	Результаты остеотомии костей и установки дистракционных аппаратов .....	113
5.2	Клинические результаты лечения .....	118
6.3	Рентгенологические и волюмометрические результаты лечения.....	123
5.4	Результаты краниометрического анализа в группе пациентов с синдромом Апера .....	143
Глава 6	Осложнения и нежелательные последствия дистракционного лечения .	152
6.1	Классификация осложнений и нежелательных последствий .....	152
6.2	Классификация кожных изменений .....	154
6.3	Прогнозирование оптимальных сроков дистракционного лечения .....	158
6.4	Прогнозирование оптимальной продолжительности ретенционного периода 159	
	Заключение .....	161
	Выводы .....	173
	Практические рекомендации.....	174
	Список сокращений и условных обозначений.....	176
	Список литературы .....	178
	Приложение А .....	193
	Приложение Б .....	194
	Приложение В.....	197
	Приложение Г .....	198
	Приложение Д.....	199
	Приложение Е.....	200
	Приложение Ж.....	201
	Приложение З .....	202

## Введение

Актуальность темы

Краниосиностозом называют патологическое состояние, обусловленное преждевременным полным, либо частичным закрытием одного или нескольких черепных швов.

Частота встречаемости различных краниосиностозов среди новорожденных составляет от 1:2100 до 1:2500 [66]. В результате преждевременной облитерации черепных швов, развивается деформация черепа, а также краниocereбральная диспропорция – патологическое состояние, при котором объем растущего головного мозга ребенка превышает объем внутрочерепного пространства.

Основной задачей, нейрохирурга, при лечении детей с краниосиностозами, является устранение краниocereбральной диспропорции за счет искусственного увеличения интракраниального объема. Второй, но немаловажной, задачей является коррекция косметического дефекта.

Учитывая высокую частоту синдромальных форм краниостенозов, при которых выявляются множественные тяжелые пороки развития, широкое распространение получили лишь некоторые виды реконструктивных операций [7,14,41,71,75,88,96]. Большинство методов хирургической коррекции брахицефалии и сложных деформаций черепа, длительное время основывались на принципе одномоментной реконструкции, за счет выделения, резекции, перемещения и фиксации в заданном положении костей свода черепа. Вследствие высокой травматичности, сложности и длительности подобных реконструктивных операций, возникла необходимость пересмотра устоявшихся алгоритмов лечения детей с формами краниосиностозов, при которых явления краниocereбральной диспропорции сопровождаются гипоплазией задних отделов свода либо сложной деформацией черепа.

Одним из способов решения поставленных задач явился новый метод

лечения, позволивший надежно и безопасно увеличить внутричерепной объем и исправить косметические нарушения. Дистракция костей теменно-затылочной области – метод искусственного увеличения внутричерепного объема за счет постепенного, дозированного выдвижения задних отделов свода черепа с использованием специальных аппаратов. В основу метода положен принцип дистракционного остеогенеза – биологического процесса формирования костной ткани, посредством постепенного удаления друг от друга хирургически разделенных фрагментов кости с сохраненными трофикой и кровоснабжением.

Научно обоснованный клинический алгоритм, безопасная техника метода дистракции длинных трубчатых костей впервые разработаны и внедрены отечественным ортопедом Г.А. Илизаровым в 50-60х годах XX столетия [55]. Предложенный принцип впервые был использован в челюстно-лицевой хирургии в конце 1980х годов при лечении гипоплазии нижней челюсти. McCarthy описал проведение операции и дальнейшей дистракции нижней челюсти детям (n=4) с гемифациальной микроосмией и синдромом Nager с удовлетворительным результатом [76]. В 1995 году J.W. Polley описан первый опыт совмещения дистракции с выдвижением краниофациального моноблока у 4-х месячного ребенка с синдромом Pfeiffer [92]. Дистракция была выполнена с использованием жесткого наружного шлема-рамы и проволочных приводов. В 1996 году S.R. Cohen опубликовал свой опыт лечения 9-ти месячного ребенка с синдромом Pfeiffer II типа, с выделением краниофациального моноблока и установкой 2 внутренних погружных дистракционных аппаратов [29]. После обнадеживающих результатов использования дистракции в челюстно-лицевой хирургии, метод нашел применение в нейрохирургии: успешно проведены фронтоорбитальное выдвижение [7,46,60], поперечная латеральная дистракция [56].

В 2009 году White впервые представил серию из 8 пациентов, удовлетворительно перенесших дистракцию задних отделов черепа [121]. В последующие годы проведены попытки оценки метода дистракции костей теменно-затылочной области с точки зрения прироста внутричерепного пространства. W.S. Serlo впервые измерил прирост внутричерепного объема после

дистракции теменно-затылочной области, на основании данных лучевых методов исследования и краниометрии 10 пациентов с краниосиностозами.

Метод признан безопасным, относительно простым и эффективным, завоевал широкую популярность и используется краниофациальными центрами многих стран мира, однако в отечественных научных публикациях применение метода дистракции костей свода черепа при лечении краниосиностозов у детей освещено скудно [3].

#### Разработанность темы исследования

Несмотря на указанные преимущества, ряд проблем, связанных с дистракционным лечением остается неразрешенным. Не установлены четкие показания и противопоказания для хирургического лечения. Не определена связь между длиной выдвижения, площадью выдвигаемого лоскута и приростом внутричерепного объема. Не изучено влияние дистракции затылочной области на изменение морфологии (макропризнака, выражающегося через антропометрические величины) свода и основания черепа, а также лицевого скелета. Остается неосвещенным вопрос клинических исходов в зависимости от алгоритма дистракции и от формы краниосиностоза. В мировой литературе нет четкого представления о частоте и типах осложнений, встречающихся при данном виде лечения, а также нет рекомендаций по их профилактике.

#### Цель исследования

Определить и внедрить в практику оптимальные алгоритмы диагностики и лечения детей с краниосиностозами методом дистракции костей теменно-затылочной области.

#### Задачи исследования

1. Сформулировать показания и противопоказания к дистракции костей теменно-затылочной области при краниосиностозах у детей.
2. Разработать и внедрить в практику новые дистракционные аппараты для использования на костях свода черепа, новые методы фиксации дистракционных аппаратов, методы интраоперационной локализации линий остеотомий и

определения векторов distraction, в том числе методы виртуального компьютерного планирования основных этапов предстоящего лечения.

3. Оценить ближайшие и отдаленные результаты лечения детей с краниосиностозами методом distraction теменно-затылочной области: динамику прироста внутричерепного объема, морфологических изменений черепа и интракраниальных структур, неврологический статус до и после лечения.

4. Провести оценку частоты и типов осложнений distractionного лечения.

#### Новизна исследования

Впервые детально описывается метод distraction костей теменно-затылочной области при краниосиностозах у детей.

Проведён анализ ближайших и отдаленных результатов лечения, ранних и отдалённых осложнений distraction костей теменно-затылочной области при краниосиностозах у детей.

Сформулированы показания и противопоказания к методу distraction костей теменно-затылочной области при краниосиностозах у детей.

#### Теоретическая и практическая значимость

Разработан алгоритм distractionного лечения детей с краниосиностозами методом distraction теменно-затылочной области. Внедрение distractionного метода лечения сложных деформаций черепа, ассоциированных с краниостенозом, позволило значительно сократить сроки пребывания пациента в стационаре.

Разработаны и внедрены в практику новые аппараты для distraction костей свода черепа и способы их фиксации. Низкая травматичность метода позволяет обойтись без трансфузии компонентов крови и наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии.

#### Методология и методы исследования

Исследование базируется на современных теоретических и практических основах отечественной и зарубежной нейрохирургии и неврологии, включает в

себя основные принципы диагностики и лечения краниосиностозов.

Всем пациентам проводилось неврологическое обследование, включавшее оценку динамики психомоторного развития по шкале CAT/CLAMS с заполнением формализованного опросника, и офтальмологическое обследование.

Основным методом визуализации краниосиностозов была спиральная компьютерная томография (СКТ). При выявлении интракраниальной патологии на СКТ, для уточнения ее характера проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ).

Объект исследования – 87 пациентов с несиндромальными и синдромальными краниосиностозами, с вовлечением в патологический процесс одного или нескольких швов, проявляющихся гипоплазией, либо деформацией теменно-затылочной области, в возрасте от 0 до 17 лет включительно, прооперированные во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 2010 по 2017 год.

Предмет исследования – особенности клинических проявлений, диагностики, хирургической тактики, оценка ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с краниосиностозами методом distraction костей теменно-затылочной области.

Ретроспективное исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Положения, выносимые на защиту

1. Дистракция костей теменно-затылочной области является методом выбора при лечении краниосиностозов у детей, проявляющихся краниоцеребральной диспропорцией, гипоплазией костей теменно-затылочной области, а также иной первичной или вторичной деформации задних отделов черепа.

2. Преимуществами дистракционного лечения являются минимальная травматичность, небольшая кровопотеря во время операции, позволяющее



рассматривать distraction теменно-затылочной области как метод выбора при лечении детей с краниосиностозом, сопровождающимся гипоплазией теменно-затылочной области.

3. Прирост объема внутричерепного пространства в результате distraction костей теменно-затылочной области выше, чем при использовании других методов хирургического лечения (фронтально-орбитальное выдвижение, distraction краниофациального моноблока).

4. Темпы психомоторного развития и неврологический статус у детей с синдромальными краниосиностозами зависят от ряда факторов, среди которых выявлено влияние особенностей течения синдромального заболевания, и устранение краниоцеребральной диспропорции в результате distraction костей теменно-затылочной области.

5. Основным недостатком метода является необходимость проведения повторного вмешательства, направленного на удаление distraction аппаратов.

6. Distraction костей теменно-затылочной области приводит к изменению морфологии не только задних, но и в меньшей степени передних отделов черепа и сопровождается нормализацией краниального индекса, что в большинстве случаев позволяет избежать или значительно отсрочить дополнительные этапы хирургического лечения.

#### Достоверность и обоснованность научных положений

Авторские данные сравнены с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, наглядно представлены в приведенных таблицах и рисунках. Наличие репрезентативной выборки пациентов, соответствующей цели и задачам исследования, использование статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

### Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в лечении пациентов и в реконструктивных операциях в качестве ассистента. Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, а также подготовки результатов к публикации в научных рецензируемых журналах. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: от определения целей и задач исследования до анализа полученных данных и формулировки выводов.

### Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику 1 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

### Апробация работы

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на: IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии (Санкт-Петербург, 18.11–20.11.2015); XIX конгрессе Европейского сообщества краниофациальных хирургов (ESCFS) (Бирмингем, 30.09–01.10.2016); XVII конгрессе Международного сообщества краниофациальных хирургов (ISCFS) (Канкун, 24.10–28.10.2017); 46-м Ежегодном Конгрессе Международного сообщества детских нейрохирургов (Тель-Авив, 07.10–11.10.2018); на расширенном заседании проблемной комиссии «Детская нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 19.06.2018 г.

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и

высшего образования РФ, – 2 статьи, в иностранном журнале (Child's Nervous System, база scopus) – 1 статья, патенты РФ на изобретение – 2, статьи и тезисы в сборниках и материалах съездов и конференций – 4 (из них 3 – международных).

### Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 202 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 89 рисунками. Работа состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 8 приложений. Библиографический указатель содержит 128 источников, из них 3 - отечественных и 125 - зарубежных.

## Глава 1 Обзор литературы

### 1.1 Онтогенез

Свод черепа млекопитающих состоит из пяти плоских костей: пары лобных и теменных и непарной межпарietальной кости, развивавшихся в процессе эволюции из защитных дермальных пластин бесчелюстных рыб [82]. Структурно череп позвоночных животных разделяют на нейрокраниум, окружающий и защищающий головной мозг и висцерокраниум, формирующий лицевой скелет, ротовую и носовую полости. Кости черепа эмбриона развиваются из трех видов зародышевой ткани: нервного гребня, мезодермальных клеток мезенхимы и жаберных дуг. В процессе онтогенеза, к середине третьей недели развития у эмбриона формируется краниальный полюс. К концу первого месяца эмбриогенеза мезенхима склеротомов головных сомитов окружает формирующиеся и дифференцирующиеся мозговые пузыри и образует первичную мозговую капсулу – десмокраниум. Кости свода черепа развиваются посредством дифференцировки клеток мезенхимы в первичных ядрах окостенения. Исключением являются лобные кости, являющиеся производными мигрировавших клеток нервного гребня [90]. В начале второго месяца из мезенхимальной хрящевой ткани формируется хондрокраниум. К девятой неделе развития, в хондрокраниуме появляются очаги окостенения, начинается дифференцировка первичного хряща в кости основания черепа [68].

Костная ткань свода черепа происходит из центров окостенения и распространяется в радиальном направлении. Смежные края формирующихся костей свода образуют черепные швы. Швы представляют собой относительно гибкие соединительнотканые сочленения между костями черепа и облегчают прохождение головы новорожденного через родовые пути матери, несут защитную функцию, амортизируя физическое воздействие на голову ребенка в первые годы жизни. Однако основополагающей ролью черепных швов является обеспечение

роста головы ребенка в тесной взаимосвязи с растущим головным мозгом.

Функциональным субстратом швов черепа, является популяция остеопрогениторных клеток, которые дифференцируются в процессе жизнедеятельности в матрикс-секретирующие остеобласты. Во время движения от пролиферирующей популяции они достигают границ кости, продолжают дифференцировку. В период роста головного мозга швы черепа остаются ровными и прямыми. Позднее, они преобразуются, формируя сложный зазубренный край, обеспечивающий максимально прочное сцепление между костями. [79]. В норме, завершение оссификации черепных швов у человека происходит, в пожилом и старческом возрасте, исключением является метопический шов, закрывающийся к 12-18 месяцам жизни, после окончания формирования лобной области. Отдельно выделяют, аппозиционный рост кости, представляющий собой процесс разрушения внутренней поверхности кости черепа остеокластами и наращивание кости на внешней поверхности посредством остеобластов. Увеличение размеров головы за счет аппозиционного роста, происходит после 6-7 года жизни.

Функционирование системы остеопрогениторных клеток, соблюдение баланса между их распространением, дифференцировкой и апоптозом обеспечивается сложными межмолекулярными механизмами. Существенную роль в жизнедеятельности шва играют твердая мозговая оболочка и внутричерепное давление обусловленное влиянием растущего мозга. Клетки твердой мозговой оболочки происходят из тонкого слоя клеток нервного гребня, мигрирующих при формировании первичных мозговых пузырей, и в дальнейшем, принимают участие в поддержании функциональной активности швов черепа, посредством различных иницирующих механизмов. Доказано индуцирующее воздействие фактора роста фибробластов (FGF) и трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), а также ингибирующее воздействие фактора роста фибробластов 2 (FGF2) на дифференцировку мезенхимальных клеток [94]. При появлении ошибки в сигнальной системе, регулирующей процессы роста и дифференциации краев костного шва, либо утрате контакта шва черепа с твердой мозговой оболочкой происходит его преждевременная облитерация - краниосиностоз [82,86].

## 1.2 Классификация краниосиностозов

Классификация краниосиностозов основывается на количестве вовлеченных в патологический процесс швов, наличии и выраженности врожденных сопутствующих аномалий развития, наличии подтвержденной генетической мутации.

По количеству вовлеченных в патологический процесс швов различают:

- простые краниосиностозы, ассоциированные с патологией одного шва;
- сложные/комплексные краниосиностозы, ассоциированные с преждевременной оссификацией нескольких черепных швов.

При наличии сопутствующих аномалий развития отдельной группой выделяют синдромальные краниосиностозы, чаще всего ассоциированные с соответствующей генетической мутацией, либо хромосомной аномалией. Следует добавить, что простые краниосиностозы чаще всего являются несиндромальными, тогда как патологическое состояние с вовлечением нескольких черепных швов предполагает синдромальную патологию.

Простые краниосиностозы называют в соответствии с формой, которую принимает череп после преждевременной оссификации того или иного шва:

- Скафоцефалия – обусловлена синостозом сагиттального шва, характеризуется увеличением продольных и уменьшением поперечных размеров черепа, нередко проявляется выбуханием лобной, либо затылочной области, седловидной деформацией теменной области.
- Тригоноцефалия – преждевременное закрытие метопического шва, лобная область приобретает характерную килевидную деформацию, уменьшаются битемпоральные размеры черепа, развивается относительный гипотелоризм.
- Передняя (лобная) плагиоцефалия – односторонний синостоз коронарного шва, характеризуется изменением морфологии лобной, височной и верхнечелюстной областей со стороны пораженного шва, отстающих в росте от противоположной стороны, сопутствующей деформацией орбиты и носа.
- Задняя (затылочная) плагиоцефалия, обусловленная односторонним синостозом ламбдовидного шва, характеризуется гипоплазией структур теменно-

затылочной области со стороны пораженного шва, деформацией наружного слухового прохода, а также компенсаторным смещением скуло-орбитального комплекса на пораженной стороне.

- Брахицефалия – заболевание, характеризующееся уменьшением передне-задних и увеличением относительных поперечных размеров свода черепа, обусловлено двусторонним синостозом коронарных, реже ламбдовидных швов.

### **1.3 Синдромальные краниосиностозы**

Существует более 150 синдромов, ассоциированных с краниосиностозами. Подробнее рассмотрим наиболее распространенные формы синдромальных краниосиностозов, требующих комплексного подхода в диагностике и лечении.

#### **Синдром Крузона (Crouzone syndrome)**

Редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутацией рецепторов фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR2). Синдром впервые описан французским нейрохирургом Octave Crouzone в 1912 году. Синдром Крузона встречается приблизительно в 1 случае на 25000 новорожденных [21]. Заболевание характеризуется множественным синостозом. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются коронарные и сагиттальный шов. В ряде наблюдений краниосиностоз носит прогрессирующий характер, отмечается постепенная оссификация швов после рождения ребенка [15]. В большинстве случаев множественный синостоз сопряжен также с преждевременным закрытием швов основания черепа. В нескольких исследованиях установлена определенная последовательность синостозирования швов основания черепа [26,106]. В первую очередь, заднего межзатылочного шва и ламбдовидных швов (приблизительно на 10 месяце жизни). Далее закрываются окципито-сосцевидный шов и передний межзатылочный шов. Сфено-окципитальные (СОШ) и петро-окципитальные швы (ПОШ) оссифицируются в промежутке между 3 месяцем и 3 годом жизни. Гипоплазию верхней челюсти, передних отделов лица в большинстве исследований, связывают с

преждевременной оссификацией СОШ и ПОШ. Скат (Clivus) – основная часть затылочной кости, ограниченная в норме от каменистых частей височных костей петрокливальными бороздами, является важнейшим посредником в процессе передне-заднего роста основания черепа [97]. У здоровых подростков СОШ и ПОШ закрываются приблизительно к 13,5 годам жизни, у пациентов с синдромом Крузона ПОШ облитерируется к 3,3 годам, СОШ к 3,25 годам. В результате развивается гипоплазия костей средней зоны лица, уменьшается глубина орбит, возникают дыхательные нарушения, обусловленные патологическим строением верхних дыхательных путей [42]. Для фенотипа пациентов с синдромом Крузона характерны: брахицефалия, обусловленная практически всегда сопутствующим синостозом коронарных швов, гипертелоризм с экзофтальмом разной степени выраженности, относительный прогнатизм нижней челюсти. Гидроцефалия сопутствует синдрому в 40% случаев [16,27,93]. Мальформация Киари I встречается в 70% случаев [17,99].

### **Синдром Апера (Apert syndrome)**

Акроцефалосиндактилия I типа, редкое врожденное заболевание, характеризующееся наиболее часто встречающейся триадой симптомов: коронарным синостозом, гипоплазией средних отделов лица, синдактилией кистей и стоп. Описан Eugene Apert в 1906 году. Распространенность – 1 на 64500 новорожденных [114] и составляет приблизительно 4,5% от всех случаев краниосиностозов [24]. Чаще встречается у детей, родители которых старше 30 лет. Большинство случаев синдрома Апера, являются результатом спорадической мутации, а именно мутации в экзоне IIIa FGFR2 гена. Реже синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген FGFR2 кодирует белок (рецептор фактора роста фибробластов), также принимающий участие в формировании кровеносных сосудов, регуляции клеточного деления, роста и созревания, а также в заживлении ран.

Пациенты с синдромом Апера имеют характерный фенотип: брахицефалия с уменьшением передне-задних размеров черепа, выбуханием и расширением



лобной области, гипоплазией затылочной области, обусловленной преждевременным заращением коронарных швов. Поражение швов основания черепа обуславливает смещение больших крыльев и тела клиновидной кости кпереди. Это смещение ограничивает рост верхней челюсти, как результат – уменьшаются размеры полости носа и носоглотки. Уменьшаются передне-задние размеры передней черепной ямки, и, соответственно, передне-задний диаметр орбиты [58]. Частым признаком является гипоплазия средней зоны лица, гипертелоризм, экзофтальм; нос укорочен, имеет крючковидную форму, корень носа расширен. Недоразвитие верхней челюсти ведет к развитию готического неба, изменению прикуса. Реже встречаются сопутствующие поражения внутренних органов (сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта). Аномалии развития верхних дыхательных путей обуславливают случаи обструктивного апноэ во сне, частых инфекционных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, тяжелые дыхательные нарушения, нередко требующие интубации трахеи, либо трахеостомии. Ортопедические проблемы включают поражение локтевых и плечевых суставов, позвоночного столба. Сращение шейных позвонков встречается в 68% случаев (единичное сращение позвонков в 37% и множественное сращение в 31%), наиболее часто происходит сращение С5-С6. [63]. Наиболее постоянным проявлением синдрома является синдактилия кистей и стоп. Частыми поражениями центральной нервной системы являются: лисэнцефалия, агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, обуславливающие задержку умственного развития [20,23].

### **Синдром Пфайффера (Pfeiffer syndrome)**

В 1964 году Pfeiffer описал синдром, включающий в себя краниосиностоз и деформацию конечностей. Синдром обусловлен гетерозиготной мутацией генов, кодирующих рецепторы фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR2). [67]. Частота встречаемости синдрома 1 на 70000 новорожденных [89]. Основным отличием от синдрома Крузона, обусловленного схожей мутацией FGFR2, является наличие сопутствующих деформаций конечностей. Деформация конечностей включает в

себя утолщение первых пальцев кистей и стоп, деформацию по типу лучевой клинодактилии (смещение дистальных фаланг относительно оси пальца), частичную мягкотканную синдактилию кистей и стоп, проявляющихся в различных вариациях. Синдром Пфайффера разделяют на три типа [22]. Наиболее часто встречается I тип заболевания, протекающий наиболее благоприятно, характеризующийся фенотипически краниосиностомом, брахицефалией, деформацией первых пальцев кистей и стоп. Интеллектуальное развитие не страдает, либо имеются легкие когнитивные нарушения. II и III тип синдрома Пфайффера, сопряжены с тяжелой инвалидизацией, грубой задержкой психомоторного развития и ранней смертностью пациентов. Фенотипически синдром Пфайффера II типа проявляется сложной деформацией черепа, обусловленной множественным синостомом швов свода и основания черепа («черепа в форме трилистника»), выраженным экзофтальмом, аномалиями первых пальцев кистей и стоп, анкилозом локтевых суставов. Синдром Пфайффера третьего типа, характеризуется схожими со вторым аномалиями развития, однако деформация черепа в виде трилистника для него не характерна, сопутствующий синостом проявляется брахицефалией. В большинстве случаев II и III тип синдрома сопровождается интракраниальной патологией: гидроцефалией, агенезией мозолистого тела, мальформацией Киари I [81]. Для II и III типов синдрома характерны морфологические и функциональные нарушения, обусловленные синостомом швов основания черепа. Синостом сфено-окципитального шва в первые месяцы жизни ребенка, является основной причиной развития гипоплазии средней зоны лица, недоразвития орбит и верхних дыхательных путей [97]. Также описаны сопутствующие аномалии развития, встречающиеся реже – врожденная деформация хрящей гортани, недоразвитие полости среднего уха, врожденное сращение шейных позвонков [80], значительно ухудшающие качество жизни пациентов.

### **Синдром Сэтрэ-Хотзена (Чотзена) (Saethre-Chozen syndrome)**

Акроцефалосиндактилия III типа, синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный мутацией гена TWIST1 расположенного в коротком плече 7 хромосомы (7p21) [32]. Синдром описали независимо друг от друга норвежский психиатр Н. Saethre и немецкий невролог F. Chozen в 1931-1932 гг. Частота встречаемости синдрома составляет 1 на 25000-50000 новорожденных [107]. Фенотип при синдроме Сэтр-Чотзена характеризуется уни- или билатерным коронарным синостозом с брахи- либо плагиоцефалией, асимметрией лица и ушных раковин, низкой линией роста волос, птозом, гипертелоризмом, искривлением и деформацией носовой перегородки. Аномалии развития конечностей включают частичную синдактилию кистей либо стоп, искривление I пальца стоп (hallux valgus), патогномичным для синдрома является треугольная деформация эпифиза и удвоение дистальной фаланги I пальца стопы. Реже встречаются пороки развития шейных позвонков в виде частичного слияния их задних отделов [115]. Психомоторное развитие, когнитивные навыки при изолированной мутации TWIST1, как правило не страдают.

### **Синдром краниофронтоназальной дисплазии**

Семейная форма краниофациального синдрома. Синдром, впервые описанный Cohen в 1979 году, сочетает в себе коронарный синостоз и фронтоназальную дисплазию [19]. Для фенотипа пациентов характерна брахицефалия, обусловленная синостозом коронарных швов, либо плагиоцефалия, за счет уникоронарного синостоза. Патогномичным является гипертелоризм, расширенный корень носа. Нередко синдрому сопутствует расщепление твердого и мягкого неба и верхней губы. Характерным для синдрома являются малые аномалии пальцев кистей и стоп, частичная мягкотканная синдактилия, деформация и расщепление ногтей. Реже встречаются деформации плечевого пояса [87]

#### 1.4 Генетические предпосылки развития краниосиностоза

Еще несколько десятилетий назад причины развития краниосиностозов оставались неизвестными. Однако, с обнаружением мутаций в генах MSX2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFNB1, представления об этиологии и патогенезе синостозов значительно расширились.

Около 20% всех доказанных случаев краниостеноза сопряжены со специфическими мутациями одного гена, либо с хромосомными аномалиями, большинство из них характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования. Наиболее часто подвергающиеся мутациям гены: FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFNB1. Реже встречаются мутации генов FGFR1 (вызывает простую форму Pfeiffer-синдрома), POR (синдром Antley-Bixler), RAB23 (синдром Carpenter) [55]. Наиболее редко встречаются сочетания различных генетических мутаций: EFNA4 (несиндромальный коронарный синостоз), ESCO2 (синдром Roberts), GLI3 (синдром Greig), JAG1 (Alagille синдром), KRAS (Noonan синдром), RECQL4 (Baller Gerold синдром) и TGFBR1 или TGFBR2 (Loeys-Dietz синдром) [57].

Ген FGFR2 (рецептора фактора роста фибробластов 2 типа) – кодирует рецептор трансмембранной тирозинкиназы, включающий в себя: внеклеточный лиганд-ассоциированный домен (иммуноглобулиноподобные домены IgI, IgII и IgIII), односторонний трансмембранный канал (TM) и расщепленный домен тирозинкиназы (TK1 и TK2). Гетерозиготная мутация FGFR2 обуславливает развитие трёх классических синдромов: Apert, Crouzon и Pfeiffer. Реже, мутация может привести к развитию несиндромального краниостеноза [78], или развитию синдрома Beare-Stevenson. Влияние мутации на клеточный пул включает в себя усиление пролиферации, дифференцировки и апоптоза остеобластов, граничащих с мезенхимой черепного шва. Такая преждевременная дифференцировка, является наиболее вероятной причиной развития краниосиностоза [44,52].

FGFR3 кодирует белок, представленный доменной структурой, сходной с таковой у FGFR2. Хотя мутации FGFR3 обычно ассоциированы с костными дисплазиями (гипохондроплазия-ахондроплазия-танатофорическая дисплазия),

две гетерозиготные мутации могут обуславливать развитие специфических синдромов Muenke и Crouzon с черным акантозом (гиперпигментацией кожи в складках тела).

TWIST1 кодирует фактор транскрипции, содержащий основной структурный мотив белка «спираль-петля-спираль» (BHLH). TWIST1 играет ключевую роль в поддержании границы между нервным гребнем и мезодермой в области развивающегося коронарного шва. Синдром Saethre-Chotzen – результат мутации TWIST1, которая может развиваться в результате множества различных мутаций, включая полную генетическую делецию, инtragenетические нонсенс- и миссенс-мутации.

EFNB1 отвечает за кодирование белка ephrin-B1 (содержащего в себе домен EPH, взаимодействующий с тирозин-киназой Eph-рецептора), участвующего в функции клеточного «распознавания» и трансмембранной транспортировки молекул. Мутация EFNB1 обнаруживается у пациентов с синдромом краниофронтоназальной дисплазии [116,123]. Гетерозиготная мутация FGFR1, кодирующего белок Pro252Arg, происходит аналогично с мутациями при Apert (FGFR2) и Muenke (FGFR3) и является достаточно редкой причиной развития Pfeiffer синдрома (менее 10%). Наиболее характерной особенностью является синдактилия стоп, вовлекающая 2-5 пальцы и расширенный первый межпальцевый промежуток [100].

Большинство генетически обусловленных краниосиностозов характеризуются доминантным типом наследования, однако, синдром Antley-Vixler (мутация POR кодирующего цитохром-P450 оксиредуктазу) [46] и синдром Carpenter (мутация RAB23) [60] наследуются по рецессивному типу. Эти мутации, влияющие в первую очередь, на метаболизм стероидов в настоящее время изучены слабо.

## 1.5 Хромосомные аномалии

Существует множество хромосомных аномалий, при которых происходит развитие краниостеноза. Примером может служить делеция 7p21.1, включающего ген TWIST1 [56,64]. Другие аномалии, связаны с делецией 9p22 и 11q23.3 (метопический синостоз) [53]. Реже к развитию синостоза приводит микроделеция 22q11.21. Опубликованные исследования распространенности хромосомных аномалий при синдромальных краниосиностозах варьируют в пределах от 6.7% [124] до 28% [54]. Исследование оксфордского исследовательского центра показало преобладание (85%) метопического и сагиттального синостозов у пациентов с хромосомными аномалиями [124].

## 1.6 Вторичные причины развития краниосиностоза

- Болезни обмена веществ: гипертиреоз, гипофосфатемия, рахит, витамин D-резистентный рахит, мукополисахаридоз
- Тератогенные факторы: влияние радиации, вирусов, воздействие медикаментозных препаратов: вальпроата натрия [66], аминоптерина, ретиноевой кислоты, фенитоина [106], гормонов поджелудочной и щитовидной железы.
- Механические причины: внутриутробное воздействие на голову плода, многоплодная беременность, крупный плод [62,103].
- Замедление роста головного мозга: микроцефалия, шунт-ассоциированные краниосиностозы

## 1.7 Клинические проявления

Основным, и, наиболее грозным проявлением большинства краниосиностозов является внутричерепная гипертензия (ВЧГ). Риск развития ВЧГ составляет 8% при тригоноцефалии, 7-13% при скафоцефалии, 16% при лобной плагиоцефалии, 31% при брахицефалии, 45% при синдроме Apert, 63% при синдроме Crouzon, 29% при Saethre-Chotzen и 47% при сложных формах краниосиностозов. [8,29,72].

Ряд авторов выделяет несколько патологических состояний, предрасполагающих к развитию повышенного внутричерепного давления [73]:

- Краниоцеребральная диспропорция (КЦД) – состояние, когда объем мозгового вещества превышает доступный объем внутричерепного пространства. КЦД развивается, когда череп не имеет возможности увеличить объем вместе с растущим мозгом или при быстром увеличении объема постоянного внутричерепного содержимого (церебро-спинальной жидкости или крови). Термин, характеризующий триаду симптомов: утолщение костей свода черепа, преждевременное заращение черепных швов и уменьшение объема задней черепной ямки, предложен Н. Hoffman в 1976 году [43]. Выделяют первичную краниоцеребральную диспропорцию, обусловленную патологическими процессами, связанными с диффузным утолщением костей черепа, либо преждевременной оссификацией швов. Вторичная краниоцеребральная диспропорция – довольно редкое патологическое состояние, развивающееся после шунтирующих операций, выполненных детям в раннем возрасте (до 3 лет жизни) [37].
- Синдром обструктивного апноэ во сне тяжелой степени – является следствием дизостоза лицевого скелета и сопутствует сложным краниосиностозам, обусловленным синдромальной патологией. В серии исследований с использованием инвазивного мониторинга ВЧД [36,108], установлена прямая зависимость между развитием выраженного затруднения дыхания во время сна и повышением внутричерепного давления.
- Гидроцефалия сопровождает от 4 до 10% всех краниосиностозов. Наиболее часто встречается при синдромальных краниосиностозах (12.5% случаев), тогда как при частичных краниостенозах в 0.3%. Гидроцефалия наблюдается практически в 100% случаев при синдроме Pfeiffer II типа, очень часто при синдромах Crouzone и Apert. Требуется шунтирующих и дренирующих операций более чем в 40% случаев [16]
- Затруднение венозного оттока из полости черепа, связанное в первую очередь с изменением морфологии задней черепной ямки, гипоплазией венозных

синусов и яремных отверстий при сложных синдромальных краниосиностозах

Помимо внутричерепной гипертензии, косметических и функциональных нарушений описанных при характеристике синдромов, у пациентов обнаруживаются интеллектуальные, когнитивные и поведенческие нарушения. Установлено, что указанные нарушения встречаются значительно чаще у пациентов с синдромальной патологией в сравнении со здоровой популяцией. [83]. Спектр интеллектуальных нарушений при краниосиностозах варьирует от грубой задержки умственного развития, плохо поддающейся коррекции, до легких поведенческих нарушений, не требующих вмешательства специалиста. Установлено что средний коэффициент интеллекта (IQ) пациентов с краниостенозами колеблется от 83,1 до 96,6 [28,69]. Выявлена взаимосвязь между нозологической формой заболевания и степенью интеллектуальных нарушений. В ряде исследований, самый низкий коэффициент интеллекта имели пациенты с синдромом Apert от 62 до 76,7 [95,126] и с синдромом Muenke [33]. Задержка умственного развития при синдромальном заболевании может быть связана как с врожденными морфологическими аномалиями структур головного мозга: агенезией мозолистого тела и прозрачной перегородки, дисплазией коры больших полушарий или структур лимбической системы, гидроцефалией, так и с сопутствующей генетической патологией.

### **1.8 Этапы развития представлений о лечении краниосиностозов**

Упоминания о врожденных деформациях черепа встречаются в работах Гиппократ, Галена, Везалия и многих других ученых и философов древности и средневековья. Первые публикации о деформациях черепа, связанных с преждевременным закрытием черепных швов, принадлежат Вирхову и датируются 1852 годом [91]. Он предположил, что рост черепа происходит в направлении перпендикулярном черепному шву. Это утверждение известно, как «закон Вирхова». Первые попытки хирургической коррекции краниосиностозов выполнены и задокументированы Lanneloque в 1890. Lane в 1892 впервые



рассмотрел хирургическое лечение краниостенозов не столько с позиции коррекции косметического дефекта, сколько с точки зрения «высвобождения» растущего мозга. Эта концепция нашла продолжение в работах McLaurin и Mason [77], отметивших необходимость операций в раннем детском возрасте.

В последующие годы разработано и описано множество методов хирургической коррекции деформаций типичных для нозологии в различные возрастные периоды. основополагающие принципы хирургического лечения краниосиностозов сформировались в 70х-80х годах 20-го столетия, базируясь на фундаментальных работах Paul Tessier, Daniel Marchac, Renier, Fernando Ortiz-Monasterio, Jacques van der Meulen [70,71,88,112,117]. При всем многообразии хирургических способов реконструкции костей черепа, основной задачей, поставленной перед хирургом, являлось увеличение внутричерепного объема и коррекция краниоцеребральной диспропорции в раннем детском возрасте.

Традиционно, хирургическое пособие включало в себя удаление, изменение формы и переустановку деформированных участков черепа, включавших в себя синостозированные швы. Для коронарных и метопического шва предусматривалось ремоделирование передних отделов черепа, включая супраорбитальную область (фронтально-орбитальное выдвижение), для сагиттального и ламбдовидных синостозов – задние отделы черепа. Некоторые операции являются методом выбора при лечении различных краниосиностозов и в настоящее время. На крупных сериях пациентов показано, что стандартные операции одномоментной коррекции позволяли достичь хорошего и удовлетворительного косметического и функционального результата [78,79].

Однако большинство предложенных реконструктивных операций имели ряд недостатков, среди которых – высокая травматичность, длительность оперативного вмешательства, значительная кровопотеря, не всегда прогнозируемый косметический и функциональный результат. Нередко после реконструкции развивался лизис костных фрагментов, возникали костные дефекты, рецидивы исходных деформаций, требующие повторных вмешательств [75,90,107]. Главным недостатком наиболее часто используемого для коррекции краниоцеребральной

диспропорции метода фронто-орбитального выдвигания являлось недостаточное увеличение внутричерепного объема, после одномоментного хирургического вмешательства. Возникавшее натяжение кожного лоскута при гиперкоррекции, затрудняло ушивание и заживление раны, приводило к последующими инфекционными осложнениями. Для обеспечения должного прироста внутричерепного объема, снижения частоты осложнений, рядом авторов стандартно проводилась реконструкция и выдвигание затылочной области первым этапом лечения [14,96,106]. Учитывая большие размеры лоскута, ремоделирование затылочной области обеспечивало большее увеличение объема на миллиметр выдвигания в сравнении с фронто-орбитальным выдвиганием [106]. При лечении пациентов с выраженной брахицефалией, ремоделирование затылочной области позволяло значительно улучшить форму головы. Однако, осложнения, связанные с натяжением мягких тканей при сопоставлении краев раны и дальнейшие проблемы с её заживлением, высокая вероятность рецидива деформации, в связи с влиянием веса головы на сформированную конструкцию создали предпосылки для появления нового метода позволяющего эффективно и безопасно увеличить внутричерепной объем ребенка с краниосиностомозом. Таким методом стало выдвигание затылочной области с использованием принципов distractionного остеогенеза [1,3].

### **1.9 Дистракция костей черепа**

Дистракционный остеогенез – это биологический процесс формирования костной ткани, посредством постепенного удаления друг от друга хирургически разделенных фрагментов кости с сохраненными трофикой и кровоснабжением [47-50].

#### **Исторические предпосылки метода**

Идеи хирургического удлинения кости до желаемой величины, с использованием специальных аппаратов, возникли в начале прошлого века. Операция для коррекции длины нижних конечностей, путем постепенного удлинения бедренной кости выполнена и описана Codivilla в 1905 [18]. Abbot в 1927

выполнил операцию на большеберцовой кости [5]. Тем не менее, метод не нашел признания и клинического распространения в связи с развитием ряда неоправданных послеоперационных осложнений, отека мягких тканей, некроза кожи, инфицирования и нагноения спицевых ходов, а также отсутствия возможности контролировать процесс формирования костного регенерата.

Научно обоснованный клинический алгоритм, безопасная техника метода distraction впервые разработаны и внедрены отечественным ортопедом Г.А. Илизаровым в 50-60х годах 20-го столетия [2]. Илизаров доказал, что описанные выше осложнения не возникают при проведении изолированной кортикотомии – пересечении кортикального слоя кости, с минимальным повреждением периоста и эндооста. Метод Илизарова зарекомендовал себя, как мощный и универсальный инструмент для лечения множества патологических состояний и заболеваний длинных трубчатых костей. Основополагающими механизмами формирования костной ткани в процессе distraction являются:

- Стресс-эффект растяжения, стимулирующий биосинтетическую активность тканей
- Адекватное кровоснабжение и трофика тканей
- Постепенное растяжение и коррекция
- Возможность постоянного контроля за состоянием костной мозоли
- Ранняя функциональная нагрузка на конечность

Предложенный принцип впервые был использован в челюстно-лицевой хирургии в конце 1980 при лечении гипоплазии нижней челюсти. J.G. McCarthy описал проведение операции и дальнейшей distraction нижней челюсти детям (n=4) с гемифациальной микроосмией и синдромом Nager с удовлетворительным результатом [84].

В 1995 году J.W. Polley описан первый опыт совмещения distraction с выдвижением краниофациального моноблока [92] у 4-х месячного ребенка с синдромом Pfeiffer, деформацией черепа в виде трилистника, выраженным экзофтальмом и затруднением дыхания. Distraction выполнена с использованием жесткого наружного шлема-рамы и проволочных приводов. В 1996 S.R. Cohen

опубликовал свой опыт лечения 9-ти месячной девочки с синдромом Pfeiffer II типа, с проведением трахеостомии, выделением краниофациального моноблока и установкой 2 внутренних дистракционных аппаратов. Аппараты удалены через 3 месяца, после успешного выдвижения краниофациального моноблока [25].

После обнадеживающих результатов использования дистракции в челюстно-лицевой хирургии, метод нашел применение в нейрохирургии успешно проведены фронтально-орбитальное выдвижение [7,46,65], поперечная латеральная дистракция [51]. В 2009 White et al. впервые представил серию пациентов, после проведения дистракции задних отделов черепа [121]. В 2010 году W.S. Serlo впервые измерил прирост внутричерепного объема после дистракции теменно-затылочной области, на основании данных лучевых методов исследования и краниометрии 10 пациентов с краниосиностозами. W.S. Serlo определил внутричерепное пространство, как полуэллипс и рассчитывал объем, основываясь на измеренных ширине, длине и высоте. Прирост внутричерепного объема составил в среднем 20,2% (10,2 – 28,5%) [105]. Nowinski в публикации 2012 года сравнил результаты лечения 6 пациентов с краниостенозом. Пациенты были оперированы тремя разными способами: одномоментной реконструкцией затылочной области, выдвижением затылочной кости с использованием пружин, установленных в ламбдовидные швы и дистракцией костей теменно-затылочной области. Максимального прироста внутричерепного объема удалось добиться методом дистракции костей теменно-затылочной области (от 22 до 29% от исходного). При сравнительно меньшем приросте после одномоментной реконструкции (от 13 до 24%) и выдвижении пружинами (от 18 до 25%) [84]. В 2015 году С.А. Derderian, изучив результаты лечения 15 пациентов методом дистракции костей теменно-затылочной области, выявил среднее значение прироста внутричерепного объема (составившее в среднем 5,8 куб. см.) при выдвижении костного лоскута на 1 мм. и установил статистически значимую разницу в приросте внутричерепного объема в сравнении с аналогичной группой пациентов, перенесших фронтально-орбитальное выдвижение (4,6 куб. см. на 1 мм. выдвижения лоскута) [30]. Метод признан безопасным, относительно простым и эффективным, завоевал широкую популярность и

используется краниофациальными центрами многих стран мира [30,84,105].

### **Дистракционные устройства**

Дистракция костей свода черепа стала возможной с появлением специализированных устройств – дистракторов, или дистракционных аппаратов (ДА) и сопутствующего специального оборудования, используемого при их установке и дальнейшего использования. Поэтому, данная работа не могла не содержать раздела, посвященного обзору, сравнительному анализу и результатов собственной разработки дистракционных устройств.

Дистракционные устройства широко представлены на мировом рынке. Многие медицинские центры изготавливают персональные дистракционные аппараты, спроектированные и изготовленные для конкретных случаев.

В настоящее время наиболее распространены погружные дистракционные устройства. Некоторые устройства являются наружно-внутренними, где площадки расположены на кости, но раздвигающее устройство расположено на поверхности [59]. Устройства могут иметь плоскую рабочую площадку или рабочую площадку, концы которой загнуты L или U образно в сторону линии остеотомии для обеспечения большего усилия при давлении на кость во время периода активации [7,61,127]. Дистракторы также отличаются по высоте профиля, наличию одного вращающегося стержня, либо дополнительного стержня для предотвращения поворота рабочих площадок относительно друг друга, размерами площадок, и, соответственно количеством отверстий под винты. Существуют устройства со съемными активаторами и устройства, у которых наружные части снять невозможно.

В связи с приобретением популярности метода дистракции ожидается поступление на рынок разнообразных видов устройств. Наряду со стальными и титановыми устройствами, появляются аппараты с резорбируемыми компонентами, упрощающими процесс их удаления [74].

## **Дистракционный остеогенез свода черепа**

Процесс формирования костной ткани, при дистракционном остеогенезе свода черепа, отличается от такового в длинных костях конечностей и костях лицевого скелета. Кость свода черепа – губчатая и в отличие от длинных трубчатых костей, не происходит формирования костной мозоли в процессе реоссификации. Регенерация костей свода черепа у детей регулируется остеоиндуктивными факторами твердой мозговой оболочки [39], соответственно поддержание трофики выдвигаемого костного лоскута во время дистракции происходит в большей степени со стороны твердой мозговой оболочки и в меньшей степени со стороны надкостницы.

Дистракционный остеогенез – универсальный метод лечения и может быть применен практически к любым областям свода черепа и лицевого скелета. Технически, по области приложения, дистракцию костей свода черепа можно разделить на дистракцию передних отделов свода черепа (фронтально-орбитальной области, краниофациального моноблока), поперечную билатеральную дистракцию и дистракцию задних отделов черепа – дистракцию костей теменно-затылочной области

### **Передняя дистракция**

Термин «передняя дистракция» (ПД) подразумевает дистракцию костей фронтально-орбитальной области. Наибольшее распространение передняя дистракция приобрела в контексте выдвижения краниофациального моноблока, также описаны случаи использования дистракции фронтально-орбитальной области, как самостоятельного метода лечения.

Передняя дистракция для лечения краниосиностозов у детей используется сравнительно редко. Ряд публикаций, посвященных этому методу лечения включает небольшие группы пациентов [46,128]. Метод был разработан в связи с неудовлетворенностью методом одномоментного фронтально-орбитального выдвижения и его осложнениями. Первоначальные попытки проведения ПД были выполнены с целью предотвращения развития «мертвых пространств» между

твердой мозговой оболочкой и внутренней поверхностью перемещаемой кости и снизить процент инфекционных осложнений [34,120]. При использовании метода передней дистракции появляется возможность значительного выдвижения костного лоскута в связи с постепенным, дозированным растяжением мягких тканей. Преимуществом метода передней дистракции является возможность уменьшить количество и размеры костных дефектов краниофациальной области после проведенного выдвижения. За счет сохранения кровоснабжения кости происходит адекватная оссификация костных фрагментов, таким образом отпадает необходимость в дополнительной пересадке костных лоскутов. Метод также минимизирует риск развития рецидива деформации.

Передняя дистракция оправдывает себя при применении в лечении различных типов деформаций передних отделов черепа, таких как лобная плагиоцефалия, брахицефалия, деформация в виде листа клевера [11]. Передняя дистракция показана в случаях, когда одномоментная краниопластика является менее предпочтительной. Например, в ситуациях, когда требуется такая длина выдвижения, которой невозможно добиться, используя традиционную одномоментную реконструкцию; в случаях, когда после выдвижения невозможно адекватно сопоставить ткани, либо возможен неудовлетворительный косметический результат.

### **Билатеральная дистракция**

В начале 2000-х, в нескольких публикациях описана техника билатеральной височной или широкой теменно-височной дистракции, с установкой дистракторов в коронарной плоскости для коррекции скафоцефалии [38]. Кости свода черепа перемещались в латеральных направлениях, за счет чего увеличивалось интракраниальное пространство. Основным недостатком метода являлось незначительное увеличение внутрочерепного объема и относительно узкие показания, он может быть применен лишь к случаям коррекции скафоцефалии. Несмотря на некоторые недостатки, билатеральная дистракция представляет собой перспективный инструмент коррекции последствий сагиттального синостоза.

## **Другие виды distraction черепа**

Описан метод разнонаправленной distraction костей свода черепа [109]. При использовании этой техники, прямоугольные фрагменты свода черепа перемещались посредством спиц, прикрепленных к наружной раме. Используя такой способ, создавалась возможность дозированного, контролируемого изменения формы черепа в течение периода активации. Предполагалось, что одновременная distraction в разных направлениях, позволит добиться желаемого увеличения объема быстрее, чем при использовании фронтально-орбитальной либо теменно-затылочной distraction. Однако, значимым недостатком описанного метода явилась его техническая сложность, с потенциально большим количеством кожных и механических осложнений. Метод невозможно использовать для коррекции затылочной области, и широкого распространения он не получил.

### **1.10 Distraction костей теменно-затылочной области**

Брахицефалия при различных краниосиностозах, в большинстве случаев сочетается с гипоплазией затылочной области и уменьшением объема задней черепной ямки. Distraction костей теменно-затылочной области (ДКТЗО) является методом выбора, при необходимости увеличения внутричерепного объема [13,35] и применяется при лечении различных нозологических форм в том числе:

- Синдромальных краниосиностозов
- Несиндромальных краниосиностозов, при которых наблюдается значительное уменьшение внутричерепного объема (брахицефалия, краниоцеребральная диспропорция после общепринятых хирургических операций)
- Краниоцеребральной диспропорции, как осложнения длительного гипердренирования после шунтирования гидроцефалии
- Состояний, сопряженных с недостаточностью интракраниального пространства (аномалия Киари I)

Метод также может быть применен при косметической коррекции уплощения затылочной области, которая требуется, например, при затылочной



плагиоцефалии (двусторонней или односторонней)[104].

При проведении ДКТЗО передние отделы черепа, лобно-орбитальная область остаются интактными, что позволяет провести их ремоделирование в более поздние, благоприятные сроки. Исследования показывают, что после проведения ДКТЗО первым этапом, возможно естественное изменение морфологии фронто-орбитальной области, причем настолько значимое, что дополнительное ремоделирование передних отделов черепа может не потребоваться [35,111].

В течение distraction, расстояние между разъединенными костными краями постепенно увеличивается и, соответственно, подлежащая твердая мозговая оболочка и мягкие покровные ткани также растягиваются постепенно. Таким образом, может быть достигнуто значительное увеличение внутричерепного объема в сравнении с одномоментной процедурой. В процессе постепенного разъединения костных краев, не образуется «мертвого пространства» между костью и твердой мозговой оболочкой [92]. Если костный лоскут не отделяется от подлежащей твердой оболочки, сохраняется, как минимум, его частичное кровоснабжение. Также в опытах показано, что даже если кость полностью отделяется от надкостницы, ее кровоснабжение довольно быстро возобновляется. Когда костные фрагменты фиксированы жестким металлическим устройством, они удерживаются на месте до окончания процесса оссификации, после завершения distraction, рецидивов исходной деформации черепа обычно не развивается [92,104].

### **Степень разработанности метода**

Метод distraction костей теменно-затылочной области представлен в зарубежных научных публикациях небольшими сериями пациентов, в отечественной литературе освещен крайне скудно. В связи с фактическим отсутствием репрезентативной выборки пациентов, отсутствует единый взгляд авторов на дооперационный диагностический комплекс, технику операции, продолжительность лечения, оценку исходов и осложнений лечения.

Необходимость оценки ближайших и отдаленных результатов лечения,

осложнений, показаний и противопоказаний к дистракционному методу лечения, а также определения и внедрения в практику оптимальных алгоритмов диагностики и лечения детей с краниосиностозами методом дистракции костей теменно-затылочной области и послужила целью данного исследования.

## Глава 2 Материал и методы

### 2.1 Общая характеристика материала

Проведено ретроспективное исследование клинического материала, полученного в ходе лечения 87 детей с краниосиностозами, которым с января 2010 по январь 2017 гг. проведено 89 операций методом distraction костей теменно-затылочной области. Отмечено постепенное увеличение ежегодного количества проведенных пациентам операций (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение по количеству проведенных операций за период с 2010 по 2017 гг.

Год	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Всего
Количество проведенных операций	2	5	7	10	19	18	23	5	89

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 0 до 18 лет
2. Наличие синостоza одного, либо нескольких черепных швов, с развитием гипоплазии теменно-затылочной области черепа (брахицефалией), либо сложной деформации черепа.
3. Лечение с использованием метода distraction костей теменно-затылочной области в период с 2010 по 2017 годы в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко
4. Наличие данных компьютерной томографии костей черепа, выполненной перед и после distractionного лечения.

В исследование не были включены пациенты с изолированным синостозом метопического, либо сагиттального швов, так как distraction костей теменно-

затылочной области не является методом выбора при лечении данной патологии.

Соотношение по полу – 41 мужской, 48 – женский. Средний возраст пациентов составил 18,2 месяца (от 5 до 96 месяцев), с медианой возраста – 11 месяцев (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту (в месяцах жизни)

Для оценки различных аспектов проведенного лечения пациенты были распределены на 4 группы в соответствии с возрастом (Таблица 2). Первая группа включала в себя пациентов в возрасте до 6 месяцев (n=14); вторая группа – от 6 месяцев до 12 месяцев (n=33); третья группа – от 12 месяцев до 36 месяцев (n=33); четвертая группа – старше 36 месяцев (n=9).

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам (в соответствии с возрастом)

	I группа (< 6 мес.)	II группа (> 6 мес. и < 12 мес.)	III группа (> 12 мес. и < 36 мес.)	IV группа (> 36 мес.)	Всего
Количество пациентов	14	33	33	9	89
%	15,73	37,07	37,07	10,11	100

## 2.2 Нозологические формы

Среди нозологических форм доминировали пациенты с синдромальными формами краниосиностозов – 86 детей, среди них: 33 (37,0%) – с синдромом Apert, 11 (12,3%) – с синдромом Crouzone, 18 (20,2%) – с синдромом Pfeiffer, 8 (8,9%) – Saethre-Chotzen, 4 (4,5%) – с синдромом кранио-фронтально-назальной дисплазии и 12 (13,4%) с неуточненными синдромами. У 3(3,3%) детей были несиндромальные краниостенозы (Рисунок 2).

У всех пациентов краниосиностоз проявлялся брахицефалией и гипоплазией затылочной области, с развитием краниocereбральной диспропорции. В исследуемой группе преобладал двусторонний коронарный синостоз (n=45; 51,6%). В таблице 3 приводится распределение пациентов по виду синостоза и количеству вовлеченных в патологический процесс швов свода черепа.

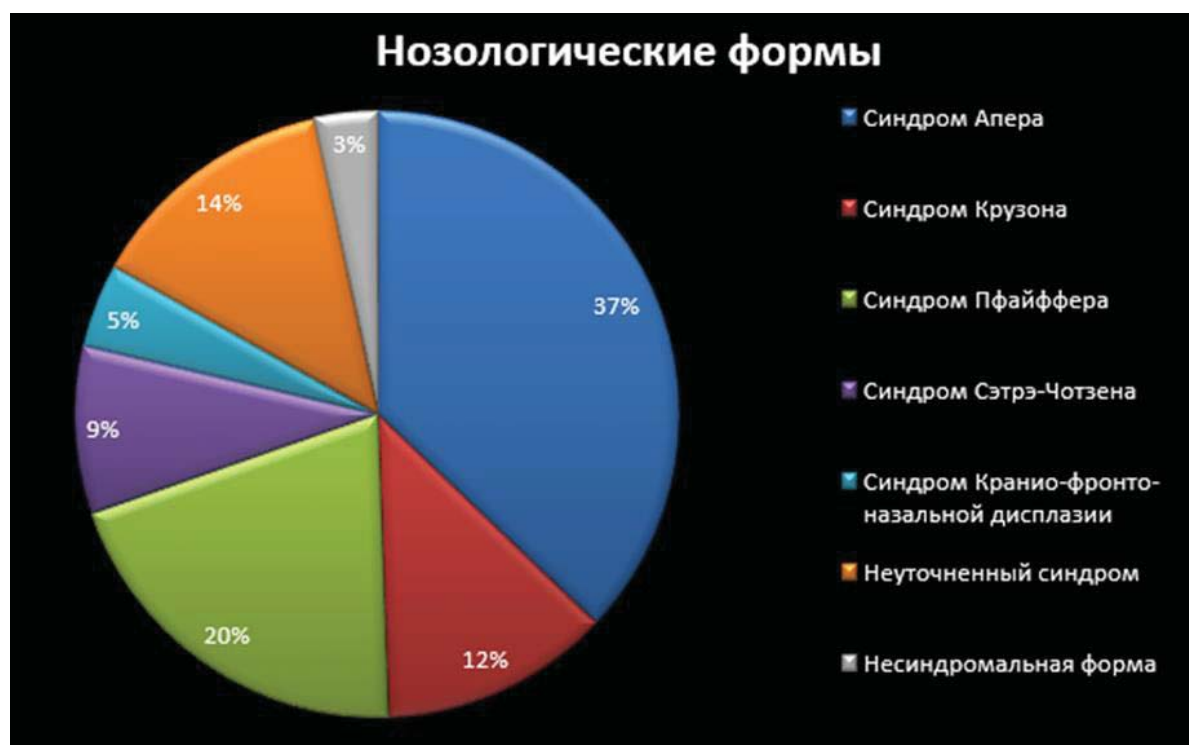


Рисунок 2 – Распределение пациентов по нозологическим формам

Таблица 3– Вид синостоза, количество вовлеченных швов

Вовлеченные швы	Количество пациентов	%
Двусторонний коронарный	45	51,68
Пансиностоз	16	16,85
Двусторонний коронарный и один ламбдовидный	4	4,4
Двусторонний ламбдовидный	3	3,3
Двусторонний коронарный и сагиттальный	3	3,3
Двусторонний ламбдовидный и сагиттальный	3	3,3
Двусторонний коронарный (частично), сагиттальный, двусторонний ламбдовидный (частично)	2	3,3
Односторонний коронарный	2	2,2
Двусторонний коронарный и двусторонний ламбдовидный	2	2,2
Двусторонний коронарный, сагиттальный, один ламбдовидный	2	2,2
Односторонний коронарный, сагиттальный и двусторонний ламбдовидный	2	1,1
Односторонний ламбдовидный	1	1,1
Сагиттальный и метопический	1	1,1
Односторонний коронарный и сагиттальный	1	1,1
Односторонний ламбдовидный и сагиттальный	1	1,1
Односторонний коронарный и двусторонний ламбдовидный	1	1,1
Всего	89	100%

### 2.3 Методы исследования при диагностике краниосиностозов

Заподозрить наличие краниосиностоза у пациента позволяет объективный осмотр. Характерная деформация свода черепа и лицевого скелета, не определяющиеся пальпаторно швы или костные гребни на их месте, являются показанием для проведения обследования с использованием методов нейровизуализации.

### **Лучевая диагностика**

С середины 20-го века методом выбора при диагностике краниосиностоза являлась краниография. Наличие патологического процесса устанавливалось по снижению интенсивности тени шва на снимке, наличию костных мостиков, перисутуральному склерозу костной ткани. На наличие внутричерепной гипертензии косвенно указывал рисунок пальцевых вдавлений [9]. Однако, в связи с низкой чувствительностью, множеством вариантов интерпретации метод не рекомендуется для первичной диагностики краниосиностоза.

«Золотым стандартом» диагностики краниосиностоза является мультиспиральная компьютерная томография головного мозга и костей черепа с 3D реконструкцией. Наличие качественного исследования, выполненного на томографе с конфигурацией в диапазоне от 16 до 40 срезов, с шагом исследования не более 3 миллиметров позволяет объективно оценить состояние швов черепа, их полную, либо частичную облитерацию, провести морфометрические и волюмометрические исследования [4]. По результатам компьютерной томографии можно оценить соотношение интра- и экстракраниальных структур, характеристики полостей орбит, верхних дыхательных путей и множество других параметров. Преимуществами метода являются достаточно высокая чувствительность, скорость проведения исследования и интерпретации данных, относительно невысокая стоимость и доступность. Недостатком является существенная лучевая нагрузка, относительно невысокая чувствительность при оценке интракраниальных структур, состояния мозгового вещества.

Компьютерная томография (КТ) выполнялась всем пациентам, включенным в исследование, с использованием сканеров SOMATOM Perspective 64 – Siemens (Германия), Access CT 16 – Philips (Голландия), Aquilion 64 – Toshiba (Япония), перед установкой (n=89) и перед удалением (n=89) дистракционных аппаратов. Медиана возраста пациента на момент проведения КТ при дооперационном обследовании составила 9 месяцев.

При подозрении на наличие интракраниальной патологии проводилась магнитно-резонансная томография. Стандартом является МРТ с напряженностью

магнитного поля томографа от 1 до 3 Тл, выполненная в T1 и T2- взвешенных режимах, в трех стандартных проекциях срезов. МРТ позволяла оценить состояние сред и тканей, содержащих в себе больший процент ионов водорода, «жидкостных» интракраниальных сред, таких как: головной мозг, кровеносная система, ликворосодержащие пространства. Использование контрастного усиления, дополнительных режимов (FLAIR, SWAN, FIESTA), артерио-, вено-, миелографии, позволяло детально оценить морфологические изменения. Преимуществами метода являются высокая чувствительность и относительная безопасность в сравнении с лучевыми методами диагностики. Недостатками – сравнительно большая продолжительность и стоимость исследования, необходимость дополнительного анестезиологического пособия для проведения исследования детям. Особенностью метода является низкая чувствительность по отношению к костной ткани, объективная оценка костных структур черепа при помощи МРТ не представляется возможной.

МРТ головного мозга перед операцией с использованием МР-сканеров Multiva 1.5T – Philips (Голландия), SIGNA Creator 1.5T – GE(США) проведена 62 пациентам (70%). Дополнительно, в режиме артериографии 42 (47%) пациентам и МР-венографии 26 (29%) пациентам.

### **Диагностический протокол при планировании distractionного лечения**

В плане подготовки к лечению пациентов с краниосиностозом методом distraction кости теменно-затылочной области, был разработан диагностический протокол, позволявший определить показания, либо противопоказания к операции, включавший:

- Сбор анамнеза, данные о течении беременности и родов, физические показатели и характеристики ребенка после рождения (масса и длина тела, оценка по шкале Апгар).
- Генетическое исследование с характеристикой, имеющейся синдромальной патологии, включавшее исследование кариотипа, молекулярно-генетическое



исследование на предмет мутаций в FGFR1,2,3, TWIST.

- Общие клинические данные при госпитализации в стационар: показатели физического развития (вес, рост).
- Неврологическое обследование с оценкой психомоторного развития пациентов.
- Офтальмологическое обследование до и после операции, в том числе с оценкой наличия признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне (застойных дисков зрительных нервов).
- Отоневрологическое обследование до и после операции, в особенности при имеющихся нарушениях функции дыхания.
- Кардиологическое обследование при наличии сопутствующих пороков развития, заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Проведение СКТ головного мозга и костей черепа, шейного отдела позвоночного столба и нижней челюсти (с захватом вертекса свода черепа проксимально и подбородочного выступа дистально), с толщиной среза не более 3 мм.
- МРТ головного мозга проводили при наличии интракраниальной патологии на СКТ, с использованием МР-томографа, мощностью не менее 1 Тл. МРТ проводилась для изучения вовлеченности в патологический процесс желудочковой системы головного мозга и путей циркуляции ликвора, структур задней черепной ямки.
- Прямую селективную ангиографию в сочетании с анестезиологическим пособием в условиях специализированной операционной, проводили в случаях, когда имеющаяся сосудистая патология на МРТ требовала уточнения.

К дополнительным методам диагностики для подготовки к операции и при оценке результатов дистракционного лечения относились:

- методы ультразвуковой диагностики: УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиография, доплерографическое

исследование кровеносных сосудов, ультразвуковое исследование суставов, УЗИ глазного яблока и т.д. Одним из нововведений, использованных нами при проведении исследования являлось УЗ-исследование костного регенерата, образующегося при выдвигении костей затылочной области.

- спирометрия и спирография при исследовании функции внешнего дыхания, включающие в себя измерение объёмных и скоростных показателей дыхания
- электроэнцефалография при наличии пароксизмальной симптоматики

Формализованный пошаговый алгоритм обследования и предоперационной подготовки ребенка с подозрением на краниосиностоз изображен на схеме (Приложение А). Алгоритм не может считаться прямым руководством к действию при подготовке пациента к операции, однако следование его ключевым узлам поможет избежать нежелательных интра- и постоперационных осложнений (выделены на схеме):

1. Тщательный сбор анамнеза, осмотр и пальпация позволяют заподозрить патологический процесс;
2. СКТ костей черепа и головного мозга позволяет подтвердить диагноз;
3. Данные МРТ в разных режимах исключают сопутствующую интракраниальную патологию, либо являются показанием для дообследования или дополнительного нейрохирургического лечения;
4. Осмотр специалистов смежных специальностей, при взаимодействии с нейрохирургом, планирующим хирургическую коррекцию краниосиностоза, играет решающую роль в проведении успешного лечения пациента.

Оценка клинической картины пациента проводилась в соответствии с описанным протоколом, с проведением дополнительных методов исследования, осмотром специалистов смежных специальностей в зависимости от характера жалоб, наличия сопутствующей патологии.

Клинические проявления заболевания условно разделены на 3 группы:

1. Проявления краниocereбральной диспропорции:
  - Симптоматика внутричерепной гипертензии;
  - Задержка психомоторного/речевого развития;
2. Деформация черепа и косметический дефект;
3. Офтальмологические нарушения (зрительные, глазодвигательные, дистопия глазных яблок);
4. Отоневрологические нарушения (нарушение дыхания через верхние дыхательные пути, нарушения слуха);
5. Ортопедические нарушения (синдактилия, различные аномалии развития длинных трубчатых костей, суставов, костей позвоночного столба);
6. Сопутствующая соматическая патология (кардиопатия, пульмонопатия, нефропатии).

## **2.4 Краниометрические исследования**

На основании результатов СКТ головного мозга и костей черепа, во всех 178 случаях проведена оценка динамики изменения внутричерепного объема методом компьютерной волюмометрии, перед и после distractionного лечения, а также оценка изменения морфологии свода черепа, выраженная через краниальный индекс с использованием программного обеспечения Materialise Mimics (Materialise NV, Leuven, Belgium), Materialise Magics (Materialise NV, Leuven, Belgium), Endex MeshLab 2016.

Дополнительно проведено исследование данных компьютерной томографии пациентов с синдромальными краниосиностозами (n=41), которым было проведено фронто-орбитальное выдвижение (n=30) и выдвижение краниофациального моноблока (n=11). Из них сформированы контрольные группы, использованные для сравнения прироста внутричерепного объема после проведенного лечения.

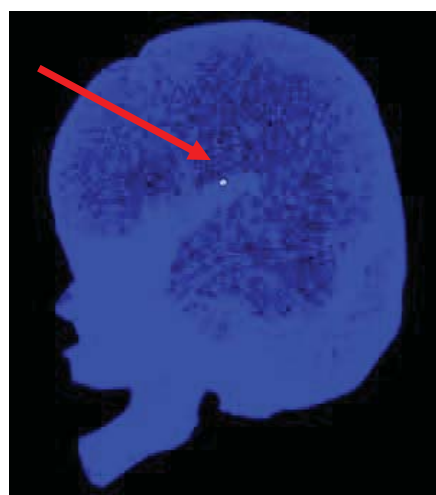
## 2.5 Алгоритм исследования внутричерепного объёма методом «растущей виртуальной сети»

Исследование внутричерепного объема до и после лечения производилось при помощи приложения Endex MeshLab 2016 с использованием методики «растущей виртуальной сети», позволяющей рассчитывать значения внутричерепного объема на виртуальной модели эндокрана. Метод использовался по следующему алгоритму:

1. Импортирование данных СКТ пациента в формате DICOM в приложение Endex MeshLab и создание виртуальной модели в формате «Object files» (OBJ-формат) (Рисунок 3А)
2. Приложение Endex MeshLab преобразовывало OBJ-модель в облако из точек (Рисунок 3Б)
3. Полученная модель помещалась в трехмерную систему координат, где координаты 0;0;0 – соответствовали виртуальной полигональной сфере с изменяемым размером, сфера размещалась в центре интракраниальной полости (Рисунок 3Б)



А



Б

Рисунок 3 – Трехмерная модель черепа, выполненная в формате OBJ, на основании данных СКТ пациента в формате DICOM (А) Преобразованная в точечное облако 3D-модель черепа с полигональной сферой в центре (указана стрелкой) (Б)

4. При помощи команд меню, диаметр сферы «вручную» изменялся до размера, соответствовавшего примерно половине объема внутричерепного пространства (Рисунок 4А)

5. Запускался процесс автоматической сегментации полигональной сферы в растущую виртуальную сеть. Растущая сеть заполняла внутричерепное пространство (Рисунок 4Б).

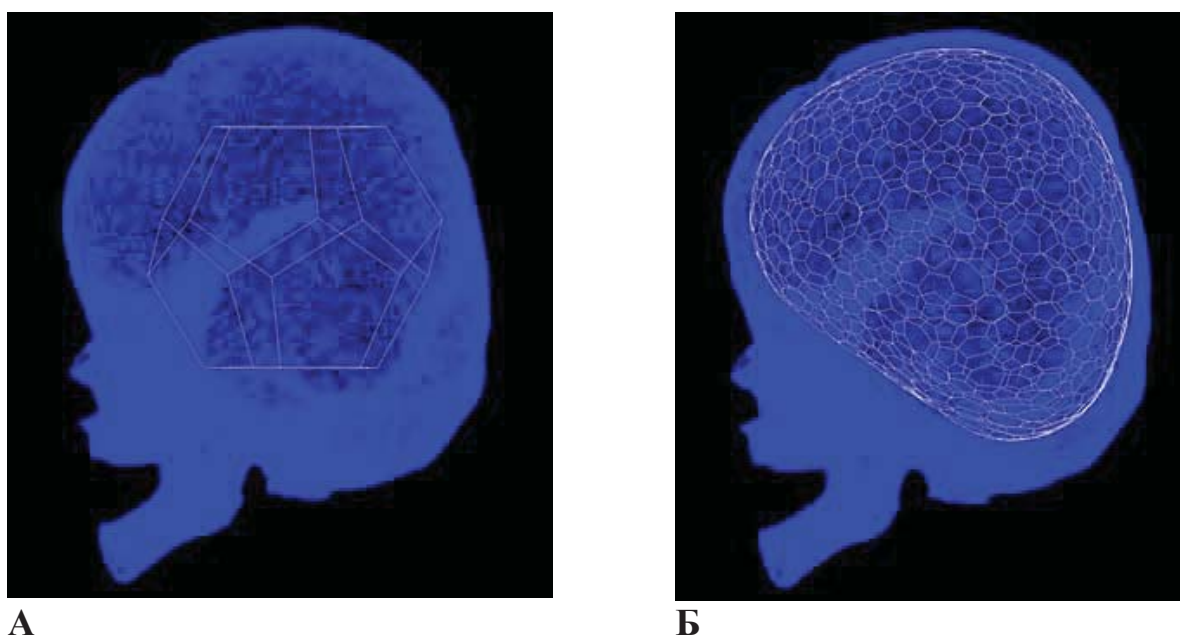
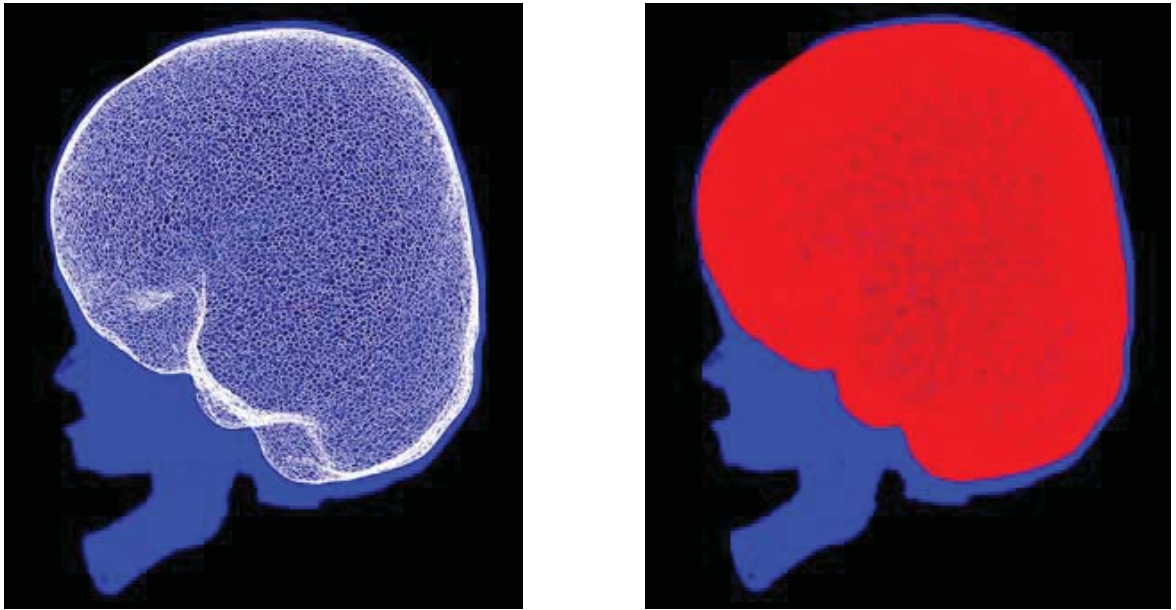


Рисунок 4 – Полигональная сфера, заполняющая приблизительно половину внутричерепного пространства (А). Трансформация полигональной сферы в растущую виртуальную сеть, заполняющую внутричерепное пространство (Б)

6. После завершения процесса, повторно запускался процесс автоматической сегментации, занимавший продолжительное время в связи со значительным увеличением количества полигонов. (Рисунок 5А).

7. После окончания дополнительной автоматической сегментации, растущая сеть полностью выполняла собой внутреннюю поверхность внутричерепного пространства, точно повторяя его контур. Полученная модель сохранялась в формате OBJ (Рисунок 5Б).



А

Б

Рисунок 5 – Завершение сегментации растущей виртуальной сети (А)  
 Виртуальная 3D-модель интракраниального пространства в формате OBJ (Б)

8. Модель импортировалась в MeshLab, приложение позволяло измерить её объем, в точности соответствующий внутричерепному объему пациента (Рисунок 6).

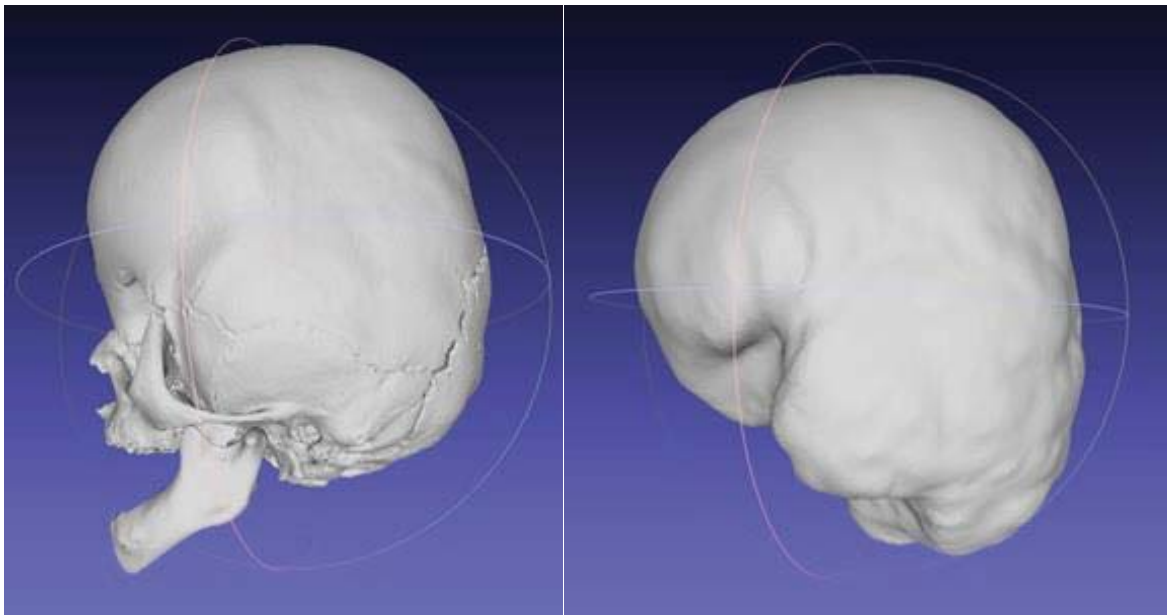


Рисунок 6 – Готовый результат процесса изготовления модели  
 внутричерепного пространства методом «растущей сети»

## **2.6 Алгоритм оценки изменения морфологии костей свода и основания черепа, лицевого скелета на виртуальной 3D модели в Materialise Magics**

Для оценки изменения морфологии костей свода и основания черепа, лицевого скелета в процессе лечения, проводились антропометрические измерения с использованием программного обеспечения Materialise (Materialise Magics (Materialise NV, Leuven, Belgium)). Изучены данные СКТ-исследования 33 (37%) пациентов с синдромом Апера, проведенных перед остеотомией костей теменно-затылочной области с установкой дистракционных аппаратов, и перед удалением дистракторов (n=66). Выбранная для анализа группа являлась наибольшей среди всех пациентов исследования. Выборка, объединенная одним синдромом, являлась относительно однородной, с минимальным разбросом исследуемых признаков, что позволило сделать однозначные выводы относительно результатов лечения.

Виртуальная трехмерная модель черепа пациента оценивалась по 3 стандартным срезам и 20 параметрам (Приложение Б)

В качестве контрольной группы использованы данные антропометрических исследований здоровых детей разных возрастов.

## **2.7 Оценка результатов дистракционного лечения (катамнестические данные)**

Катамнестические данные собраны у 78 (87,6%) пациентов. Данные неврологического осмотра формализованы и оценены при помощи шкалы CAT/CLAMS (The Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale) [10]. Методика, позволяла оценить формирование навыков решения наглядных (раздел CAT) и речевых (раздел CLAMS) задач, а также развитие моторики ребенка (шкала развития макромоторики). Использованная в исследовании адаптированная анкета-опросник с 28 пунктами позволила выявить и оценить когнитивный дефицит детей и задержку моторного развития. Чувствительность, специфичность и прогностическая значимость метода подтверждена несколькими клиническими исследованиями [45,65,101,119]. Развитие ребенка оценивалось по трем параметрам: моторное развитие, моторная

речь и понимание речи. Для каждого параметра вычислялся коэффициент (Q):

$$Q = \frac{Ad}{Aa} \times 100\%$$

Q – коэффициент развития

Ad – возраст развития

Aa – возраст фактический

Коэффициент развития ниже или равный 75 свидетельствовал о задержке развития ребенка. При оценке клинических результатов, сопоставляя полученные данные с вычисленным коэффициентом развития, в исследование выделены три оценочных критерия развития ребенка:

- Грубая задержка развития – 0-75 баллов
- Темповая задержка/негрубое отставание в развитии >75-90 баллов
- Нормальное развитие >90-100 баллов.

Ранжирование данных с позиции степени задержки развития позволили точнее оценить клиническую картину, сопоставить ее с течением основного заболевания, наличием сопутствующей патологии, прогнозировать результаты лечения и определить критерии его эффективности для различных групп пациентов.

Для обработки материала использовались программные средства MS Access 2010, MS Excel 2010 и пакет Statistica V.6.0.



## Глава 3 Диагностика и клиническая картина краниосиностозов у детей

### 3.1 Результаты нейровизуализационных исследований (СКТ, МРТ)

По данным СКТ, визуализирован синостоз одного ( $n=3$ ), или нескольких швов свода черепа ( $n=86$ ). Одношовный синостоз был представлен односторонним коронарным синостозом в 2 случаях, односторонним ламбдовидным в одном случае. У подавляющего большинства пациентов ( $n=46$ ; 51,6%) визуализирован двусторонний коронарный синостоз. Второе место по количеству пациентов принадлежало пансиностозам ( $n=16$ ; 17,97%). У 31,4% пациентов ( $n=27$ ) имелись различные сочетания синостозированных швов.

Сопоставлен возраст пациента с количеством вовлеченных в патологический процесс швов. Для этого массив пациентов, вошедших в исследование, ( $n=89$ ) разделен на 6 подгрупп по количеству вовлеченных в синостоз швов свода черепа (от 1 шва до пансиностоза). Для каждой подгруппы рассчитан средний возраст со стандартными отклонениями и медиана возраста (в месяцах). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Соотношение количества вовлеченных швов и возраста пациента

Количество вовлеченных в синостоз швов	Количество пациентов	Средний возраст (мес) $\pm$ стандартное отклонение	Медиана возраста (мес)
1	3	18.3 $\pm$ 4,9	16
2	51	14.07 $\pm$ 11,4	9
3	11	13.27 $\pm$ 9,6	9
4	6	17.5 $\pm$ 9,9	18,5
5	2	33 $\pm$ 11,3	33
Пансиностоз	16	33.43 $\pm$ 25,04	28

Выборка из наибольшего количества пациентов (n=51) соответствует синостозу двух швов. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению количества вовлеченных в патологический процесс швов с увеличением возраста пациентов. Средний возраст детей, имевших синостоз 5 швов и пансиностоз, составил 33( $\pm$ 11,3) и 33,43( $\pm$ 25,04) месяцев соответственно. Выявлено, что у пациентов с возрастом возрастает количество синостозированных швов.

Для сопоставления возраста, количества вовлеченных в синостоз швов и нозологических форм заболевания, массив пациентов разделен на 7 групп, в соответствии с нозологической формой заболевания. Рассчитан средний возраст пациентов в каждой группе к моменту операции, выделены наиболее часто встречающиеся синостозы в процентном соотношении для каждой группы. Данные приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов по нозологическим формам, среднему возрасту и преобладающему синостозу

Синдром	Количество пациентов	Средний возраст к моменту операции (мес.)	Медиана возраста (мес.)	Преобладающий синостоз 1	%	Преобладающий синостоз 2	%	Преобладающий синостоз 3	%
Apert	33	14,6 $\pm$ 11,2	10	2К	87,8	П	6	2Л	6
Crouzone	11	30,09 $\pm$ 19,3	27	П	63,63	-	-	-	-
Pfeiffer	18	10,6 $\pm$ 6,2	8,5	2К	38,8	П	33,3	-	-
Saethre-Chotzen	8	27,37 $\pm$ 19,91	23	2К	62,5	-	-	-	-
Неуточненный	12	21,83 $\pm$ 25,6	10,5	2Л	16,6	2Л+С	16,6	2К+С+Л	16,6
КФНД	4	19,75 $\pm$ 10,9	15,5	2К	50	1К	50	-	-
Несиндромальные	3	19 $\pm$ 11,3	24	-	-	-	-	-	-

2К – двусторонний коронарный; П – пансиностоз; 2Л – двусторонний ламбдовидный; 2Л+С – двусторонний ламбдовидный + сагиттальный; 2К + С + Л – двусторонний коронарный + сагиттальный+ламбдовидный; 1К – односторонний коронарный (-) – нет преобладания синостоза

Преобладающим видом синостоза у пациентов с синдромом Крузона был пансиностоз, эти пациенты были оперированы на 33 месяце жизни. У пациентов с синдромом Апера преобладал бикоронарный синостоз, операции большинству были выполнены на 10 месяце жизни. Третья группа пациентов с синдромом Пфайффера имела приблизительно равное в процентном соотношении распределение по количеству вовлеченных швов (бикоронарный синостоз 38,8%, пансиностоз 33,3%), оперированы пациенты были раньше других – в среднем на 8,5 месяце жизни.

Таким образом, можно предположить, что увеличение количества синостозированных швов с возрастом имеет связь с естественным течением заболевания, являющегося следствием синдромальной патологии. Прослеживаемая связь между синдромом пациента и количеством оссифицированных швов также может быть обусловлена скоростью развития патологического процесса при конкретном синдроме. У пациентов с синдромом Крузона, оперированных позже остальных, преобладал пансиностоз. Следует отметить, что возраст двоих пациентов с синдромом Апера, с подтвержденным КТ пансиностозом (n=2), был 39 и 51 месяц, при среднем возрасте выборки пациентов с данной нозологией –  $14,6 \pm 11,2$ . Средний возраст пациентов с пансиностозом всей серии составил  $33,43 \pm 25,04$  месяцев, что подтверждает утверждение о постепенной прогрессии заболевания. Описанные результаты не противоречат литературным данным [15,26,98].

**Клиническое наблюдение №38** Пациентка Г, 5 лет. Синдромальная форма краниостеноза. Синдром Крузона. Остеотомия костей теменно-затылочной области, установка дистракционных аппаратов (Рисунок 7).

Ребенок от 3 беременности, родилась в срок, вес 2860, длина 51 см. С рождения - краниофациальная деформация (синдром Крузона). Показатели психомоторного развития на первом году жизни, со слов матери, по возрасту, самостоятельно ходит с 1 года. Психоречевое развитие до 1.5 лет также без отклонений от нормы. К 1.5 годам произносила отдельные слова, выполняла простые команды.

В возрасте 5 лет была госпитализирована во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.

Бурденко» Минздрава России с жалобами на периодические головные боли и рвоты, грубую задержку психоречевого развития: словарный запас минимален, невнятно произносит отдельные слова, фразовой речи нет, команды, с жестовым дополнением выполняет редко, по просьбе матери. По собственному желанию обращается к окружающим с просьбами, общение жестами.

В клинической картине при поступлении умеренно выраженный экзофтальм, полуптоз, выраженнее справа, расходящееся косоглазие за счет OD. Двигательного дефекта в конечностях нет. Ходит самостоятельно. Деформация лицевого скелета. Нарушение дыхания через нос, редкий храп во время ночного сна. При СКТ головного мозга пансинотоз с картиной выраженных пальцевых вдавлений внутренней поверхности свода черепа (Рисунок 7А).

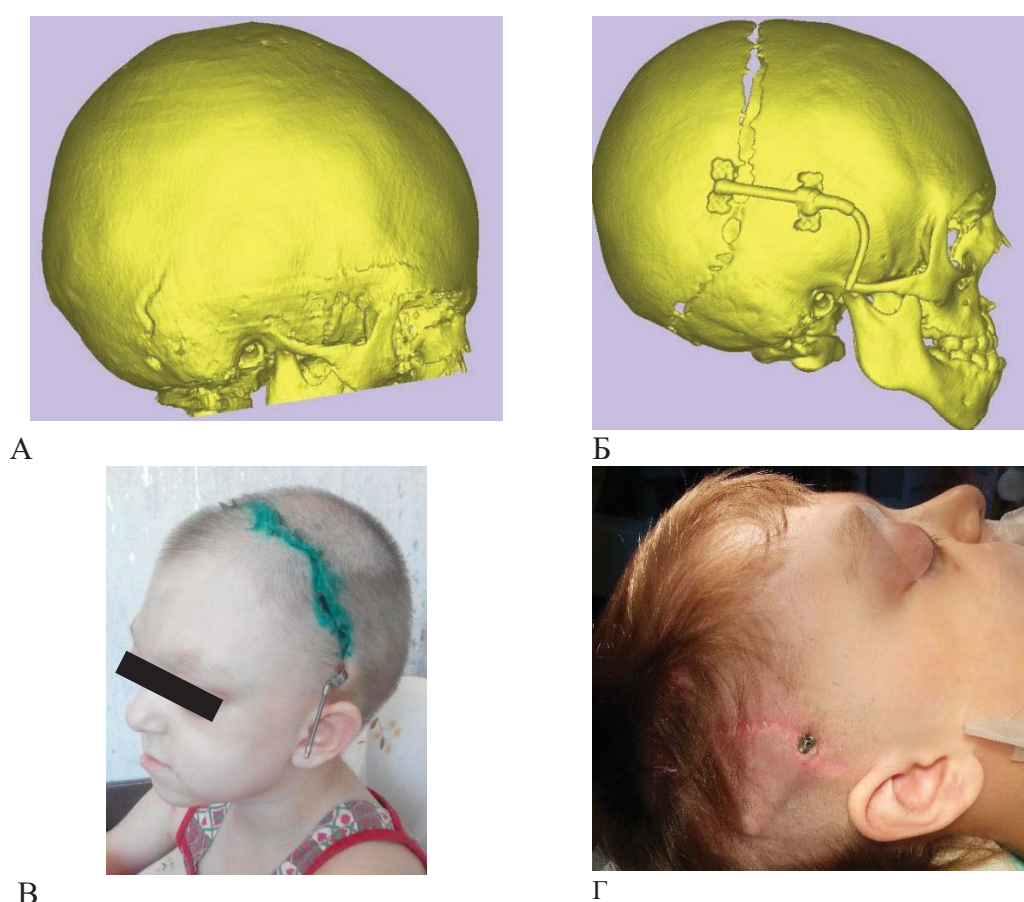


Рисунок 7 – Пациентка Г, 5 лет, ДЗ: синдромальная форма краниостеноза, синдром Крузона. Остеотомия костей теменно-затылочной области, установка дистракционных аппаратов. 3D реконструкция данных КТ перед дистракцией(А); после завершения дистракции (Б); фото пациентки в течение дистракции (В); фото перед удалением дистракторов (Г).

Осмотр нейроофтальмолога (29.01.16): нельзя полностью исключить застойный диск зрительного нерва.

10.03.2016 проведена операция «Остеотомия костей теменно-затылочной области,

установка дистракционных аппаратов». Длина дистракции составила 30 мм (Рисунок 7Б). Проведена дистракция по протоколу симметричной дистракции (Рисунок 7В). Дистракторы удалены 24.08.2016 (Рисунок 7Г).

После проведения дистракции родители отмечают улучшение состояния ребенка: купировались головные боли, стала активнее, улучшилось дыхание через нос, лучше усваивает обучающий материал: начала интересоваться игрушками и дифференцировать их, рисует красками, собирает игрушки из конструктора, выучила 10 букв алфавита. Осмотр нейроофтальмолога (23.08.16) признаков застойных дисков зрительных нервов нет.

МРТ проводилась для оценки состояния вещества головного мозга, интра- и экстракраниальных кровеносных сосудов, ликворосодержащих полостей и пространств, оценки взаимоотношения структур задней черепной ямки. В случаях, когда МРТ перед операцией проведена не была, оценка состояния интракраниальных структур производилась по данным СКТ с шагом не более 3 мм. Наибольшую диагностическую ценность представляли данные МР-артерио и венографии. Выявленные варианты интракраниальной патологии представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сопутствующая интракраниальная патология.

	Аномалия Киари I	Гидроцефалия	Агенезия мозолистого тела	Расширение полости прозрачной перегородки	Сосудистые аномалии
МРТ	19	15	4	11	22
КТ	4	5		8	1
Всего исследований	23	20	4	19	23
% от всей серии пациентов	25,84	22,47	4,49	21,34	25,84

Данные по соотношению структуры интракраниальной патологии и синдрома пациента приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациентов по структуре интракраниальной патологии

Синдром	Аномалия Киари I	%	Гидроцефалия	%	Агенезия мозолистого тела	%	Расширение полости прозрачной перегородки	%	Гипоплазия синусов ТМО	%
Apert (N=33)	0	0	3	15	4	100	13	68,42	5	21,73
Crouzone (N=11)	7	30,43	5	25	0	0	0	0	6	26,08
Pfeiffer (N=18)	9	39,13	8	40	0	0	2	10,52	4	17,39
Saethre-Chotzen (N=8)	2	8,69	1	5	0	0	2	10,52	2	8,69
Неуточненный (N=12)	4	17,39	2	10	0	0	0	0	6	26,08
КФНД (N=4)	0	0	0	0	0	0	2	10,52	0	0
Несиндромальные (N=3)	1	4,3	1	5	0	0	0	0	0	0
Всего (N=89)	23		20		4		19		23	
% - процент от всех случаев выявленной патологии										

Обнаружено, что наиболее частой интракраниальной патологией у детей с краниосиностозами являлась аномалия Киари I (n=23). Различные варианты гипоплазии венозных синусов головного мозга выявлены также в 23 случаях. Статистически достоверной корреляционной связи между наличием у пациента аномалии Киари I и гипоплазией венозных синусов не установлено (p=1,01). Оба патологических процесса одновременно выявлены у 7 пациентов, причем у 3 из них имелся синдром Крузона.

Подавляющее большинство случаев аномалий развития прозрачной перегородки и мозолистого тела (68,4%) выявлено у пациентов с синдромом Апера, что может являться одной из причин задержки темпов психо-речевого развития у этой группы пациентов.

Лидирующее место по частоте встречаемости случаев гидроцефалии (40%) и мальформации Киари I (39,13%) занимали пациенты с синдромом Пфайффера. У 6 из 9 пациентов, перенесших вентрикулоперитонеальное шунтирование, имелся

указанный синдром. Все случаи выборки принадлежат II типу заболевания, причем манифестирование гидроцефалии происходило в первом полугодии жизни.

В структуре сосудистой интракраниальной патологии преобладали аномалии развития венозной системы головного мозга – гипоплазия венозных синусов (n=23). Патологии со стороны артериального русла выявлено не было. Структура патологии венозной системы головного мозга представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Структура выявленных особенностей строения венозных синусов головного мозга (n=23)

Гипоплазированный сосуд	Количество пациентов	%
Левый поперечный синус	10	43,4
Правый поперечный синус	11	47,8
Поперечные синусы	1	4,3
Верхний сагиттальный синус	1	4,3

Проведен анализ частоты встречаемости интракраниальной патологии при разных вариантах краниосиностозов. Для этого, использовано 7 выборок, соответствующих нозологическим формам. Рассматривая преобладание той или иной патологии при различных синдромах, путем сравнения и статистического анализа выборок пациентов 7 описанных групп, статистически значимой корреляции выявлено не было ( $r=0,12$ ). Однако, проводя диагностические мероприятия, дифференциальную диагностику симптомов и лечебные мероприятия у пациентов с синдромальными краниостенозами, следует учитывать высокую вероятность наличия мальформации Киари I у пациентов с синдромом Крузона и Пфайффера, риск развития прогрессирующей гидроцефалии у пациентов с синдромом Пфайффера II, развитие доброкачественной внутричерепной гипертензии за счет облитерации стеноза яремных отверстий у пациентов с синдромом Крузона и пороки развития срединных структур головного мозга при синдроме Апера. Данные приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Соотношение нозологических форм и случаев выявленной интракраниальной патологии

Синдром	Пациентов (всего)	Количество пациентов с интракраниальной патологией	%
Apert	33	20	60,6
Crouzone	11	10	90,9
Pfeiffer	18	14	77,7
Saethre-Chotzen	8	6	75,0
Неуточненный	12	7	58,3
КФНД	4	2	50,0
Несиндромальные	3	1	33,3
Всего	89	60	67,4

**Клиническое наблюдение №24** Пациент В, 11 мес., ДЗ: синдромальная форма краниостеноза. Синдром Крузона. Остеотомия костей теменно-затылочной области, установка дистракционных аппаратов.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. Срочных физиологических родов на 39 неделе. Вес при рождении 3230г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Выписан на 5 сутки. Раннее психомоторное развитие со слов матери по возрасту

В клинической картине при госпитализации преобладает: сложная деформация черепа, с выбуханием в лобно-теменной области по средней линии, признаки гипоплазии костей средней зоны лица. Негрубо выраженный экзофтальм, нарушение дыхания через нос.

При СКТ головного мозга визуализирован синостоз сагиттального и коронарного шва с двух сторон

При МРТ головного мозга авизуализирована мальформация Киари I (Рисунок 8А)

Осмотр нейроофтальмолога: Офтальмоскопическая картина и данные УЗИ (расширение подболобочечных пространств зрительных нервов) в большей степени соответствуют застойным дискам зрительных нервов.

29.04.2016 ребенку проведена операция «Остеотомия костей теменно-затылочной области, декомпрессия краниовертебрального перезода, установка дистракционных аппаратов.». Проведена дистракция по протоколу симметричной дистракции. Длина дистракции составила 30 мм. Дистракторы удалены 01.09.2016.

После проведения дистракции родители отмечают улучшение состояния ребенка: После проведения дистракционного лечения родители отмечают положительные изменения в



состоянии ребенка: улучшилось дыхание через нос, купировался ночной храп, начал уверенно ходить, произносит слова (знает до 10 простых слов), лучше ориентируется в окружающем пространстве. При МРТ в динамике – регресс мальформации Киари I, за счет увеличения объема ЗЧЯ (Рисунок 8Б).

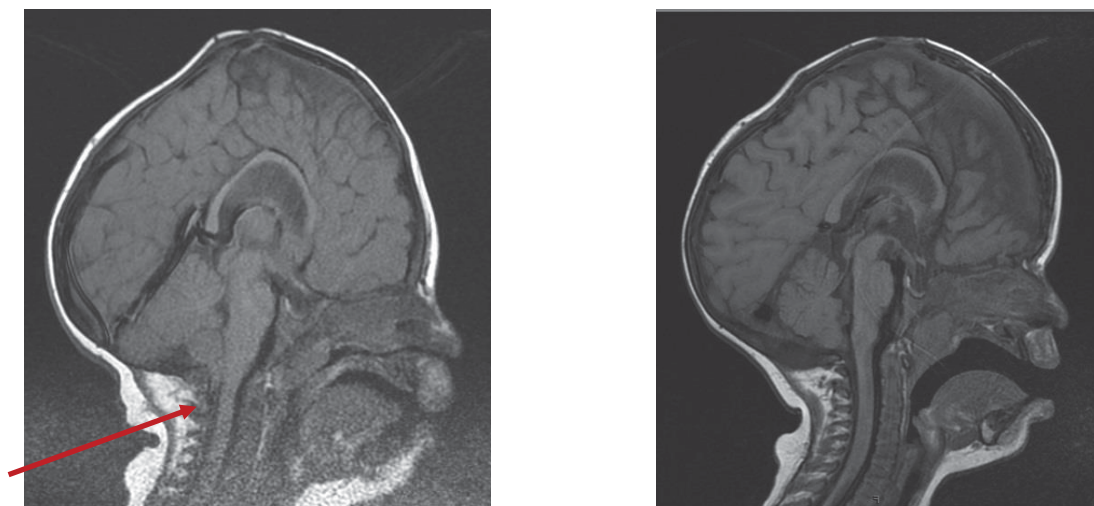


Рисунок 8 – Пациент В, 11 мес. Синдромальная форма краниостеноза. Синдром Крузона Остеотомия костей теменно-затылочной области, декомпрессия краниовертебрального перехода. МРТ перед установкой дистракторов, стрелкой выделена дистопия миндалин мозжечка (А) МРТ через 1 год после дистракционного лечения (Б)

### 3.2 Оценка достоверности метода виртуальной волюмометрии

Для определения достоверности использования методики виртуальной волюмометрии (ВМ) при помощи программы Endex, совместно с Музеем антропологии им. Д.Н. Анучина МГУ (при содействии старшего научного сотрудника, к.б.н. Евтеева А.А.) было запланировано и проведено исследование, направленное на оценку достоверности метода виртуальной волюмометрии. Для этого из хранилища НИИ и музея антропологии МГУ случайным образом отобраны черепа человека, которые соответствовали следующим условиям:

1. Препарат не имел повреждений, отсутствовали существенные посмертные дефекты свода и основания черепа
2. Препарат черепа был ранее исследован при помощи спирального КТ с

высоким разрешением, данные были доступны на электронном носителе в DICOM формате.

Указанным условиям соответствовал 29 препарат, представленный черепами взрослых людей, имевшими большой размах вариаций формы и размеров, а в 2-х наблюдениях исследование проведено на 2-х пластиковых 3D моделях черепа детей.

Выполнена виртуальная волюмометрия в 31 наблюдении при помощи, описанной выше методики. На этих же препаратах осуществлена традиционная волюмометрия с использованием сыпучего однородного материала-наполнителя. В нашем исследовании была использована пшенная крупа. Перед заполнением препарата проводилась obturация естественных отверстий (глазничные щели, затылочное отверстие, роднички и другие) при помощи кусочков воска (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Подготовка препарата черепа человека к традиционной волюмометрии: естественные отверстия obturированы кусочками воска

В дальнейшем проводилось заполнение интракраниальной полости через большое затылочное отверстие. При этом препарат находился в перевернутом положении (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Методика выполнения традиционной волюмометрии при помощи сыпучего однородного материала-наполнителя.

В процессе заполнения полости черепа проводилось вычисление объема израсходованного материала. Полностью заполненным считался препарат, в котором уровень наполнителя сравнивался с краями большого затылочного отверстия. На этом этапе определялся объем израсходованного наполнителя, который принимали равным объему интракраниальной полости. После этого наполнитель полностью удалялся, удалялись obturatory. Результаты полученных данных представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение результатов виртуальной и традиционной волюмометрии

	Группа 1 (виртуальная ВМ) ИКО (мл)	Группа 2 (традиционная ВМ) ИКО (мл)	Разница ИКО (мл)	% различий
Среднее значение	1407,3	1402,6	28,04	2,02
Стандартное отклонение	93,52	77,65	19,44	1,47

Различие между традиционным измерением ИКО и виртуальным составило 2,02 %. Статистический анализ полученных данных не выявил достоверных отличий между двумя представленными методами ( $p=0,82$ ) (Рисунок 11).

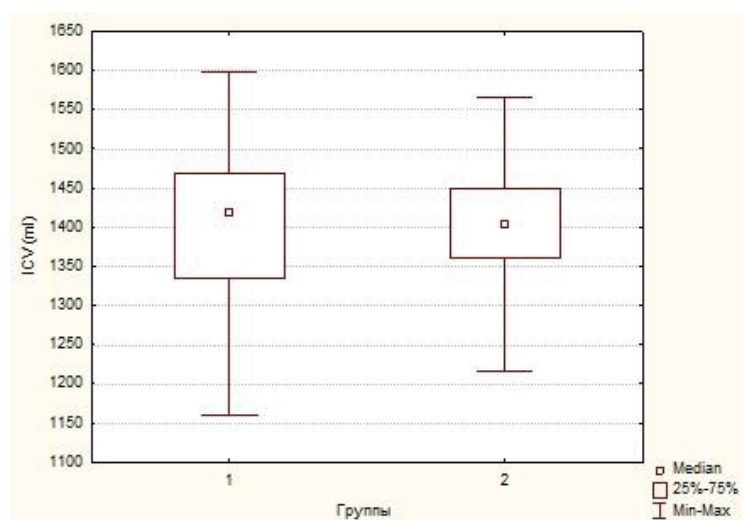


Рисунок 11 – Сравнение результатов волюмометрии 31 черепа в группе 1 (виртуальная волюмометрия) и группе 2 (традиционный метод) не выявил различий в полученных результатах ( $p=0,82$ ).

Проведено дополнительное исследование по вычислению ошибки обоих методов (виртуальной и традиционной волюмометрии). Для этого из первоначальной выборки 31 препарата было случайным образом выбрано 10 препаратов черепа человека, для которых осуществлено повторное измерение ИКО при помощи обоих методов. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Оценка ошибки метода измерения ИКО

	Группа 1	Группа 2
ИКО, 1-е измерение	1396,95 ± 57,59	1402 ± 55,83
ИКО, 2-е измерение	1404,264 ± 57,98	1393,5 ± 54,97
P	0,79	0,74
Ошибка (%)	0,93 ± 0,89	1,33 ± 0,76

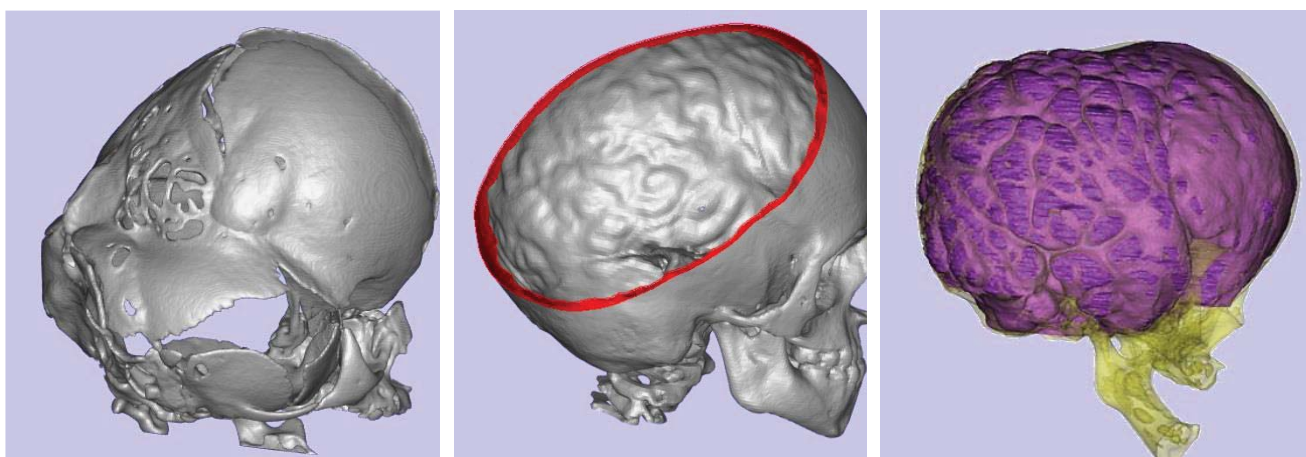
Таким образом, было установлено, что ошибка измерения ИКО методом виртуальной волюмометрии при использовании программного обеспечения Endex составила 0,93%, а традиционной волюмометрии – 1,33%. Эти данные подтверждают воспроизводимость результатов и достоверность обоих методов. Небольшое различие между методами (2,02%) позволяет с высокой

достоверностью использовать метод виртуальной волюмометрии в клинической практике для прижизненного измерения ИКО.

### 3.3 Клиническая картина

В структуре жалоб при поступлении в стационар преобладали: косметический дефект, деформация черепа и лицевого скелета ребенка (Приложение В). Указанные жалобы родителей (опекунов) являлись первопричиной обращения в лечебное учреждение и поводом для обследования ребенка. Степень деформации черепа варьировала в зависимости от количества и вида вовлеченных в патологический процесс черепных швов и была представлена разнообразным спектром патологических форм: от грубой деформации лицевого и мозгового отделов черепа, характерной для синдрома Пфайффера II типа, до негрубой гипоплазии затылочной области и средней зоны лица, характерной для медленно развивающегося пансиностоза при синдроме Крузона. В большинстве случаев – у 46 пациентов, деформация черепа была представлена брахицефалией с гипоплазией затылочной области и супраорбитального края, выбуханием лобной области, уменьшением продольных и преобладанием поперечных размеров черепа (51,6%).

Явления краниocereбральной диспропорции, выраженные в той или иной степени, выявлялись во всех наблюдения исследования (Рисунок 12). Классическая картина прогрессирующей внутричерепной гипертензии, без рентгенологических признаков гидроцефалии, отмечена в 5 наблюдениях (5,6%) (синдром Крузона – 4 пациента, синдром Пфайффера II – 1 пациент). Средний возраст пациентов составил 45,2 месяца ( $\pm 17,8$ ). При СКТ у всех визуализирован пансиностоз, интракраниальная патология представлена гипоплазией венозных синусов у 3 детей. При госпитализации в структуре жалоб преобладали периодические головные боли и рвоты, прогрессирующее снижение остроты зрения, низкий уровень физической активности.



А

Б

В

Рисунок 12 – Проявления краниocereбральной диспропорции у пациентов с краниосиностозами. Лизис костной ткани, развитие картины «дырчатого» черепа у пациента с синдромом Пфайффера II (А). Выраженные пальцевые вдавления на внутренней поверхности свода черепа у пациентки с синдромом Крузона (Б).

Реконструкция интракраниального пространства выраженные изменения с формированием «дырчатого черепа», у пациентки с неуточненным синдромом (В).

Отдельно выделена группа пациентов с внутричерепной гипертензией, обусловленной прогрессирующей гидроцефалией. Для купирования симптомов в 9 случаях (10,1%) потребовалось вентрикулоперитональное шунтирование. Средний возраст пациентов, перенесших ВПШ перед дистракционным лечением, составил 16,5 месяцев ( $\pm 11,5$ ). Нозологические формы представлены синдромом Пфайффера II типа у 5 пациентов, Крузона – у 3 пациентов и неуточненным синдромом – у 1.

Наиболее частым следствием краниocereбральной диспропорции у большинства пациентов являлась задержка темпов психомоторного развития различной степени тяжести. Подробнее указанные проявления будут рассмотрены далее.

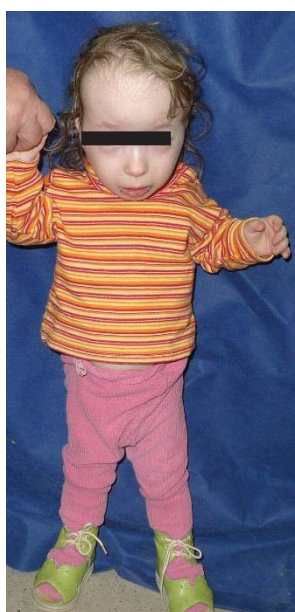
Ортопедическая патология сопутствовала основному заболеванию у 51 пациента с синдромом Апера и Пфайффера (57,3%) и соответствовала клиническим проявлениям, патогномичным для указанных синдромов (Рисунок 13).



А



Б



В



Г

Рисунок 13 – Ортопедические нарушения у пациентов с синдромальными краниосиностозами. Фенотип пациента с синдромом Апера, полная синдактилия кистей (А). Внешний вид кистей после хирургической коррекции синдактилии (Б). Фенотип пациентки с неуточненным синдромом, скелетной дисплазией (В). Рентгенограммы этой же пациентки, выявлен аномальный рост длинных трубчатых костей (Г).

У 33 пациентов с синдромом Апера (37%) отмечалась полная синдактилия кистей и стоп (у 2 пациентов в патологический процесс не были вовлечены первые пальцы кистей). У 18 пациентов с синдромом Pfeiffer (20,2%), отмечалось характерное утолщение первых пальцев кистей и стоп, частичная синдактилия

пальцев стоп. Кроме того, у 4 пациентов (4,4%) отмечены клинически значимые формы патологии суставов и костей скелета: врожденный вывих бедренной кости у пациентки с синдромом кранио-фронтально-назальной дисплазии, артрогрипоз и контрактура коленных суставов у пациента с синдромом Пфайффера II, дисплазия тазобедренных суставов у пациентки с синдромом Апера, скелетная дисплазия с замедлением роста длинных трубчатых костей у пациентки с неуточненным синдромом (подозрение на синдром Antley-Bixler) (Рисунок 13 В,Г).

### **3.4 Неврологический статус**

Предоперационный осмотр невролога включал в себя оценку неврологического статуса пациента, а также темпов психомоторного и речевого развития ребенка. При оценке неврологического статуса у большинства пациентов не выявлено грубой очаговой неврологической симптоматики (у одного пациента с неуточненным синдромом, синостозом ламбдовидных швов, аномалией Киари I, выявлен нижний парапарез 4 балла). Особое внимание было уделено оценке темпов моторного, речевого и когнитивного развития. Жалобы на те или иные нарушения в указанной сфере имелись у 45 пациентов (50,5%).

#### **Результаты оценки неврологического статуса пациентов до хирургического лечения с использованием шкалы CAT/CLAMS**

С целью выяснения неврологических нарушений и проблем с психомоторным развитием пациентов до хирургического лечения, проведен анализ абсолютных значений, полученных при адаптации данных неврологического осмотра до коэффициента развития (Q) шкалы CAT/CLAMS (Таблица 12).

Половина пациентов не имела отставания в моторном развитии (52%), у 48% выявлена легкая (13,3%) и грубая (34,7%) задержка моторного развития. У 57,1% не выявлено нарушений когнитивных функций (функция понимания речи), однако отмечено преобладание пациентов с грубой задержкой речевого развития (51,4%).



Таблица 12 – Неврологический статус до лечения

	Моторное развитие	Моторная речь	Понимание речи
Без отставания	39 (52%)	17 (48,6 %)	20 (57,1%)
Легкая задержка	10 (13,3%)	0	0
Грубая задержка	26 (34,7%)	18 (51,4%)	15 (42,9%)
Всего	75 (100%)	35 (100%)	35 (100%)

Выполнено сопоставление трех основных изучаемых признаков (моторика, моторная речь, понимание речи) с возрастом пациентов к моменту операции (Рисунок 14, 15, 16). При этом не выявлено корреляционной зависимости между возрастом и степенью выраженности неврологических нарушений ( $r=0,04$ ).

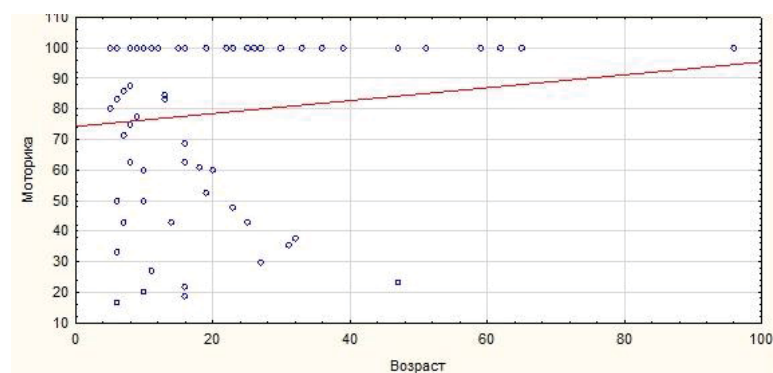


Рисунок 14 – Диаграмма распределения значений моторного развития (Q – коэффициент развития) в зависимости от возраста пациента (месяцы жизни).

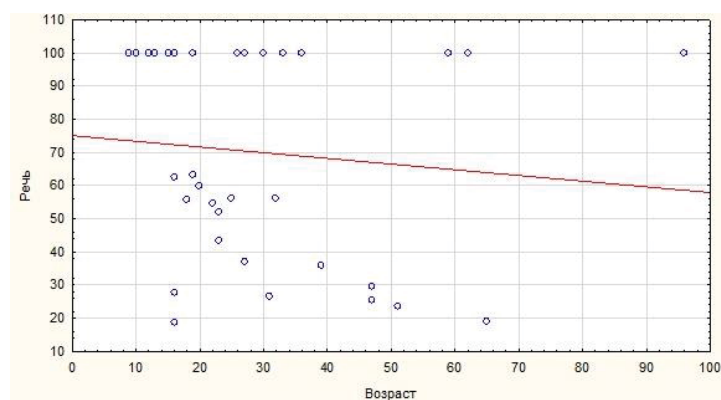


Рисунок 15 – Диаграмма распределения значений моторной речи (Q – коэффициент развития) в зависимости от возраста пациента (месяцы жизни).

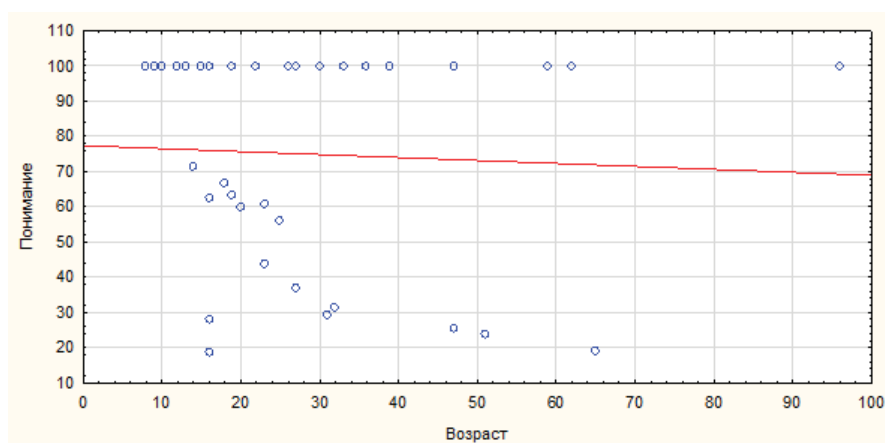


Рисунок 16 – Диаграмма распределения значений понимания речи (Q – коэффициент развития) в зависимости от возраста пациента (месяцы жизни).

Изучено также влияние трех изучаемых факторов друг на друга. Выявлена взаимосвязь между степенью моторного и речевого развития (Рисунок 17)

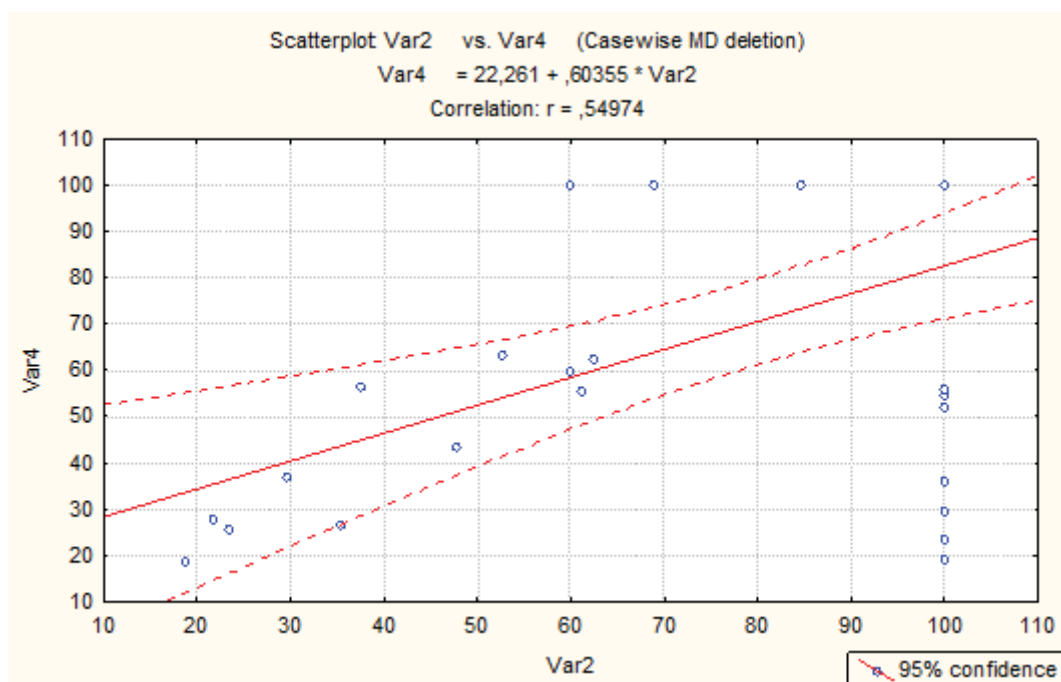


Рисунок 17 - Корреляция степени моторного и речевого развития ( $r=0,54$   
 $p<0,05$ )

Таким же образом обнаружена взаимосвязь между моторной речью и пониманием речи (Рисунок 18).

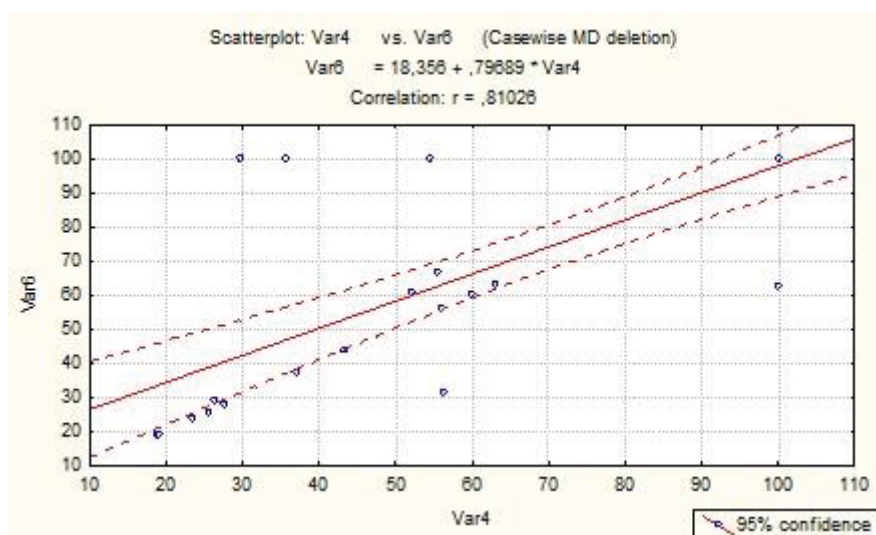


Рисунок 18 – Корреляция между степенью сенсорной и моторной речи  
 ( $r=0,81$   $p<0,05$ )

Учитывая умеренную достоверную прямую корреляцию ( $r=0,54$ ;  $r=0,81$ ), можно предположить, что при имеющейся задержке моторного развития, можно ожидать задержку речевого развития. Аналогично, при усилении выраженности задержки моторной речи, усиливается дефицит понимания речи ребенком. Однако, при трактовке клинической картины, следует учитывать указанную взаимосвязь, в совокупности с влиянием на развитие ребенка множества сопутствующих социальных факторов. Изучено влияние имеющегося синдрома на степень задержки психомоторного развития (Таблица 13).

Установлено, что наиболее выраженная задержка в моторном развитии наблюдалась у пациентов с синдромом Сэтрэ-Чойзена, кранио-фронтально-назальной дисплазией и в группе «несиндромальных» пациентов. В группе пациентов с синдромом Апера и Крузона количество наблюдений без задержки развития преобладало. Тем не менее, статистических различий выраженности неврологического дефицита между пациентами с синдромом Апера и Крузона, Апера и Пфайффера, Апера и Сэтрэ-Чойзена выявлено не было ( $p=1,2$ ).

Таблица 13 – Взаимоотношение между синдромом и степенью задержки психомоторного развития

Синдром (N)		Количество опрошенных пациентов		
		Моторное развитие	Речь	Понимание речи
Апер	Норма	16	6	8
	Грубая задержка	9	4	3
Крузон	Норма	8	2	4
	Грубая задержка	3	4	2
Пфайффер	Норма	5	5	4
	Грубая задержка	11	5	5
Сэтрэ-Чойзен	Норма	2	1	1
	Грубая задержка	6	2	2
Неуточненный	Норма	7	2	2
	Грубая задержка	4	1	1
КФНД	Норма	1	1	1
	Грубая задержка	2	-	-
Несиндромальные	Норма	-	-	-
	Грубая задержка	2	-	-

Статистическое сравнение групп с наибольшей степенью задержки развития с остальными было недостоверным, вероятно, из-за малого количества респондентов в выборках. Таким образом, на степень психомоторного развития ребенка перед дистракционным лечением ни возраст, ни нозологическая форма заболевания не оказывали статистически значимого влияния. Анализируемые признаки: моторное развитие, речь, понимание речи имели умеренную взаимосвязь между собой.

### 3.5 Нейроофтальмологический статус

Учитывая особенности течения патологического процесса, рассмотренного в исследовании, оценка нейроофтальмологического статуса пациентов являлась важным диагностическим этапом при подготовке пациента к дистракционному лечению. После нейроофтальмологического обследования, различные нарушения

со стороны органа зрения выявлены у 63 (70,78%) пациентов. Дистопия глазных яблок, представленная экзофтальмом, отмечена у 35 (39,3%) пациентов. Структура различных офтальмологических нарушений представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Структура нейроофтальмологической патологии у пациентов исследования

	Экзофтальм	Гипертелоризм	Глазодвигательные нарушения	Патология слезного аппарата	Помутнение роговицы
Количество случаев	35	7	11	2	4
% от общего количества (n=89)	39,32	7,8	12,35	2,24	4,49

Структура изменений, выявленных на глазном дне представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Изменения на глазном дне при офтальмоскопии

	Застойный диск зрительного нерва	Атрофия диска зрительного нерва	Псевдозастойные диски зрительных нервов
Количество пациентов	7	8	10
% от общего количества (n=89)	7,86	8,98	11,23

В 10 наблюдениях проводился дифференциальный диагноз между истинными застойными дисками зрительных нервов и псевдозастойными изменениями на глазном дне. Отмечалась проминенция дисков зрительных нервов, что не позволяло полностью исключить застойные диски зрительных нервов как признак ВЧГ. В то же время белесоватый оттенок дисков, не являющийся признаком атрофии зрительных нервов, реакция пациентов на игрушки, слежение за предметами, живая зрачковая реакция на свет, выраженная извитость сосудов, характеризовали изменения в пользу псевдозастойного диска зрительных нервов,

являющегося сопутствующим пороком развития дисков зрительных нервов и не свидетельствующий о внутричерепной гипертензии.

Нами было проведено сопоставление офтальмологических нарушений с нозологическими формами заболевания (Таблица 16).

Таблица 16 – Сопоставление офтальмологических нарушений с нозологическими формами заболевания

Синдром	Количество пациентов с офтальмопатологией	Экзофтальм	Гипертелоризм	Глазодвигательные нарушения	Патология слезного аппарата	Помутнение роговицы	Застойный диск зрительного нерва	Постзастойная атрофия зрительного нерва	Псевдозастойные диски зрительных нервов
Apert	21	11	2	3	1	1	2	2	4
% от общего n=33	63,6								
Crouzone	10	8	0	3	0	0	2	4	3
% от общего n=11	90,9								
Pfeiffer	15	11	0	3	1	3	2	1	4
% от общего n=18	83,33								
Saethre-Chotzen	6	4	0	1	0	0	0	0	1
% от общего n=8	75								
КФНД	4	0	4	0	0	0	0	0	0
% от общего n=4	100								
Неуточненные	7	1	1	0	0	0	1	1	1
% от общего n=12	58,33								
Несиндромальные	0	0	0	0	0	0	0	0	0
% от общего n=3	0								

У большинства пациентов с синдромальными краниостенозами отмечены различные сочетания офтальмологических нарушений, у пациентов с несиндромальными краниосинозозами нарушений не выявлено. В структуре

синдромальной патологии офтальмологические нарушения выявлены у преобладающего числа пациентов. Выявленные нарушения были различны в зависимости от имеющегося синдрома. У всех пациентов с кранио-фронтоназальной дисплазией имелся гипертелоризм при отсутствии каких-либо изменений на глазном дне.

У 63% пациентов с синдромом Апера, 83% пациентов с синдромом Пфайффера, 90% пациентов с синдромом Крузона наиболее часто встречался экзофтальм.

Признаки ВЧГ на глазном дне имелись у 9,5% пациентов с синдромом Апера, 13,3% пациентов с синдромом Пфайффера и у 20% пациентов с синдромом Крузона. Следует добавить, что пациенты с синдромом Крузона, оперированы в возрасте 30,09 ( $\pm 19,3$ ) месяцев, и преобладающей жалобой при обращении, помимо общемозговых симптомов и когнитивных нарушений, являлось прогрессирующее снижение зрения, что следует учитывать при обследовании и лечении пациентов с указанным синдромом.

Наиболее тяжелые с функциональной и эстетической точки зрения поражения зрительного аппарата наблюдались у пациентов с синдромом Пфайффера II типа. Вследствие малых размеров орбиты, обусловленных врожденным синостотическим процессом в швах основания черепа у пациентов с момента рождения имелся выраженный экзофтальм. Экзофтальм отмечался в 83% наблюдений, в 4 наблюдениях отмечалось периодическое вывихивание глазного яблока за пределы орбиты, в периоды повышения внутричерепного и внутриглазного давления (во время плача ребенка). В одном из наблюдений (№156) глазные яблоки с рождения находились за пределами орбит.

**Клиническое наблюдение №156** Пациент X, 11 мес. Синдромальная форма краниостеноза. Синдром Пфайффера II.

Ребёнок от третьей беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, урогенитальной инфекции. По УЗИ плода выявлена синдромальная патология. Роды в 39-40 недель, путём кесарева сечения. Вес при рождении 3140г, рост 51 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. С рождения – грубая задержка психомоторного развития.

В клинической картине при госпитализации: выраженная деформация черепа, череп в форме трилистника, выраженный экзофтальм (глазные яблоки за пределами орбит, веками не прикрыты), грубая задержка психомоторного развития, тяжелые дыхательные нарушения, как результат аномалии развития верхних дыхательных путей.

При СКТ, МРТ головного мозга и костей черепа – множественный синостоз, сложная деформация черепа, гидроцефалия, мальформация Киари I

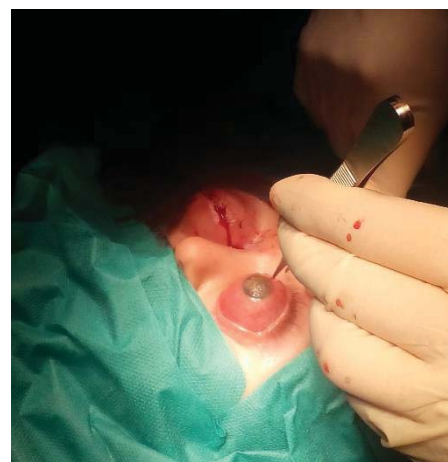
Осмотр нейроофтальмолога: двусторонний экзофтальм обусловлен анатомическими особенностями черепа - очень мелкие орбиты, что в свою очередь определяло состояние слизистой и роговицы. Оценить состояние зрительного анализатора не представляется возможным как из-за состояния роговицы (невозможно оценить наличие или отсутствие фотореакции и состояние диска зрительного нерва), так и общего состояния. По данным КТ имеются признаки фиброза стекловидного тела правого глаза, нельзя полностью исключить отслойку сетчатки. Состояние глазных яблок требует тотальной кровавой блефароррафии.

Протокол операции: Тотальная кровавая блефароррафия с обеих сторон. Эндотрахеальный наркоз. Обработка операционного поля. Срезаны маргинальные края век по всей длине верхнего и нижнего века. Наложен внутрикожный шов. На веке левого глаза наложен дополнительный узловый шов. Нить 4/0. Асептическая повязка на оба глаза. (Рисунок 19).

В дальнейшем проведено дистракционное лечение в соответствии с установленным протоколом.



А



Б

Рисунок 19 – Выраженный экзофтальм с вывихиванием глазных яблок за пределы орбиты у пациента с синдромом Пфайффера (А) проведение кровавой блефарографии (Б)



### 3.6 Отоневрологический статус

Синдромальная патология, вовлекающая в патологический процесс швы основания черепа, обуславливала развитие дыхательных нарушений и патологии слухового аппарата. Указанный симптомокомплекс являлся следствием грубой деформации воздухоносных и звукопроводящих путей, в связи с краниосиностомозом.

Осмотр отоневрологом, в зависимости от наличия жалоб, проведен 71 (79,7%) пациенту, у 18 (20,2%) выявлены нарушения функции дыхания через верхние дыхательные пути и сопутствующие воспалительные изменения, у 1 пациента выявлена грубая кондуктивная тугоухость. Синдром обструктивного апноэ во время сна выявлен у 13 (14,6%) пациентов. Выраженное затруднение дыхания через верхние дыхательные пути, обусловленное гипоплазией костей средней зоны лица потребовало проведения трахеостомии двоим пациентам с синдромом Пфайффера II типа. Одному из них, в связи с аномалией развития структур носо- и ротоглотки, дополнительно установлена гастростома.

Обобщенные данные проведенного исследования, выявленный спектр жалоб, симптомов и симптомокомплексов, сопровождающих течение основного заболевания представлен в таблице 17.

Представленный спектр патологических симптомов и необходимых диагностических процедур, в достаточно разнородной группе исследуемых пациентов позволял сделать однозначный вывод о необходимости мультицентрового подхода к диагностике и лечению краниосиностомоза у ребенка, необходимости участия в процессе лечения бригады специалистов различных профилей, координирующих действия с нейрохирургом.

Таблица 17 – Структура наиболее клинически значимых патологических проявлений заболевания пациентов исследования.

<b>Патологические проявления заболевания</b>	<b>Количество</b>	<b>% (n=89)</b>
<b>Деформация черепа</b>	<b>89</b>	<b>100</b>
<b>Нарушения психомоторного развития</b>	<b>45</b>	<b>50,56</b>
Задержка моторного развития	37	41,57
Задержка речевого развития	18	20,22
Нарушения понимания	16	17,97
<b>Прогрессирующая гипертензионная симптоматика</b>	<b>14</b>	<b>15,73</b>
Обусловлена гидроцефалией	9	10,11
Обусловлена пансиностомозом	5	5,61
<b>Ортопедические нарушения</b>	<b>55</b>	<b>61,79</b>
Синдактилия кистей и стоп	33	37,07
Деформация I пальца кисти/стопы	18	20,22
Патология костей и суставов	4	4,49
<b>Офтальмологические нарушения</b>	<b>63</b>	<b>70,78</b>
Экзофтальм	35	39,32
Глазодвигательные нарушения	11	12,35
Застойные диски зрительных нервов	7	7,86
<b>Отоневрологические нарушения</b>	<b>18</b>	<b>20,22</b>
Синдром обструктивного апноэ во время сна	13	14,6
Кондуктивная тугоухость	1	1,12
Патология ротоглотки	1	1,12

## Глава 4 Дистракционное лечение

### 4.1 Определение показаний и противопоказаний к дистракционному лечению

Определение показаний к хирургическому лечению производилось на основании данных объективного осмотра, анамнеза, данных лабораторных и инструментальных методов исследований.

Показаниями к дистракционному лечению стали:

1. Краниоцеребральная диспропорция при наличии краниосиностаза, подтвержденного данными спиральной компьютерной томографии (клинически проявляющегося брахицифалией с гипоплазией затылочных отделов черепа).

2. Косметический дефект вследствие деформации задних отделов свода черепа, первичной (вследствие несиндромальной затылочной плагиоцефалии, обусловленной синостазом ламбдовидного шва) или вторичной деформации, обусловленной проведенной ранее операцией.

Противопоказанием к хирургическому лечению являлась сопутствующая основному заболеванию соматическая патология, требующая проведения необходимых лечебных мероприятий со стороны смежных специалистов: пороки сердечно-сосудистой системы, проявлявшиеся сердечной недостаточностью и требовавшие хирургической коррекции, аномалии развития дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, требовавшие проведения трахеостомии, гастростомии. Причинами отсрочки, либо отказа от лечения являлись сопутствующие пороки развития: прогрессирующая гидроцефалия, требовавшая ликворшунтирующих операций. Отдельным пунктом следует указать аномалии развития венозной системы головного мозга, проявляющиеся затруднением венозного оттока через систему венозных синусов и внутренних яремных вен и развитием выраженной подкожной сети венозных выпускников в проекции затылочной области и краниовертебрального перехода, потенциально угрожающих развитием профузного кровотечения во время операции.

**Клиническое наблюдение №167 Пациентка А, 11 мес. Синдром Крузона.**

Ребенок от III беременности, протекавшей без особенностей. (I-сын, 20 лет - здоров, II-сын, 4 года - здоров). III самопроизвольные роды на 41 неделе. Вес при рождении 4500, длина тела 52 см. Выписана домой на 2 сутки. Показатели психомоторного развития соответствуют возрастной норме.

Деформация черепа имеется с рождения. С 2-х месяцев жизни выявлена прогрессирующая гидроцефалия. В 3 месяца проведено КТ-исследование, выявившее синостоз сагиттального и коронарного швов справа, с развитием картины «дырчатого черепа» (Рисунок 20А,Б)

При МРТ-Аг (11.05.17) внутренняя асимметричная гидроцефалия, аномалия развития венозной системы головного мозга (рисунок 20 В,Г)

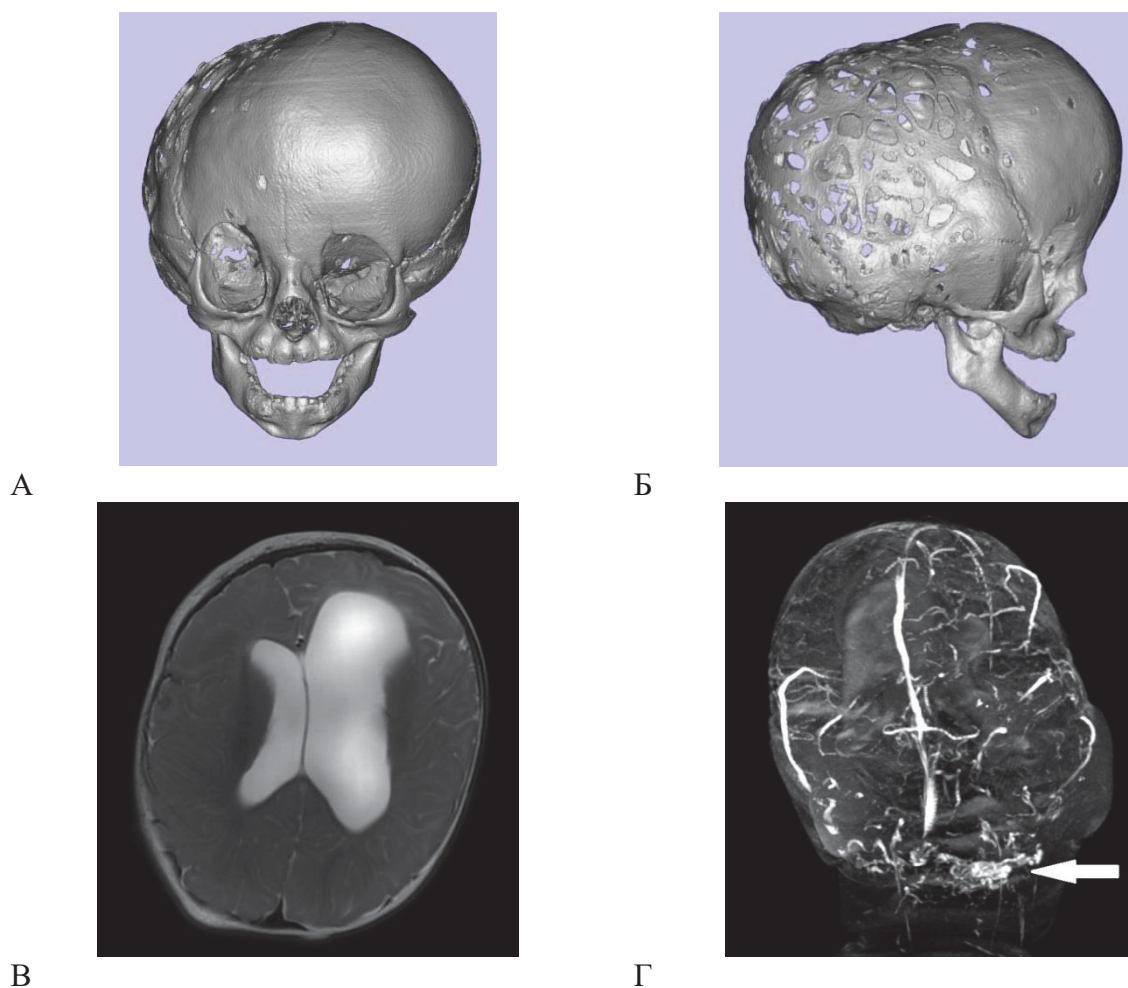


Рисунок 20 – Пациентка А., 11 мес., ДЗ: синдром Крузона, пансиноз. 3D реконструкция данных СКТ (А,Б). Асимметричная гидроцефалия (МРТ Ах Т2) (В), МР-венография 3DТОF (фронтальная проекция), стрелкой указана сеть патологических дренажных венозных выпускников (Г)

В клинической картине при поступлении: сложная деформация черепа, характерная для синдромального заболевания: деформация лобной области по типу правосторонней плагиоцефалии, умеренная гипоплазия костей средней зоны лица, затылочной области. Обращает на себя внимание картина "дырчатого черепа" теменно-затылочной области, с характерным "рисунком" кожных покровов, видимыми и пальпируемыми краями множества небольших костных дефектов. Темповая задержка моторного развития.

В связи с подозрением на аномалию развития венозной системы головного мозга ребенку проведена тотальная селективная церебральная ангиография.

Протокол: Под общим наркозом и м/а пунктирована левая бедренная артерия. В просвет артерии установлен интродюсер 4Ф. Последовательно катетеризированы и ангиографированы в прямой и боковой проекции левая ПА, левая и правая ОСА. Выявлен грубый порок развития венозной системы в виде отсутствия обеих поперечных и сигмовидных синусов с хорошо развитой компенсаторной сетью затылочных венозных выпускников и наружных вен, обеспечивающих отток из полости черепа.

Учитывая врожденный порок развития венозной системы в виде аплазии обоих поперечных и сигмовидных синусов, с выраженной компенсаторной сетью венозных выпускников, располагающихся в затылочной области и области краниовертебрального перехода, проведение реконструктивной операции ребенку с синдромальным краниостенозом, синдромом Крузона не представлялось возможным в виду крайне высокого риска развития интраоперационного профузного кровотечения, и риска феоормирования венозных инфарктов и отека головного мозга при хирургическом выключении коллатеральных путей оттока.

Наличие внутренней асимметричной гидроцефалии, в сочетании с синостозом сагиттального и правого коронарного швов с исходом в КТ-картину "дырчатого черепа", на фоне его сложной деформации, было показанием к проведению ликворосунтирующей операции и дальнейшему наблюдению

#### **4.2 Протокол дистракционного лечения, этапы лечения**

Лечение пациентов с краниосиностозами методом дистракции костей теменно-затылочной области проводилось по протоколу, включавшему 8 этапов:

1 этап – подробно описанный в Главе 3, заключался в планировании предстоящего хирургического лечения (Рисунок 21).

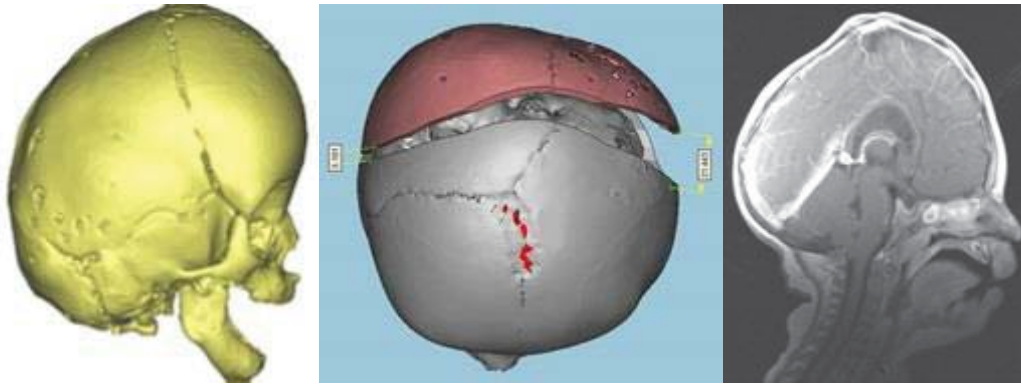


Рисунок 21 – Виртуальное планирование хирургического лечения, на основании данных КТ, МРТ –исследований.

2 этап – хирургическое пособие: остеотомия костей теменно-затылочной области, установка дистракционных аппаратов (Рисунок 22).

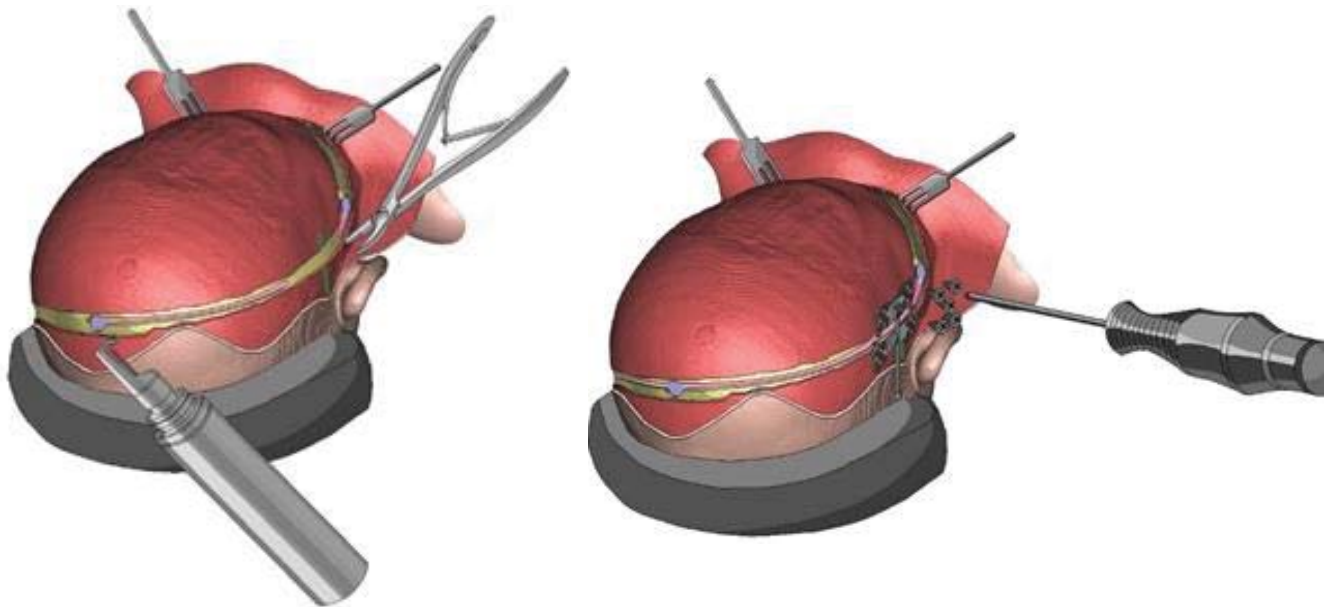


Рисунок 22 – Остеотомия костей теменно-затылочной области, установка дистракционных аппаратов

3 этап – латентный период от момента операции до начала дистракции (активации) дистракционных устройств. Перед началом дистракции проводилась контрольная краниография в боковой проекции (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Латентный период. Уход за ребенком в условиях стационара в раннем послеоперационном периоде, контрольная краниография

4 этап – активация distractionных устройств – собственно процесс выдвижения задних отделов черепа, в соответствии с индивидуально разработанным протоколом с заданной частотой и шагом distraction в сутки (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Период активации distractionных аппаратов

5 этап – окончание distraction, период ретенции/консолидации, необходимый для завершения процесса регенерации костной ткани в зазоре между разделенными костями. Для оценки положения distractionных устройств выполнялась краниография (Рисунок 25).

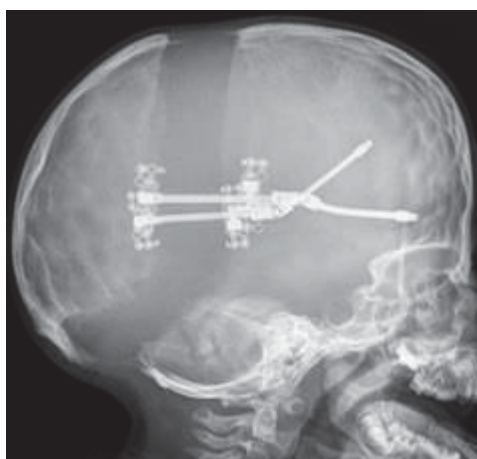


Рисунок 25 – краниография после завершения периода дистракции.

6 этап – окончание периода консолидации, компьютерная томография с оценкой полученных результатов, виртуальная волюмо- и морфометрия (Рисунок 26).

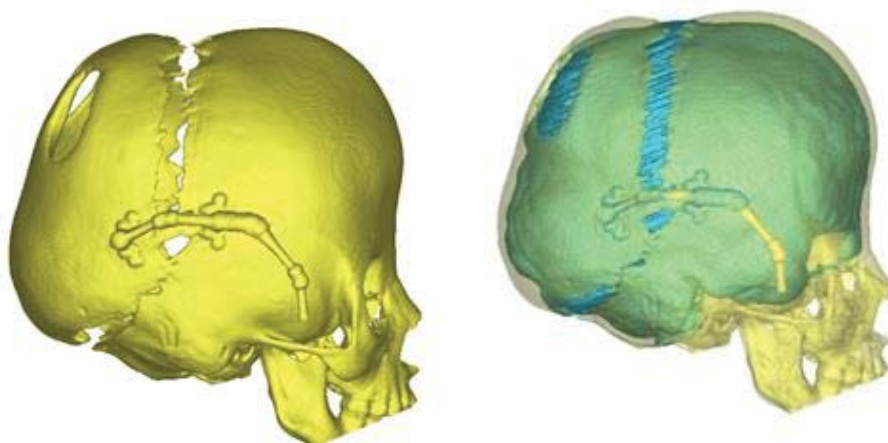


Рисунок 26 – Контрольная компьютерная томография. Оценка результатов лечения

7 этап – госпитализация, удаление дистракционных аппаратов (Рисунок 27).

8 этап - наблюдение после дистракционного лечения, решение вопроса о необходимости дополнительных хирургических мероприятий (Рисунок 28)



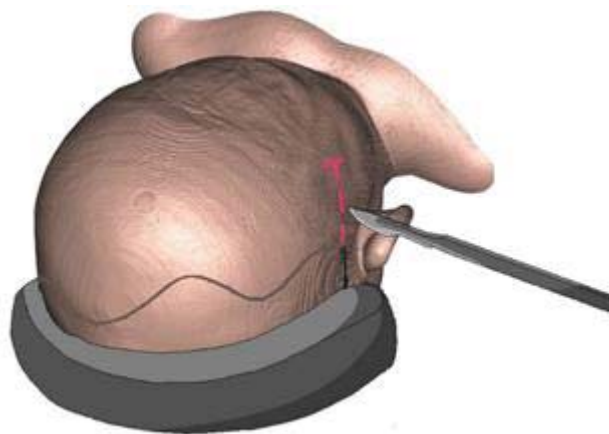


Рисунок 27 – Удаление дистракционных аппаратов



Рисунок 28 – Фото пациентки 12 мес , ДЗ: синдром Пфайффера на этапах дистракционного лечения.

#### 4.3 Возможность виртуального планирования дистракции

Размеры выдвигаемого теменно-затылочного костного лоскута, его позиция и направление дистракции – важные параметры, от которых зависит желаемое увеличение внутричерепного объема и морфологии черепа. Для достижения оптимального результата лечения необходимо равномерное, однонаправленное выдвижение теменно-затылочного лоскута определенной площади, на заранее определенную величину. Выполнение указанных условий требует четкого определения линий остеотомии затылочного лоскута, определения вектора и области фиксации дистракторов. Зачастую, интраоперационно, хирург

сталкивается с рядом проблем: наличием сложной деформации черепа, отсутствием четких анатомических ориентиров, а также, нередко, персистирующими крупными патологическими венозными коллекторами. В таких ситуациях правильно определить линию остеотомии, вектор и направление дистракции бывает сложно, и чревато развитием интра- и постоперационных осложнений. Во избежание указанных проблем применялись методы компьютерного планирования и моделирования. Обработка данных спиральной компьютерной томографии пациентов, предоставленных в формате Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), с использованием специального программного обеспечения: Materialise Mimics (Materialise NV, Leuven, Belgium), Materialise Magics (Materialise NV, Leuven, Belgium) позволяла создать виртуальную модель пациента, а также смоделировать процесс выдвижения затылочной области в реальном времени с учетом индивидуальных анатомических особенностей (Рисунок 29).

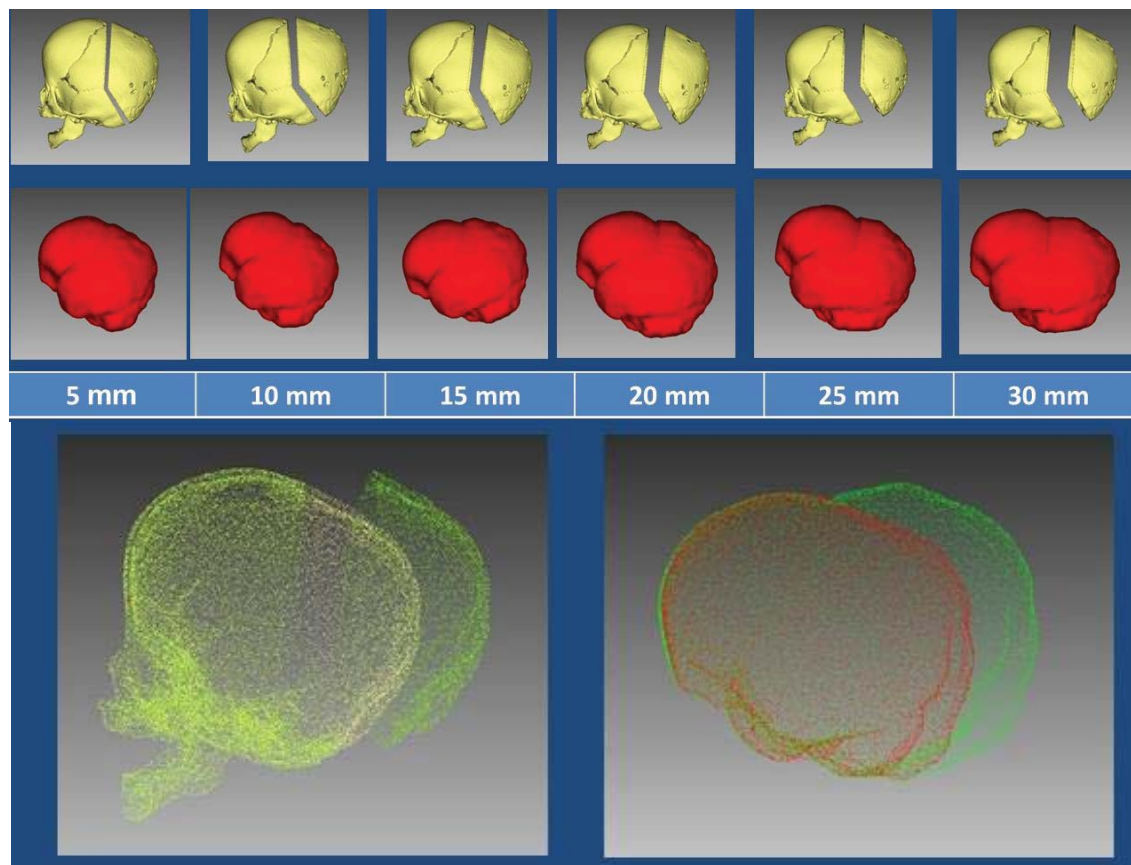


Рисунок 29 – Виртуальное планирование и моделирование дистракции

На виртуальной модели костей свода черепа определялась линия будущей остеотомии, относительно прилежащих структур: черепных швов, венозных синусов в том числе синусного стока, костных гребней и выростов внутренней поверхности теменных и затылочной кости, участков патологически истонченной кости и отверстий в кости, содержащих венозные выпускники; определялось оптимальное место установки на костных distractionных устройств с учетом вектора distraction, т.е. направления движения плоскости затылочного лоскута, а также параметров самого distractionного устройства, длины и высоты профиля.

Программное обеспечение позволяло оценить начальный внутричерепной объем пациента и осуществить выдвижение теменно-затылочной области виртуальной модели на ту длину, которая обеспечивала в конечном итоге увеличение внутричерепного объема до необходимого значения, за счет увеличения задних отделов черепа. Создание виртуальной модели хорошо зарекомендовало себя при лечении 71 (79,7%) пациента. Однако, в ряде случаев, связанных с анатомическими особенностями, наличием шунтирующих систем разметка линий и вектора distraction требует строгого соответствия с виртуальной моделью. Решением данной проблемы явился метод создания индивидуального шаблона с использованием стереолитографии. В 3 (3,4%) наблюдениях с описанными выше анатомическими особенностями, в связи с отсутствием технической возможности изготовления шаблона, либо стереолитографической модели, для разметки линии остеотомии успешно использована система интраоперационной нейронавигации FIAGON (Germany).

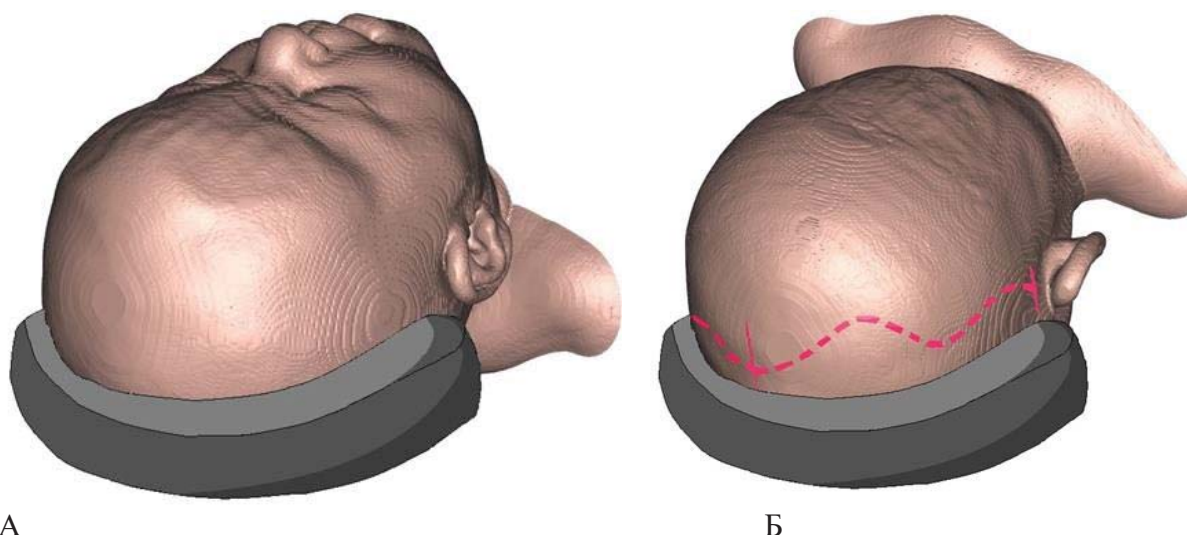
#### **4.4 Методика остеотомии костей и установки distractionов**

Анестезиологическое пособие включало в себя интубацию трахеи, установку центрального венозного катетера под премедикацией, включающей введение анальгетиков, атропина, антигистаминных и седативных препаратов. Операция проводилась под общей анестезией, в виде сочетания нейролептаналгезии (фентанил, дроперидол, калипсол и т.д.) с ИВЛ, постоянным контролем ЭКГ, АД,

парциального давления  $\text{CO}_2$ , открытым методом измерения АД, установкой назогастрального зонда. Предоперационная подготовка включала в себя также бритье и удаление волос, механическое очищение кожных покровов головы при необходимости (Рисунок 30А).

### **Позиционирование пациента на операционном столе и планирование разреза мягких тканей**

После завершения предоперационной подготовки пациент укладывался в положение «лежа на животе», уделялось особое внимание защите лица и глаз пациента во время укладки. Осуществлялась разметка предполагаемого кожного разреза (Рисунок 30Б), дополнительно отмечались анатомические ориентиры: крупные костные дефекты, швы свода черепа, пальпируемые через кожу. Во время планирования места разреза, учитывалась вероятность операций, направленных на реконструкцию лобной области в будущем, из этого же доступа. Производилась обработка кожных покровов антисептическими растворами (октениман, октенисепт), обкладка операционного поля стерильным бельем.



А

Б

Рисунок 30 – Предоперационная подготовка пациента (А). Разметка линии кожного разреза (Б)

Выполнялся зигзагообразный биаурикулярный разрез кожи (Рисунок 31), с параллельным тщательным гемостазом сосудов кожи и подкожной клетчатки посредством моно- и биполярной коагуляции, наложением кожных клипс. Кожный лоскут с апоневрозом отделялся от надкостницы и откидывался и фиксировался на крючках.

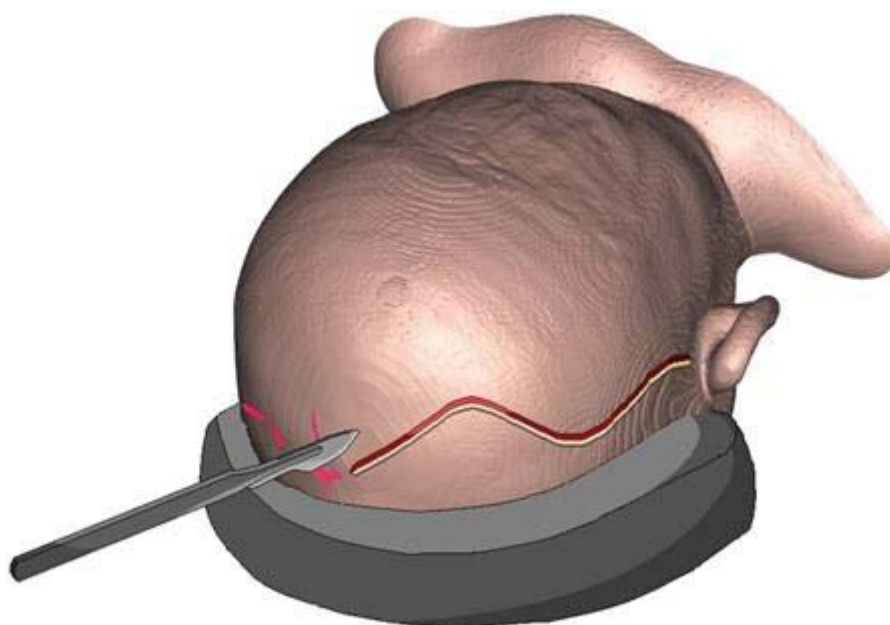


Рисунок 31 – Разрез кожи по линии разметки

### **Техника выполнения остеотомии**

Перед проведением манипуляций с подлежащими костями, на надкостнице размечалась линия предполагаемой остеотомии и место установки дистракционных аппаратов в соответствии с выполненной ранее разметкой на виртуальной модели (Рисунок 32). Максимальной точности при этом можно было добиться, используя индивидуально изготовленные шаблоны, либо систему интраоперационной нейронавигации.

Надкостница рассекалась только в области линии запланированной остеотомии. Необходимости в полной отслойке надкостницы от подлежащей кости не было (Рисунок 33).

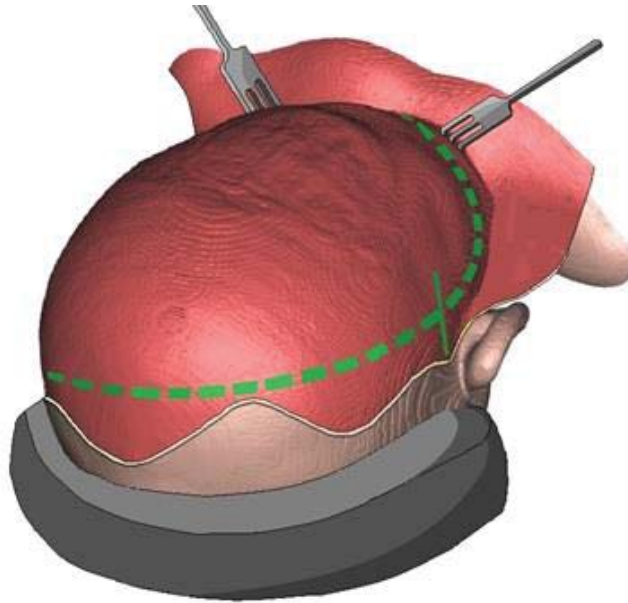


Рисунок 32 – Разметка линии остеотомии на надкостнице анилиновым красителем

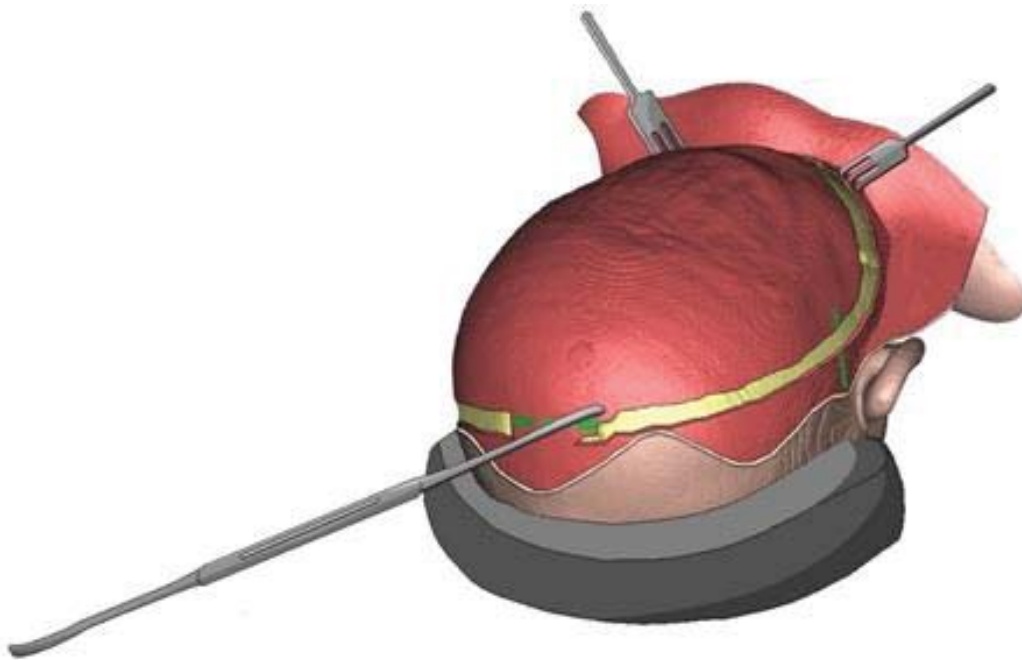


Рисунок 33 – Отслойка надкостницы в области предполагаемой остеотомии.

Остеотомия выполнялась из фрезевых отверстий, выполненных на заранее установленных точках, в области ламбдовидных швов и сагиттального шва (Рисунок 34). Перед использованием краниотома осторожно выполнялась отслойка твердой мозговой оболочки от прилежащей кости.

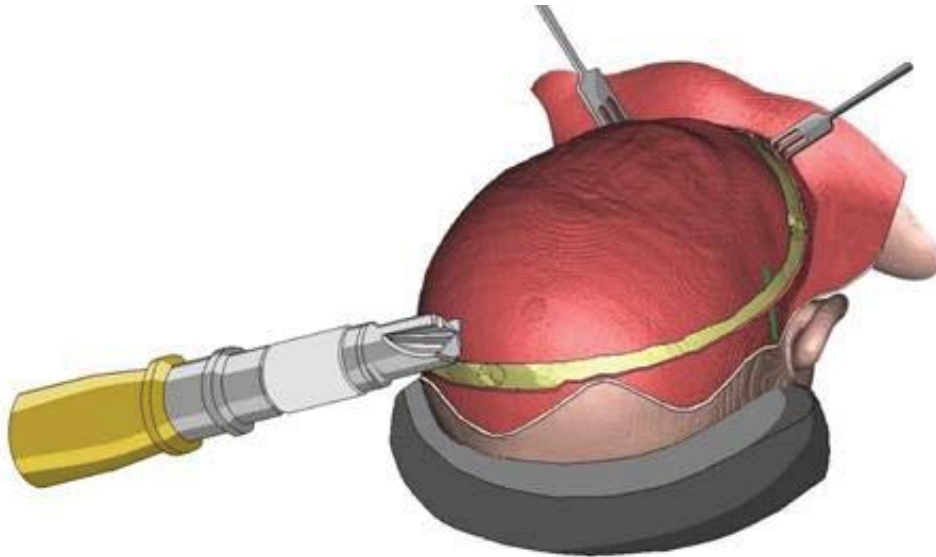


Рисунок 34 – Выполнение фрезевых отверстий электротрепаном

Особенно внимательно манипуляции выполнялись в непосредственной близости от венозных синусов, здесь, для обеспечения максимального контроля со стороны хирурга использовались различные нейрохирургические костные кусачки (Рисунок 35). Если происходило повреждение ТМО, разрыв тщательно ушивался.

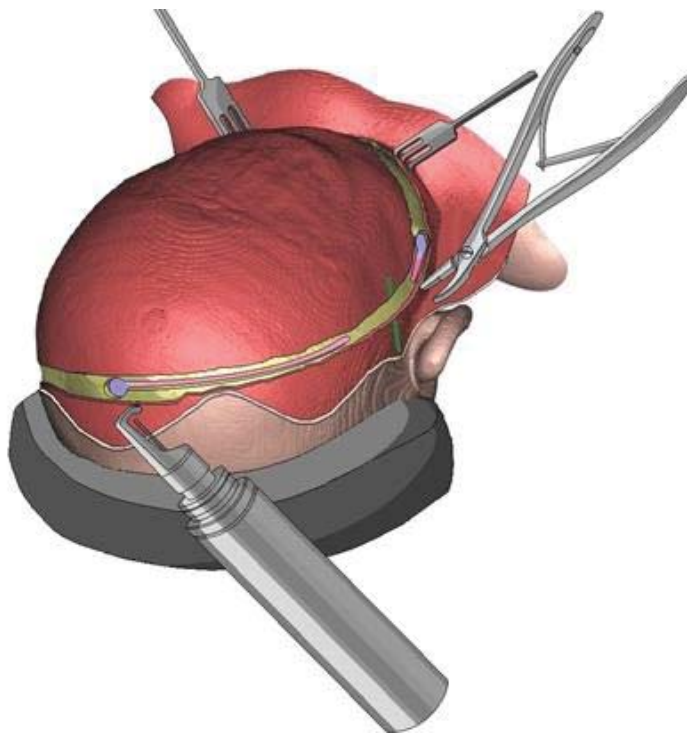


Рисунок 35 – Выполнение остеотомии с помощью краниотома, использование костных кусачек в непосредственной близости от венозных синусов

Остеотомия затылочной области выполнялась как можно ближе к большому затылочному отверстию, выполнение ее дистальнее проекции уровня синусного стока и поперечных синусов, позволяло в дальнейшем добиться большего увеличения внутричерепного объема за счет увеличения площади выдвигаемого костного лоскута, обеспечивало больший прирост объема ЗЧЯ и улучшало косметический результат. Пациентам с сопутствующей аномалией Киари I (n=23) проводилась дополнительная резекция заднего края большого затылочного отверстия с целью декомпрессии краниовертебрального перехода (Рисунок 36).

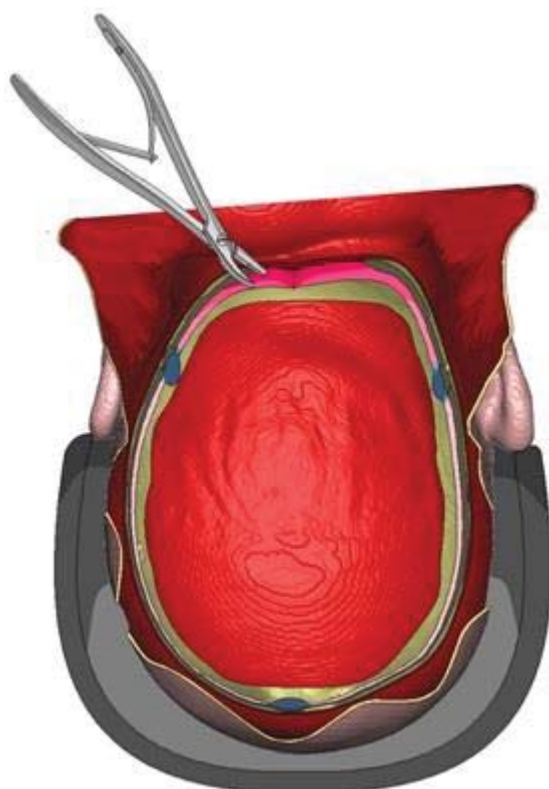


Рисунок 36 – Декомпрессия краниовертебрального перехода (вид «сверху»)

### **Особенности выполнения остеотомии при наличии шунтирующей системы**

У 9 пациентов исследования (10,1%) перед проведением дистракционного лечения были установлены вентрикулоперитонеальные шунтирующие системы, при этом компоненты шунтирующей системы располагались в зоне хирургического интереса: задне-теменной, затылочной, заушной областях. Нарушение целостности шунтирующей системы с потенциальной



послеоперационной ликвореей, миграция вентрикулярного катетера, инфицирование системы потребовало бы дополнительных непредвиденных хирургических вмешательств.

Наличие у пациента ВПШ заставляло вносить определенные коррективы в хирургическую тактику, начиная с этапа планирования кожного разреза. Выполняя последний над областью, содержащей компоненты шунта, кожный лоскут осторожно отсепаровывался от надкостницы с обеих сторон от компонента шунта по ходу разреза. Компоненты шунта не выделялись из собственных соединительнотканых «футляров» во избежание их травмирования. Остеотомия и установка дистракторов выполнялась по общим правилам. Следует отметить, что в некоторых случаях, компоненты шунтирующей системы: дистальный катетер или помпа-клапан находились в области, оптимальной для установки дистрактора. Во избежание конфликта между шунтирующей системой и активатором дистрактора (ущемления компонента системы под ходовым винтом дистрактора во время активации), дистрактор позиционировался активатором в сторону выдвигаемого лоскута (активатором кзади), таким образом шунт оставался интактным (Рисунок 37).

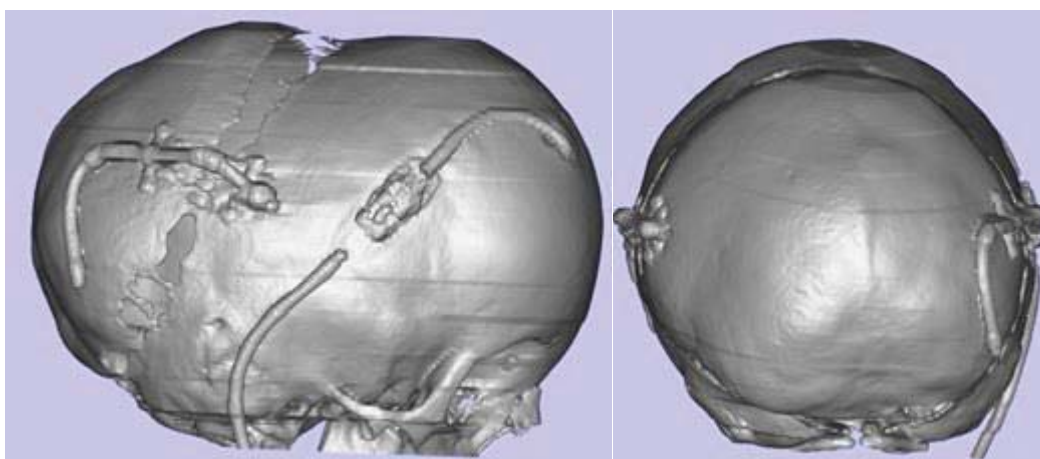


Рисунок 37 – Пациентка К. 18 мес., ДЗ: синдром Крузона, пасиностоз.

Пример разнонаправленной установки дистракторов в связи с наличием шунтирующей системы. С левой стороны - типичное расположение дистракционного аппарата с направлением активатором кпереди, справа (на стороне шунтирующей системы) - активатор дистрактора направлен кзади.

В некоторых случаях, выполнение хирургического пособия, установка дистракционных устройств не представлялась возможной без нарушения целостности шунтирующей системы. В таких ситуациях во избежание дальнейших нежелательных осложнений требовалась ревизия шунтирующей системы с перемещением её компонентов на оптимальный уровень. Вторым этапом выполнялась остеотомия затылочной области.

### **Методы позиционирования дистракторов**

Несмотря на неоспоримый факт необходимости соблюдения строгой параллельности векторов дистракционных аппаратов, методы позиционирования дистракторов в литературе освещены скудно. Отсутствие явных анатомических ориентиров во время проведения хирургического пособия, высокая частота обнаружения непредвиденных препятствий для установки аппаратов в запланированном ранее положении (костные дефекты, гиперостозы, крупные сосуды) делает необходимым разработку универсального механизма позиционирования аппаратов. Нами использовано несколько механизмов позиционирования аппаратов.

**1. Использование направляющих инструментов.** Под направляющими понимают самый простой и универсальный способ уточнения позиции дистракторов относительно друг друга. Они представляют собой два прямых, примерно равных по длине хирургических инструмента (рутинно использовались два костных распатора-препаровалки). В зазоры остеотомии устанавливались дистракционные устройства, один аппарат фиксировался винтами. Ассистент устанавливал направляющую на ходовой винт фиксированного аппарата, хирург устанавливал вторую направляющую на нефиксированный аппарат. Далее манипулируя направляющими, добивались параллельности их хода в плоскости дистракции. Направляющие, по своей сути, являлись визуализацией будущего вектора дистракции. Добившись параллельности векторов под контролем зрения, хирург фиксировал второй аппарат. Преимуществом этого метода является простота и универсальность, очевидным недостатком – низкая точность,

неизбежная погрешность в параллельности векторов distraction аппаратов.

2. В двух случаях, наряду со стандартной методикой использования направляющих, была применена система интраоперационной навигации FIAGON.

Основные узлы системы интраоперационной навигации:

- системный блок навигации, обрабатывающий входящий сигнал, соединенный с монитором
- локалайзер фиксирующийся на пациенте, относительно которого происходит регистрация ключевых точек
- датчик-регистратор, используемый для синхронизации ключевых точек на голове пациента с данными нейровизуализации в системном блоке
- стерильные «рабочие» датчики, используемые для ориентирования во время операции

FIAGON зарекомендовал себя как наиболее точный метод позиционирования дистракторов. Благодаря высокой чувствительности и малой погрешности метода, можно было добиться абсолютной параллельности векторов distraction. Однако метод не был лишен определенных недостатков. Основным являлось существенное влияние на продолжительность операции. Медиана продолжительность операции с использованием ИСН составила 242,5 минуты, операции без ИСН – 210 минут. Вторым по значимости недостатком являлась относительно высокая стоимость метода, с учетом стоимости расходных материалов (стерильных «рабочих» датчиков).

3. Шаблон представляет из себя полимерную модель, границами которого являются предполагаемые линии остеотомии и имеет дополнительные направляющие, перпендикулярные основной плоскости, для разметки положения дистракторов (Рисунок 38).

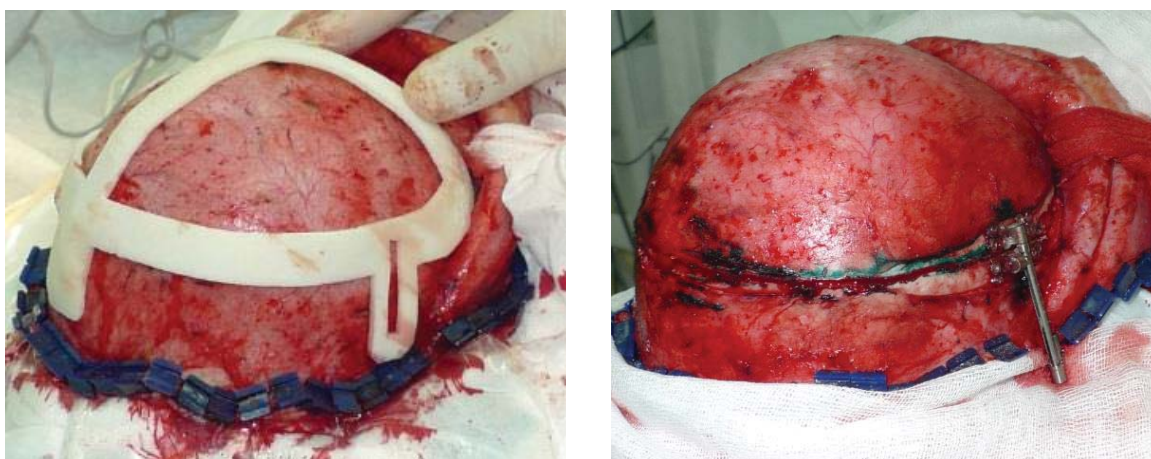


Рисунок 38 – Пример использования индивидуального стереолитографического шаблона

Шаблон изготавливался по STL-модели, созданной на основании данных компьютерной томографии пациента, посредством 3D-матричной печати (Рисунок 39).

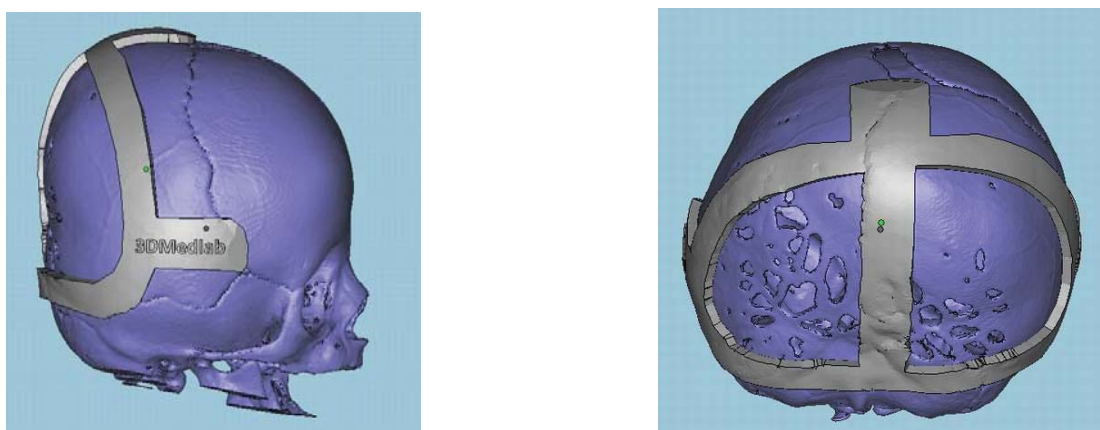


Рисунок 39 – STL-модель стереолитографического шаблона

Компьютерное планирование и моделирование позволяло добиться довольно точного соответствия созданной модели и поверхности затылочной области пациента. После сепаровки кожного лоскута затылочной области стерильный шаблон прикладывался к надкостнице, покрывающей задние отделы теменных и затылочные кости. По его границам стерильным красителем размечались линии. После удаления шаблона, остеотомия выполнялась в соответствии с линиями разметки, таким же образом проводится позиционирование дистракторов. Линии, проведенные сквозь зазор в поперечных выступах шаблона, соответствовали

вектору distraction. Разметка линий остеотомии и положения дистракторов с использованием индивидуально изготовленного шаблона проведена при лечении 28 пациентов (31,4%). Использование индивидуального стереолитографического шаблона занимало промежуточное значение по преимуществам и недостаткам в сравнении с системой направляющих и интраоперационной навигацией. Использование шаблона позволяло с достаточной точностью определить положение линии остеотомии, более того, позволяло сократить интраоперационное время, затрачиваемое на ее определение в обычных условиях. Недостатком использования шаблона являлась необходимость изготовления шаблона для каждого конкретного пациента.

### **Методы фиксации дистракторов**

Distraction может быть выполнена с использованием только одного аппарата [122], но для обеспечения надежного контроля над процессом предпочтительнее использовать как минимум два дистрактора. Увеличение количества дистракторов предполагает более прочную и стабильную фиксацию теменно-затылочного лоскута [104,121], однако, использование более четырех аппаратов не повлияет на конечный результат, усложнит проведение distraction и увеличит стоимость лечения. Целесообразно использование от 2 до 4 аппаратов, в зависимости от поставленной задачи.

Рабочие площадки distractionных аппаратов фиксировались на поверхности кости с обеих сторон от линии остеотомии, строго параллельно друг другу, в соответствии с ранее запланированным вектором distraction. Дистракторы обычно фиксировались титановыми микровинтами. Существуют опции, включающие фиксацию дистрактора резорбируемыми пинами, либо проволочной петлей [31]. Описана методика установки биодеградируемой 0,5 мм пластины под внутреннюю поверхность кости и фиксации дистрактора при помощи титановых винтов, проводимых через тонкую кость и пластину под костью [6,102]. Метод оправдан в случаях истончения кости вследствие раннего возраста ребенка или патологического процесса.

### **Фиксация титановыми микровинтами**

В 78 (87,6%) случаях фиксация дистракционных аппаратов производилась титановыми микровинтами размерами от 1,5x3,5 мм. до 1,5x5,0 мм. в зависимости от толщины кости при помощи специальной отвертки с поворотной рукояткой и крестообразным шлицем (Рисунок 40). Использование титановых микровинтов является наиболее приемлемым вариантом фиксации конструкций в реконструктивной хирургии, челюстно-лицевой хирургии и ортодонтии, обеспечивая необходимую прочность крепления.

Очевидным недостатком их являлась необходимость удаления во избежание нежелательных осложнений, связанных с миграцией и прорезыванием винтов сквозь рубец, развитию свищей, редкими случаями тканевой реакции на соединения титана.

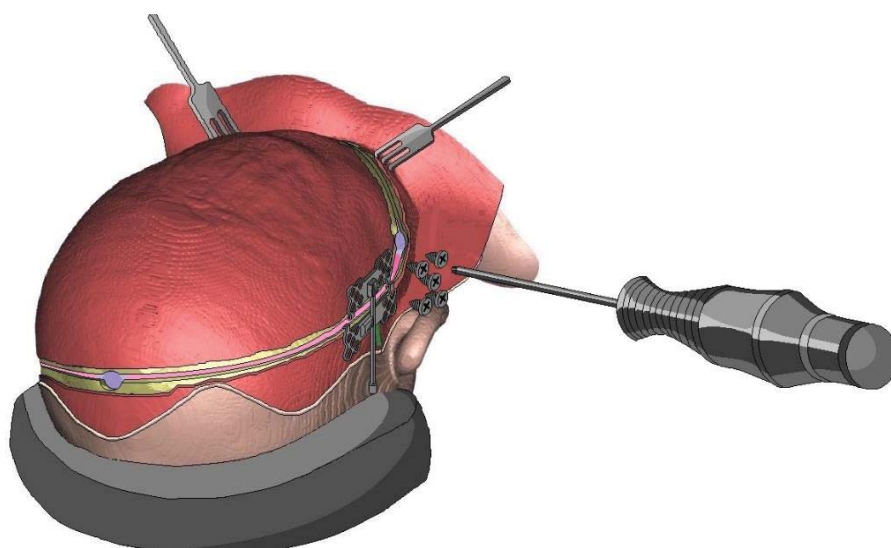


Рисунок 40 – Фиксация дистрактора титановыми микровинтами

### **Фиксация биодеградируемыми пинами**

В 11 наблюдениях фиксация ДА проведена при помощи биорезорбируемых пинов. Биорезорбируемые пины изготавливаются из полимерного вещества, меняющего свою структуру при воздействии высокой температуры, ультразвука высокой частоты. После установки пина в заранее высверленное отверстие к нему

подводят источник ультразвука, под воздействием которого происходит «размягчение» консистенции пина, он заполняет собой полость отверстия в кости (Рисунок 41).

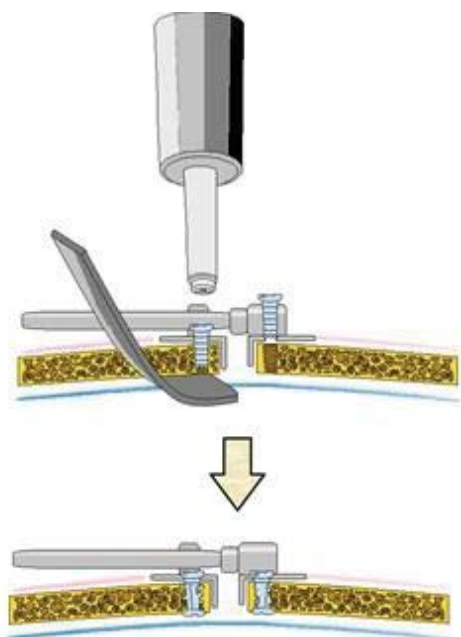


Рисунок 41 – Схематическое изображение механизма фиксации дистрактора биорезорбируемыми пинами

Прочность фиксации пином сопоставима с таковой, при фиксации конструкции титановым винтом. Особенностью поли-L-лактополигликолиевого кополимера (PLLA-PGA), на 82% состоящего из поли-L-лактида и 18% полигликолевой кислоты, является возможность биорезорбции в течение 12 месяцев и утрата силы фиксации в течение 3-4 месяцев. Эта особенность является как преимуществом, так и недостатком пинов в зависимости от поставленной задачи. С одной стороны, фиксация ДА пинами несомненно упрощает процесс их удаления. С другой – сила фиксации обратно пропорциональна её продолжительности т.е. со временем, сила фиксации пинами ослабевает, что является нежелательным в процессе активации дистрактора и ретенционном периоде.

Перед ушиванием мягких тканей производилась проверка мобильности кости и параллельности векторов дистракции. Исключался риск попадания мягких тканей, в том числе надкостницы во вращающиеся части устройства. Рана

ушивалась послойно внутрикожным швом (Рисунок 42).

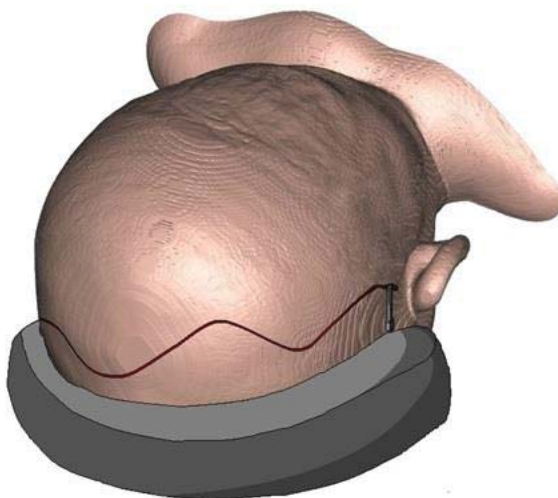


Рисунок 42 – Окончательный вид головы после установки дистрактора, положение дистрактора перед ушиванием раны

#### 4.5 Дистракционные устройства

##### **Основные технические характеристики дистракционных аппаратов**

В настоящем исследовании были использованы пять различных типов дистракционных устройств отечественного (ЗАО «Конмет», Россия) и зарубежного (KLS Martin, Германия). В начале работы использовались дистракционные аппараты с ходом в 20 мм (1 тип), в дальнейшем проводилось использование комбинации аппаратов 1 и 2-ого типов, с появлением более современных моделей стали использоваться только дистракционные аппараты с ходом в 30 мм (2-5 типы) (Таблица 18) (Рисунок 43).

Основным принципом работы дистракционных аппаратов является линейное смещение площадок при ротации корпуса ДА, имеющего винтовую резьбу. Ротация проводится за счет внешнего воздействия, вращения привода, соединенного с ходовым винтом. Площадки ДА фиксируются на костно, сверху покрыты мягкими тканями, приводы выходят на поверхность кожи и могут вращаться посредством воздействия на активатор специальной отверткой.



Таблица 18 – Типы distraction устройств

Тип distraction аппарата	1	2	3	4	5
	Arnaud Cranio-orbital Distractor 1.5 (KLS Martin, Германия)	«Для distraction костей свода черепа» (ЗАО «Конмет», Россия)	Arnaud Cranio-orbital Distractor (KLS Martin, Германия)	Cranial Vault Distractor (KLS Martin, Германия)	Arnaud Cranio-orbital Distractor 1.5 (KLS Martin, Германия)
Каталожный номер	51-630-20-09	843.00	51-630-30-21	51-405-42-09	51-630-30-09
Протяженность хода (мм)	20	30	30	30	30
Фиксированный гибкий привод	+		+		+
Съемный привод		+		+	
Длина (мм)	80	55	95	52	87
Ширина (мм)	19	20	22	22	19
Высота (мм)	4	7	5	5	4
Ход (мм) при обороте на 360 гр	0,3	0,9	0,3	0,3	0,3

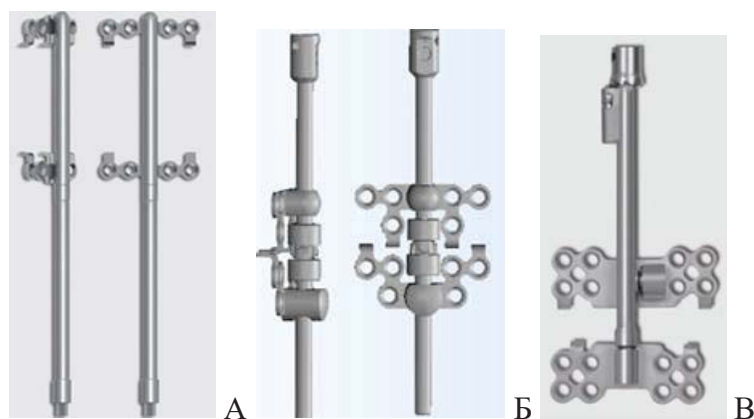


Рисунок 43 – Внешний вид distraction аппаратов. Дистракторы 1,3,5 типов Arnaud Cranio-orbital Distractor (KLS Martin, Германия) (А); 2 тип аппарат «Для distraction костей свода черепа» (ЗАО «Конмет», Россия) (Б); 4 тип - дистрактор Cranial Vault Distractor (KLS Martin, Германия) (В)

Активация дистракторов проводилась посредством гибких приводов, которые были несъемными в дистракционных аппаратах 1, 3 и 5 типов и съемными у аппаратов 2 и 4 типов. Гибкие приводы показали удобство в использовании, т.к. могли быть моделированы в зависимости от места их выхода из-под кожного лоскута. Кроме того, гибкие активаторы позволяли лежать ребенку на боку и не вызывали болевых ощущений. За счет гибкости приводы препятствовали травматическому повреждению дистракторов. Преимуществом съемных приводов была возможность их отсоединения от дистракторов по завершению периода дистракции. Это облегчало дальнейший уход за ранами и делало более комфортным период ретенции (Рисунок 44).



А



Б

Рисунок 44 – Внешний вид области дистракционного аппарата с удаленным гибким приводом перед удалением ДА. Кожные покровы без трофических и воспалительных изменений (А); в области послеоперационного рубца контурируется проксимальный конец ДА (Б)

Габариты использованных дистракторов принципиально не отличались друг от друга. Тем не менее, ДА 2 типа имел большую, чем все другие высоту профиля, что ограничивало его использование у пациентов младшего возраста или с истонченной кожей из-за риска трофических нарушений. Площадки дистракторов были снабжены крючками, которые располагались в костном зазоре, формирующемся после остеотомии. Основная нагрузка при раздвижении костей приходилась именно на крючки. Дополнительная стабильность дистракторов

достигалась за счет фиксации площадок к кости при помощи титановых винтов через отверстия. Такие отверстия на аппаратах 1, 3 и 5 типов располагались по одной линии, в то время как дистракторы 2 и 4 типа имели отверстия, располагавшиеся на различном расстоянии от крючков. Это облегчало их фиксацию у пациентов с истонченными или перфорированными костями.

У всех типов дистракторов (за исключением 2 типа), в нейтральном положении рабочие площадки располагались у одного конца корпуса дистрактора. В связи с этим, после фиксации аппарата к костям черепа, с учетом кривизны поверхности кости, противоположный конец корпуса дистрактора отстоял от этой поверхности. Возникали сложности при ушивании мягких тканей. Данный эффект нивелировался в процессе дистракции – по мере разведения площадок, корпус приближался к поверхности кости.

У аппаратов 2 типа в первоначальном положении площадки располагались центрально, а в процессе дистракции смещались к противоположным концам корпуса. Поэтому аппараты данного типа лучше прилежали к поверхности кости, даже при выраженной ее кривизне, и не возникало затруднений с ушиванием мягких тканей.

Винтовое соединение ДА позволяло, как смещать площадки в противоположных направлениях при адекватном вращении привода (по часовой стрелке), так и сводить их при неправильном вращении привода (против часовой стрелки). Последнее может нарушить дистракционный процесс. Возможность предотвращения такой ошибки предусмотрена в конструктивной особенности ДА 4 типа, которая представлена блокировочным механизмом, позволяющим проводить вращение привода только в необходимую сторону. Тот же механизм позволял избежать спонтанной ротации активаторов аппарата в обратном направлении и препятствовал возвращению площадок в исходное положение. Однако, наличие такого механизма увеличивает размеры всей конструкции. Большинство ДА не имеют такого механизма, тем не менее, за счет специфического хода резьбы, «скручивания» дистракторов в обратном направлении в наших наблюдениях не отмечалось.

## Разработка собственного distractionного аппарата

В ходе исследовательской работы, принятые во внимание преимущества и недостатки имеющихся distractionных устройств и особенности их эксплуатации, побудили к разработке собственного distractionного устройства. Получены патент на изобретение № 2643296 (Приложение Г), патент на изобретение № 2666922 (Приложение Д)

Конструкция distractionтора определяла объем второго этапа хирургического лечения – удаления ДА. В большинстве случаев приходилось проводить линейные разрезы мягких тканей над корпусами устройств, выделять площадки для удаления винтов, с последующей мобилизацией и удалением ДА. Аппарат для distractionии костей черепа (ЗАО «Конмет») 2 типа имеет разборную конструкцию. Его удаление возможно осуществлять из двух небольших разрезов. (Рисунок 45А).



А



Б

Рисунок 45 – Удаление distractionного аппарата 2-ого типа через два небольших разреза мягких тканей. Вид операционного поля после удаления distractionтора (А). Проксимальная площадка и корпус отсоединены от дистальной площадки (Б).

После мобилизации проксимальной площадки путем вращения по часовой стрелке аппарат разделялся на две части: проксимальная площадка с корпусом аппарата удалялась через передний разрез, а дистальная площадка – через задний (Рисунок 45Б). Эта особенность аппарата позволяла уменьшить повреждения

мягких тканей при удалении дистракторов и улучшить косметический результат после операции

Важной особенностью правильной установки ДА является их параллельное расположение на кости, необходимое для их корректной работы и предотвращения дислокации в процессе дистракции (Рисунок 46).

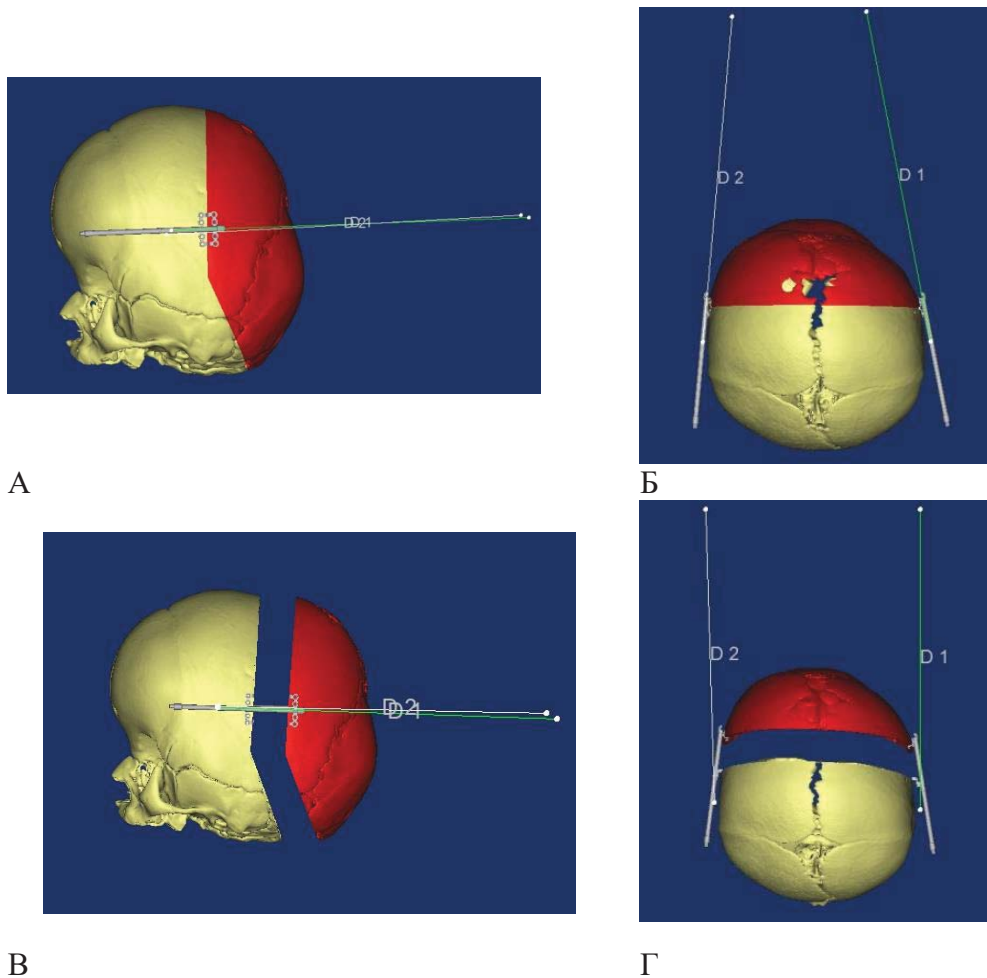


Рисунок 46– Моделирование положения дистракторов до начала дистракции (А,Б) и по ее завершению (В,Г). Достигнута параллельность дистракторов в сагиттальной плоскости (А); дистракторы и их векторы не параллельны в аксиальной плоскости (Б); по завершению дистракции сохраняется параллельность в сагиттальной плоскости (В); иллюстрация различия векторов перемещения выдвигаемой затылочной области и первоначального вектора дистракции (Г).

В большинстве случаев при использовании ряда описанных выше методик не возникало проблем с достижением параллельной фиксации дистракторов в сагиттальной плоскости. В тоже время анатомические особенности черепа пациента далеко не всегда позволяют достичь желаемой параллельности в горизонтальной плоскости. В процессе дистракции, анатомическая кривизна черепа пациента может создать несоответствие между векторами перемещаемого костного фрагмента и дистрактора. Возникает силовой конфликт между дистракционными аппаратами, который может закончиться их заклиниванием или поломкой. Другое нежелательное следствие – дислокация ДА (рисунок 47А,Б). Оба эти сценария могут приводить к незавершенности лечения.

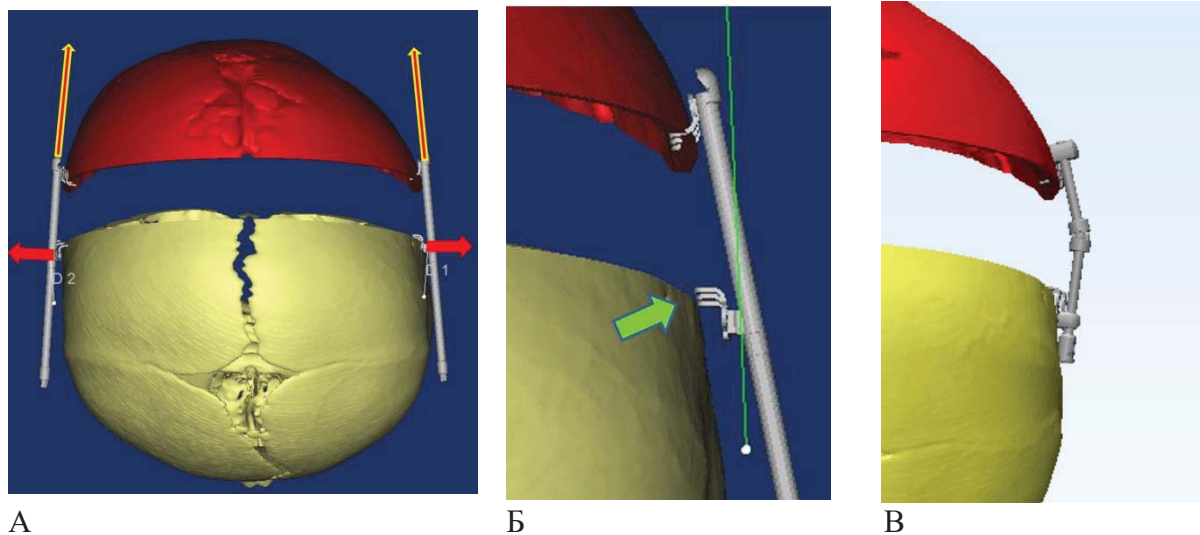


Рисунок 47 – Моделирование силового конфликта непараллельно установленных дистракционных аппаратов. В результате непараллельной установки ДА возникают силы, направленные на отрыв площадок дистракторов от кости (красные стрелки) (А); различие векторов приводит к отрыву площадок от кости и нарушения сцепления крючков дистракторов и кости (зеленая стрелка), что может привести к дислокации ДА (Б). Моделирование силового конфликта при использовании дистракционного аппарата «Для дистракции костей свода черепа» (ЗАО «Конмет», Россия) (В)

Развитие таких нежелательных последствий возможно в случае жесткой фиксации площадок к корпусу дистрактора. Такая конструктивная особенность наблюдается у ДА 1, 3 и 5 типов. Вероятность развития осложнений при использовании таких устройств возрастает с увеличением длины дистракции, и может произойти на заключительных этапах лечения. В то время, как на начальных этапах клинически не заметна.

Дистракционные устройства 2 типа имеют конструктивные особенности, которые сводят к минимуму возможность силового конфликта между аппаратами. В представленном аппарате имеется подвижное сочленение между корпусом и обеими площадками (рисунок 47В). Кроме того, имеется подвижное коленчатое сочленение в центральной части корпуса. Такая структура позволяет полностью нивелировать расхождение векторов как в горизонтальной, так и в сагиттальной плоскостях. ДА 2 типа можно использовать при лечении всех типов деформации черепа, в том числе и резко выраженных.

#### **4.6 Особенности течения послеоперационного периода**

В раннем послеоперационном периоде, при отсутствии осложнений, требовавших наблюдения в условиях ОРИТ, лечение продолжалось в условиях отделения. С точки зрения лечебного протокола послеоперационный период условно разделен на два этапа: латентный период и начало дистракции.

##### **Латентный период (основные характеристики)**

Необходимость латентного периода является предметом дискуссии [85]. Следует отметить, однако, что большинство авторов используют это понятие, при описании своего опыта использования затылочной дистракции [6,12,74,104,110]. В главе, посвященной изучению регенерации кости доказана необходимость латентного периода для достижения удовлетворительной оссификации зазора между костями в процессе дистракции и ретенционном периоде.

Во время латентного периода осуществлялся уход за раной, симптоматическая терапия, антибиотикопрофилактика, пациент подготавливался к проведению distraction. Продолжительность латентного периода по нашим наблюдениям составила в среднем 6 ( $\pm 1,6$ ) суток. По окончании латентного периода проводилась краниография в боковой проекции для уточнения положения distraction, их соотношения с линией остеотомии.

### **Период distraction (основные характеристики)**

Активация distraction проводилась посредством поворота ходового винта, выступающего над кожей, либо гибкого активатора, соединенного с этим винтом при помощи специальной накидной отвертки с шестигранным шлицем. Основными характеристиками процесса distraction являлись шаг, частота и продолжительность distraction.

Шаг distraction – это расстояние, на которое раздвигаются рабочие площадки ДА за один оборот ходового винта на  $360^\circ$ . Частота distraction – изменяемая величина, характеризующая количество шагов distraction, выполняемых за сутки. Продолжительность distraction – это время, измеряемое сутками, которое необходимо затратить для достижения необходимой длины distraction.

Произведением этих характеристик является длина distraction – необходимое расстояние между раздвигающимися рабочими площадками distractionного устройства. Очевидно, что расстояние между раздвигаемыми рабочими площадками, будет равно расстоянию между выдвигаемым теменно-затылочным костным лоскутом и неподвижной частью черепа. Таким образом, добиться желаемого результата, то есть достигнуть необходимой длины distraction и, в конечном итоге, необходимого изменения внутричерепного объема можно различными способами изменяя шаг, частоту и продолжительность distraction в зависимости от конкретной ситуации.



Учитывая прямую пропорциональную зависимость между указанными параметрами и длиной distraction, выведена формула расчета длины distraction:

$$H = T \times s \times r \quad \text{или}$$

$$T = \frac{H}{s \times r}$$

Где:

H – длина distraction (мм.)

T – продолжительность distraction (дней)

s – шаг distraction (мм.)

r – частота distraction

Таким образом, можно рассчитать длину distraction с учетом известного количества дней, запланированных на активацию устройств, зная шаг хода distraction и подбирая необходимую частоту активации. Либо планируя конечную длину distraction, рассчитать количество дней необходимых для её достижения.

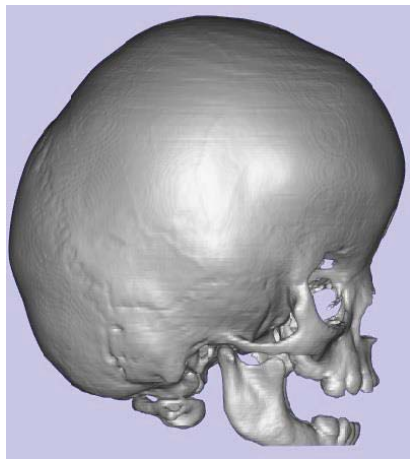
Указанные параметры характеризуют одно из главных преимуществ метода лечения с использованием дистракторов перед иными способами distraction и одномоментной хирургической реконструкцией. Этим преимуществом является возможность контроля над процессом увеличения внутричерепного объема и изменением морфологии свода черепа в течение всего периода выдвижения затылочного лоскута.

### **Протоколы distraction**

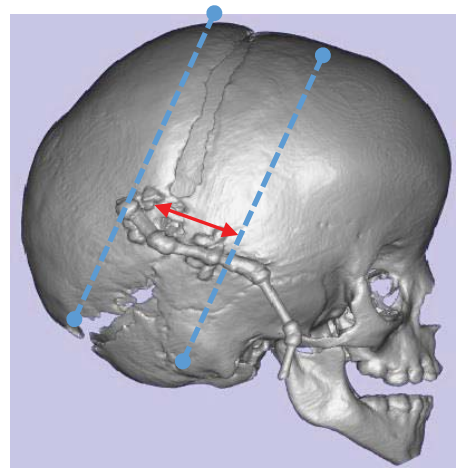
С использованием методов компьютерного планирования и моделирования, на виртуальной модели проектировался окончательный результат distractionного лечения. Сопоставляя исходные данные и планируемый результат лечения вычислялась длина distraction. После уточнения необходимой длины выдвижения костного лоскута, рассчитывался протокол distraction. Под протоколом distraction понимают алгоритм пошаговой активации каждого дистрактора, в котором отражается конкретная длина distraction достигнутая к конкретному дню.

В нашей работе использовано три протокола дистракции.

- Симметричная дистракция: частота дистракции, шаг и продолжительность одинаковы для каждого аппарата. В ходе симметричной дистракции затылочный лоскут равномерно выдвигался относительно неподвижной части черепа, с сохранением условной параллельности их фронтальных плоскостей. Симметричная дистракция выполнена большинству пациентов – 60 детям (Рисунок 48).



А



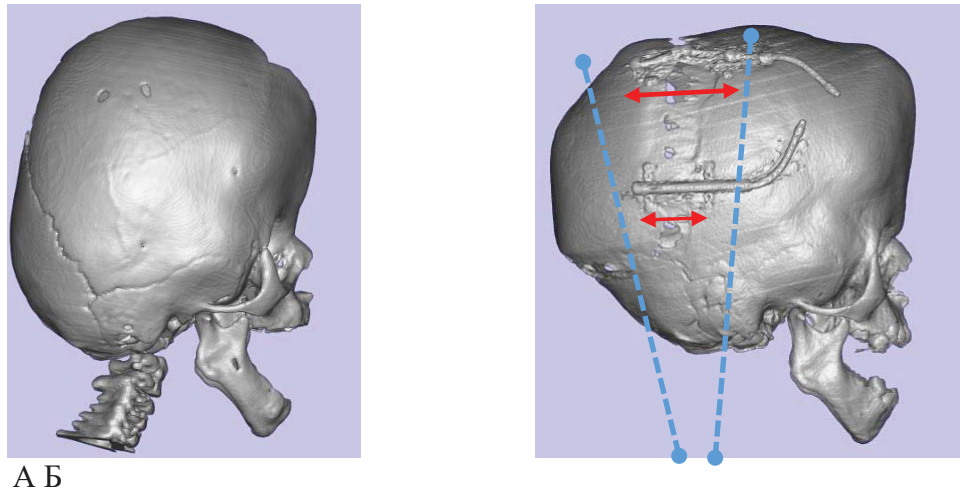
Б

Рисунок 48 – Пример симметричной дистракции. Пациентка П., 36 мес. Синдром КФНД, бикоронарный синостоз. До операции (А).

После операции (Б), красной стрелкой отмечена длина дистракции, синими – фронтальные плоскости выдвигаемого лоскута и неподвижной части черепа

- Дистракция с ротацией костного лоскута: для осуществления ротации костного лоскута в сагиттальной плоскости использовались дополнительные дистракторы устанавливаемые парасагиттально конвексительно. Протокол рассчитывался таким образом, чтобы конечная длина дистракции конвексительных аппаратов превышала длину установленных базально. Таким образом достигалось такое выдвижение затылочного лоскута, при котором его фронтальная плоскость образовывала угол с фронтальной плоскостью неподвижной части черепа открытый кверху. Дистракция с ротацией костного лоскута может использоваться

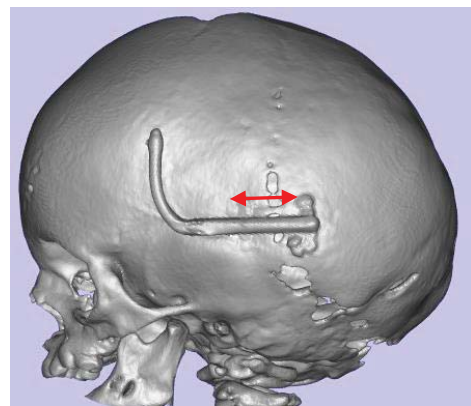
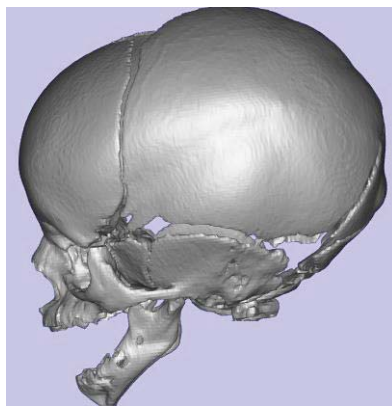
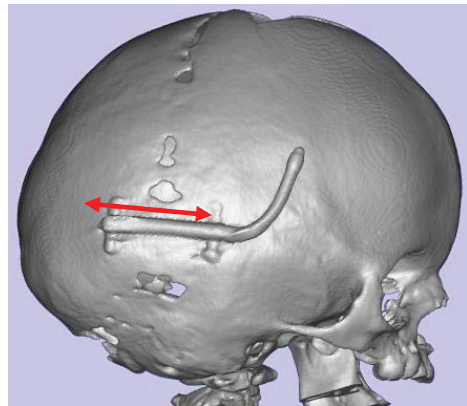
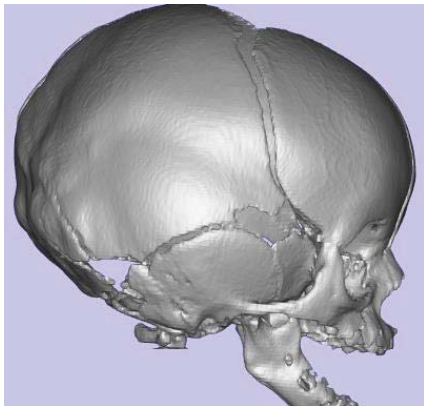
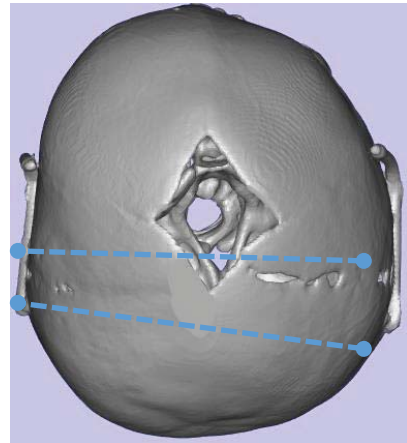
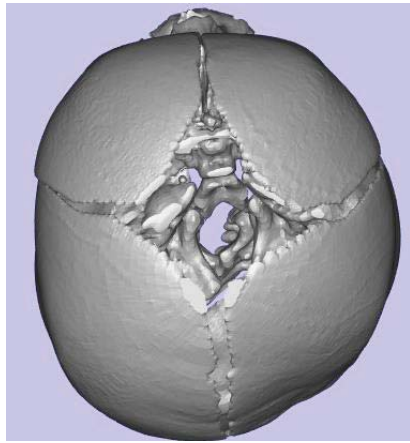
для дополнительной коррекции оксифалии, когда требуется выдвинуть конвексительные отделы свода черепа относительно базальных. Описанная методика применена при лечении 21 пациента (Рисунок 49)



А Б

Рисунок 49 – Пример дистракции с ротацией костного лоскута пациентка Б., 19 мес. Синдром Апера, бикоронарный синостоз. До операции (А), после операции (Б), красными стрелками отмечена длина дистракции, синими – фронтальные плоскости выдвигаемого лоскута и неподвижной части черепа

- Асимметричная дистракция: частота дистракции, шаг и продолжительность дистракции для каждого аппарата рассчитываются отдельно. В ходе асимметричной дистракции затылочный лоскут выдвигался относительно неподвижной части черепа, таким образом, что их фронтальные плоскости образовывали угол, открытый в сторону дистрактора, раздвигаемого на большую длину. Предпочтительнее использовать асимметричную дистракцию для коррекции сложных деформаций задних отделов черепа, а также затылочной плагиоцефалии. Лечение с использованием асимметричной дистракции проведена 8 пациентам (Рисунок 50)



А

Б

Рисунок 50 – Пример асимметричной дистракции. Пациент Г., 6 мес.  
 Синдром Апера, сочетание бикоронарного синостоза с частичным  
 правосторонним ламбдовидным. До операции (А), после операции (Б), красными  
 стрелками отмечена длина дистракции, синими – фронтальные плоскости  
 выдвигаемого лоскута и неподвижной части черепа

#### 4.7 Период ретенции/консолидации

После окончания периода активации, для оценки положения рабочих площадок дистрактора относительно линии остеотомии, оценки положения, выдвинутого теменно-затылочного костного лоскута, проводилась контрольная краниография в боковой проекции. При удовлетворительном результате, отсутствии необходимости в дополнительной коррекции протокола дистракции, активация устройств прекращалась.

Временной промежуток, между моментом окончания дистракционного лечения и моментом удаления дистракторов называют периодом ретенции. Во время периода ретенции происходят процессы завершения оссификации костного регенерата, сформировавшегося в период дистракции. Пренебрежение периодом ретенции потенциально увеличивает вероятность развития релапса выдвинутого лоскута и рецидива деформации. В нашем исследовании продолжительность ретенционного периода составила в среднем 150,8 ( $\pm 61,36$ ) дней. Основным недостатком ретенционного периода, позиционируемым в литературе, является повышение количества кожных осложнений с увеличением его продолжительности. В нашем исследовании описанная связь выявлена и подтверждена (подробно описана в разделе, посвященном осложнениям). С удлинением ретенционного периода, повышается вероятность развития как общих осложнений, связанных с поломкой выстоящих над кожей деталей дистрактора, так и местных кожных осложнений в виде развития трофических нарушений в области выхода активаторов дистрактора из-под кожи, вплоть до его прорезывания и полного обнажения.

Снизить частоту риска развития осложнений, связанных с нарушением трофики тканей и поломкой аппарата в периоде ретенции позволяет техническая возможность, предусмотренная в дистракторах Cranial Vault Distractor (KLS Martin, Германия) и аппаратах «Для дистракции костей свода черепа» (ЗАО «Конмет», Россия). Она заключается в возможности удаления гибкого активатора после окончания дистракции. После удаления привода для активации аппарата, при проведении должного ухода за областями выхода дистрактора из-под кожи,

достигалась эпителизация раны и трофические нарушения не развивались. Механизм подробно описан в главе, посвященной дистракционным аппаратам.

### **Уход за кожными ранами**

Надлежащий уход за кожными ранами являлся решающим фактором, влияющим на частоту кожных осложнений. Пациентам при выписке из стационара, после установки дистракторов давались рекомендации по уходу за ранами.

Правила ухода включали:

- регулярное мытьё головы ребенка
- удаление волос вокруг области выхода дистрактора из-под кожи во избежание их попадания во вращающиеся детали механизма и пропитывания экссудатом из раны с формированием струпа
- периодическая обработка рубца и областей выхода активаторов из-под кожи асептическими растворами и анилиновыми красителями
- ограничение контакта области выхода активатора из-под кожи с окружающей средой посредством стерильных наклеек и повязок
- надлежащий надзор за ребенком, профилактика травматизма

Указанные рекомендации по уходу за ранами, как правило не вызывали существенных затруднений при выполнении со стороны родственников пациентов и медицинского персонала.

### **4.8 Удаление дистракционных аппаратов**

После завершения периода консолидации, в соответствии с разработанным протоколом, для оценки прироста внутричерепного объема, состояния выдвигаемого костного лоскута и формирования костного регенерата в зазоре остеотомии, пациентам проводилась контрольная компьютерная томография. Пациент повторно госпитализировался для процедуры удаления дистракционных аппаратов.

### **Техника удаления дистракционных аппаратов**

Удаление дистракционных аппаратов производилось в условиях операционной и требовало такой же предоперационной подготовки, что и процедура установки. Проводилось стандартное анестезиологическое пособие, интубация трахеи под премедикацией. Операция проводилась под общей анестезией с ИВЛ, мониторингом ЭКГ, АД, парциального давления CO<sub>2</sub>. В отличие от процедуры установки дистракторов, процедура их удаления не подразумевала развития массивной кровопотери и в большинстве случаев не было необходимости в установке центрального венозного катетера.

После завершения проведения анестезиологического пособия, пациент укладывался на спину. Осуществлялась разметка предполагаемого кожного разреза над областью дистрактора. Производилась обработка кожных покровов антисептическими растворами (октениман, октенисепт), обкладка операционного поля стерильным бельем.

Производился линейный разрез над областью ходового винта дистрактора (не более 5 сантиметров длиной), рабочие площадки поэтапно выделялись из рубцовой ткани, визуализировались винты, фиксирующие дистрактор к кости и удалялись при помощи отвертки с поворотной рукояткой и крестообразным шлицем. После удаления всех винтов дистрактор осторожно выделялся из окружающей рубцовой ткани и отделялся от подлежащих костей, при этом оценивалось состояние костного регенерата, заполняющего зазор остеотомии. После удаления дистрактора, ревизии раны на предмет мигрировавших винтов, деталей аппарата, рутинно проводился забор материала из ложа дистрактора для проведения микробиологического исследования (n=40). Далее рана ушивалась послойно, обрабатывалась, накладывались асептические повязки.

### **Особенности удаления дистракторов, фиксированных пинами**

Как отмечено выше, особенностью биорезорбируемых материалов, применяемых в нейрохирургии, является возможность «растворения» их окружающими тканями в процессе метаболизма в течение 10-14 месяцев. В

попытке упростить процедуру удаления distractionных аппаратов в 11 наблюдениях для фиксации distractionов к кости черепа нами использованы биорезорбируемые пины. Временной промежуток от момента установки до момента удаления distractionов составил в среднем 4,9 ( $\pm 1,5$ ) месяца. Удаление аппаратов производилось из небольшого разреза над площадкой, фиксированной к неподвижной части черепа. Из этого разреза производилась выделение всей конструкции и отделение от подлежащей кости. Отмечено, что за указанный временной промежуток произошла частичная резорбция и утрата прочности фиксации во всех 11 наблюдениях. Соответственно, удаление аппарата в такой ситуации не представляло большой сложности.

Время в операционной, затраченное на удаление distractionов, фиксированных пирами составило 81,36 ( $\pm 25,6$ ) минут, на удаление аппаратов, фиксированных титановыми винтами 99,35 ( $\pm 21,14$ ) минут. Что является несомненным преимуществом этого способа фиксации. Недостатком, как уже отмечалось, является утрата прочности фиксации к 3-4 месяцу distractionного лечения, что потенциально может привести к миграции distractionа, его поломке, либо развитию релапса и рецидива деформации черепа под воздействием внешних факторов в течение ретенционного периода.



## Глава 5 Ближайшие и отдаленные результаты лечения

### 5.1 Результаты остеотомии костей и установки дистракционных аппаратов

Для проведения статистического корреляционного анализа результатов хирургического лечения, все пациенты были разделены на 4 подгруппы по возрастным значениям. Подгруппа 1 – пациенты в возрасте до 6 месяцев, подгруппа 2 – от 6 до 12 месяцев, подгруппа 3 – от 12 до 24 месяцев, подгруппа 4 – старше 24 месяцев. Значения (в минутах) продолжительности предоперационной подготовки и хирургического пособия сопоставлены с возрастом пациентов (Таблица 19).

Таблица 19 – Соотношение пациентов по продолжительности предоперационной подготовки и длительности операции

Возраст	Младше 6 месяцев	От 6 до 12 месяцев	От 12 до 24 месяцев	Старше 24 месяцев	Всего
Количество пациентов	4	42	21	22	89
%	4,4	47,1	23,5	24,7	100
Средняя продолжительность подготовки пациента (мин)	81,25± 10,3	79,63 ± 15,54	66,75 ± 12,38	68,86 ± 10,5	74,02 ± 14,6
Медиана продолжительности подготовки пациента (мин)	80	75	70	70	70
Средняя продолжительность операции (мин)	111,25 ± 21,3	138,04 ± 34,05	138,75 ± 27,7	143,4 ± 28,5	138,33 ± 31,08
Медиана продолжительности операции (мин)	105	130	127,5	142,5	130

Средняя продолжительность хирургического пособия составила 138,33(± 31,08) минут (с медианой 130 минут), с некоторым преобладанием продолжительности операции у пациентов старше 24 месяцев. Однако, статистически значимой связи между возрастом пациента и продолжительностью хирургического пособия также не выявлено ( $r=0,15$ ).

Отмечено, что с увеличением возраста пациента, уменьшается длительность предоперационной подготовки, за счет уменьшения продолжительности этапа анестезиологического пособия, корреляция между продолжительностью подготовки и возрастом пациентов прослеживается слабая ( $r = -0,27$ ).

### **Факторы влияющие на объем кровопотери**

В таблице 20 сопоставлены возраст пациентов с медианой объема кровопотери и долей кровопотери от объема циркулирующей крови (ОЦК), выраженной в процентах. Отмечено отсутствие корреляции между возрастом пациента и объемом кровопотери ( $r = 0,01$ ).

Трансфузия эритроцитарной взвеси (объем трансфузии  $213,03 \pm 99,03$  мл) потребовалась 31 пациенту (34,8%); 28 пациентам (31,4%) была проведена трансфузия свежзамороженной плазмы (объем трансфузии составил  $265,4 \pm 85,3$  мл) (Таблица 20, Рисунок 51).

Таблица 20 – Объем кровопотери в разных возрастных группах

Возраст	Младше 6 месяцев	От 6 до 12 месяцев	От 12 до 24 месяцев	Старше 24 месяцев	Всего
Количество пациентов	4	42	21	22	89
Медиана объема кровопотери (мл)	150	100	100	100	100
% от ОЦК	$24,3 \pm 11,3$	$14,5 \pm 2,5$	$14,7 \pm 3,1$	$11,7 \pm 2,5$	$14,3 \pm 1,6$
Медиана % ОЦК	22	12,2	12,5	11,9	12,4

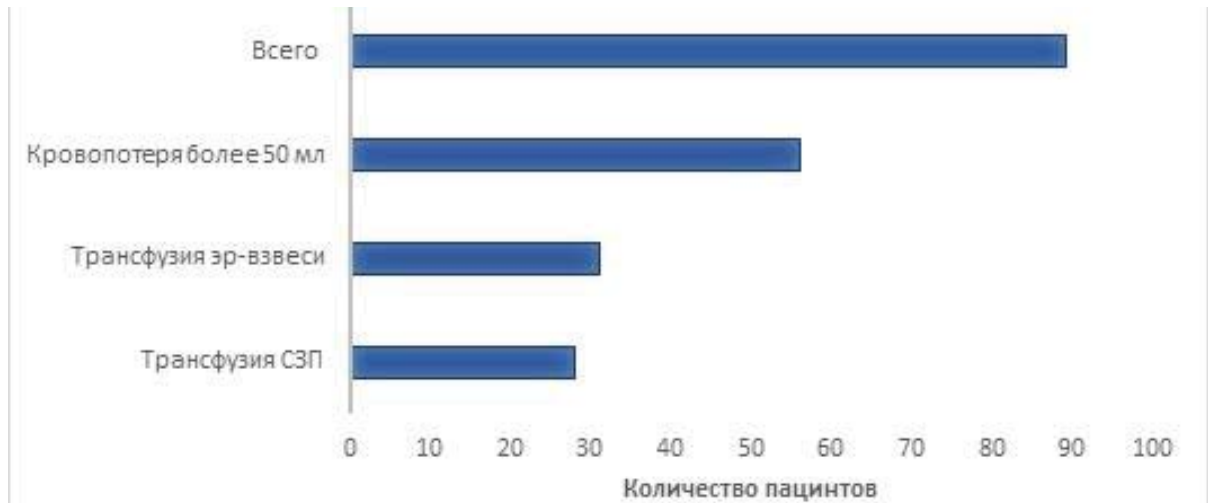


Рисунок 51 – Распределение пациентов по объему интраоперационной кровопотери, количеству случаев трансфузии компонентов крови

При изучении влияния продолжительности операции на объем интраоперационной кровопотери в разных возрастных группах, между указанными показателями статистически значимой взаимосвязи не выявлено ( $r=0,22$ ). Клинически значимая кровопотеря (более 50 мл ( $n=56$ )), коррелировала с продолжительностью хирургического лечения ( $r=0,52$ ) (Таблица 21)

Таблица 21 – Соотношение пациентов по продолжительности операции и среднему объему кровопотери

Возраст	Младше 6 месяцев	От 6 до 12 месяцев	От 12 до 24 месяцев	Старше 24 месяцев	Всего
Количество пациентов	4	42	21	22	89
Количество пациентов с кровопотерей > 50 мл	3	25	14	14	56
Средняя продолжительность операции (мин)	111,25 ± 21,3	138,04 ± 34,05	138,75 ± 27,7	143,4 ± 28,5	138,33 ± 31,08
Медиана продолжительности операции (мин)	105	130	127,5	142,5	130
Медиана объема кровопотери (мл)	150	100	100	100	100

### Факторы, влияющие на продолжительность стационарного лечения

Произведена оценка влияния различных факторов (нозологической формы заболевания, продолжительности операции, объема операционной кровопотери) на продолжительность лечения в условиях стационара. При сопоставлении значений, приведенных в таблице 22 не выявлено статистически значимой взаимосвязи между возрастом, количеством койко-дней в стационаре после операции ( $r=-0,09$ ), а также с объемом интраоперационной кровопотери ( $r=0,07$ ).

Таблица 22 – Соотношение пациентов по средней продолжительности операции, среднему объему кровопотери, послеоперационному койко-дню

Возраст	Младше 6 месяцев	От 6 до 12 месяцев	От 12 до 24 месяцев	Старше 24 месяцев	Всего
Количество пациентов	4	42	21	22	89
Средняя продолжительность операции (мин)	111,25 ± 21,3	138,04 ± 34,05	138,75 ± 27,7	143,4 ± 28,5	138,33 ± 31,08
Медиана продолжительности операции (мин)	105	130	127,5	142,5	130
Медиана объема кровопотери (мл)	150	100	100	100	100
Пребывание в условиях стационара после операции	8,5 ± 2,3	11,23 ± 13,68	9,19 ± 3,9	8,09 ± 1,9	9,85 ± 9,6
Медиана количества послеоперационных койко-дней	8,5	8	8	7	8

Для оценки влияния нозологических форм заболевания на продолжительность госпитализации, массив пациентов распределен по нозологическим формам, соотнесен с возрастными группами и оценен по основным приводившимся выше параметрам (Таблица 23-24). При анализе полученных данных, сделан вывод, что наиболее продолжительные операции, с наибольшим объемом кровопотери, пребыванием в условиях ОРИТ и послеоперационным койко-днём отмечались у пациентов с синдромом Пфайффера

( $p=0,051$ ). Признаки в других нозологических группах распределялись в практически равных интервалах.

Таблица 23 – Сравнение продолжительности госпитализации пациентов 4 возрастных групп по нозологическим формам

	Младше 6 месяцев	От 6 до 12 месяцев	От 12 до 24 месяцев	Старше 24 месяцев	Всего
Общее количество пациентов	4	42	21	22	89
Синдром Апера	2	17	9	5	33
Синдром Крузона	0	2	3	6	11
Синдром Пфайффера	1	13	3	1	18
Синдром Сэтрэ-Чотзена	0	3	1	4	8
Синдром кранио-фронтоназальной дисплазии	0	0	3	1	4
Неуточненный синдром	1	6	1	4	12
Несиндромальная патология	0	1	1	1	3

Таблица 24 – Соотношение пациентов по нозологическим формам, продолжительности операции, объему кровопотери, продолжительности пребывания в стационаре

Синдром	Апера	Крузона	Пфайффера	Сэтрэ-Чотзена	КФНД	Неуточненный синдром	Несиндромальная патология
Медиана Продолжительность операции	130	130	160	137.5	125	140	125
Медиана объема кровопотери (мл)	125	100	150	100	50	50	200
Медиана количества койко-дней после операции	7	8	9.5	8.5	7	8	8

Резюмируя изложенный материал, можно отметить следующее:

- клинически значимая кровопотеря (более 50 мл) развивалась в 62,9% наблюдений, средний объем кровопотери составил 116,5(±12,8) мл или 14,3(±1,6)% от ОЦК независимо от возраста ребенка и продолжительности операции;
- в 34,8% наблюдений потребовалась гемотрансфузия;
- средняя продолжительность пребывания в условиях стационара составила 11,8(±11,02) койко-дней и не зависела от возраста пациента и объема интраоперационной кровопотери;
- наиболее продолжительные операции и послеоперационное пребывание в стационаре в процессе лечения чаще возникали у пациентов с синдромом Пфайффера II.

## **5.2 Клинические результаты лечения**

Клинические результаты проведенного лечения оценивались по двум основным группам показателей: изменению количественных характеристик данных методов нейровизуализации (УЗ, СКТ, МРТ) и динамике изменений в неврологическом статусе пациентов.

### **Динамика неврологического статуса**

Какими бы впечатляющими не были результаты данных КТ и МРТ, оцененные по широкому спектру характеристик, основополагающей в оценке результатов нейрохирургического лечения является клиническая картина заболевания; именно она в первую очередь позволяет оценить эффективность метода.

Как отмечено выше, 98,8% пациентов исследования не имели грубого очагового неврологического дефицита; соответственно, за основной критерий оценки неврологического статуса было принято психомоторное развитие пациента. Для исследования влияния дистракционного лечения на клиническую картину оценивались темпы психомоторного развития.

Данные катамнестического осмотра формализованы и оценены при помощи

шкалы CAT/CLAMS с использованием коэффициента развития (Q), таким же образом, как и дооперационные данные. Глубина катамнеза составила в среднем 19,01 ( $\pm 17,12$ ) месяцев, с медианой 14 месяцев.

### Результаты динамики CAT/CLAMS

Для выяснения взаимосвязи между возрастом и тремя основными критериями адаптированной шкалы были построены соответствующие графики (Рисунок 52 – 54).

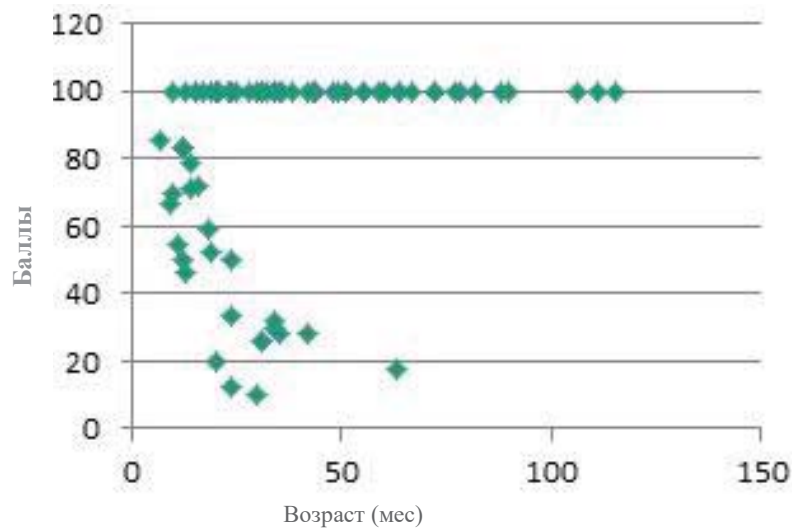


Рисунок 52 – Моторное развитие (Q-коэффициент развития) в зависимости от возраста после проведенного лечения.

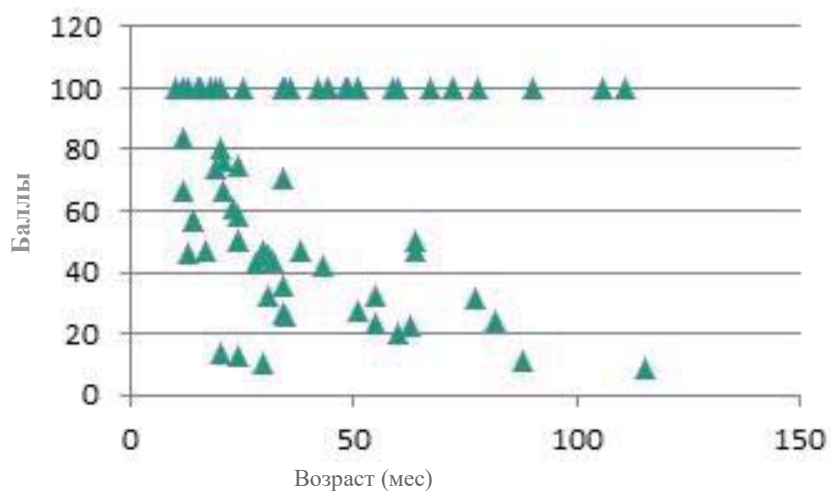


Рисунок 53 – Моторная речь (Q – коэффициент), в зависимости от возраста пациента после лечения (месяцы жизни).

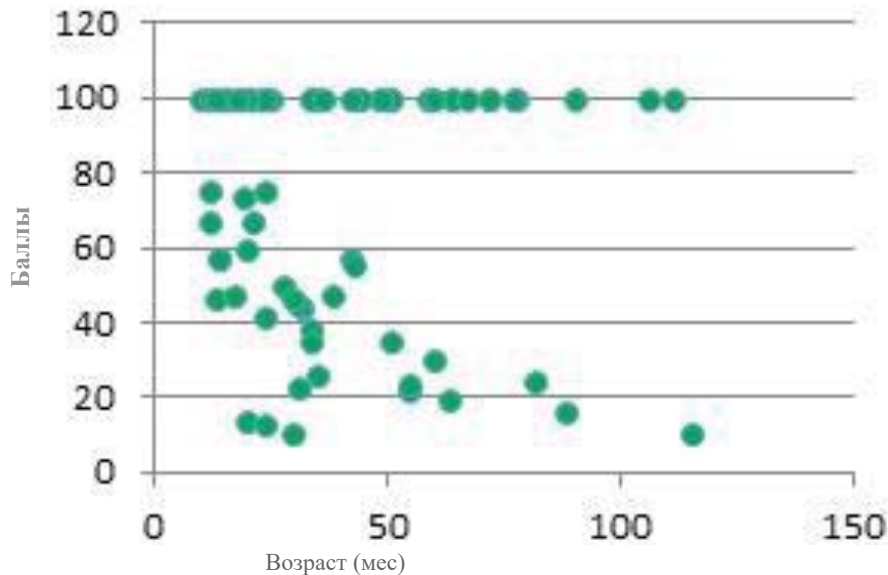


Рисунок 54 – Понимание речи (Q – коэффициент) в зависимости от возраста после лечения (месяцы жизни)

Как и до операции отсутствовали корреляции между моторным развитием ( $r=0,03$ ), моторной речью ( $r=0,02$ ), и сенсорной речью ( $r=0,02$ ) и возрастом пациента. Аналогичные данные были получены при оценке психо-моторного развития пациентов до лечения. Следовательно, можно с высокой долей вероятности предположить, что динамика психо-моторного развития не зависела только от возраста пациента, а была связана с проведенным лечением. Произведен сравнительный анализ в исследованной группе до и после лечения по трем критериям (моторное развитие/моторная речь/понимание речи), ранжированным по степени тяжести (Таблица 25).

Таблица 25 – Неврологический статус до и после лечения

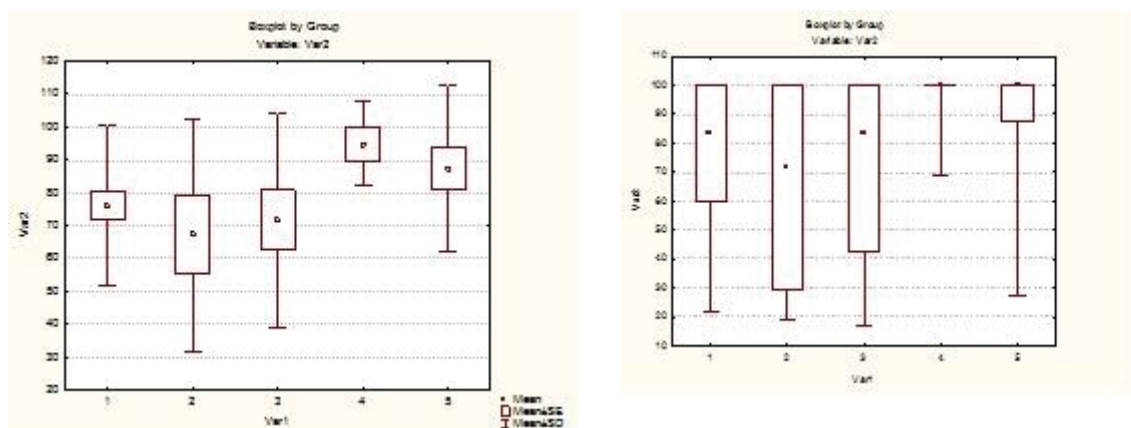
	Моторное развитие		Моторная речь		Понимание речи	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Без отставания	39 (52%)	53 (67,1%)	17 (48,6 %)	31 (43,1 %)	20 (57,1%)	39 (53,4%)
Легкая задержка	10 (13,3%)	5 (6,3%)	0	4 (5,6%)	0	3 (4,1%)
Грубая задержка	26 (34,7%)	21 (26,6%)	18 (51,4%)	37 (51,3%)	15 (42,9%)	31 (42,5%)
Всего	75 (100%)	79 (100%)	35 (100%)	72 (100%)	35 (100%)	73 (100%)



Обнаружено, что количество пациентов с грубой задержкой моторного развития после операции уменьшилось на 8%, с темповой задержкой на 7%, соответственно, количество пациентов с нормальным моторным развитием увеличилось на 15%. Количество пациентов с нормально развитой моторной речью и пониманием речи уменьшилось после лечения приблизительно на 5% в пользу пациентов с темповой задержкой психо-речевого развития. Процентное соотношение пациентов с грубой задержкой речевого развития не изменилось (51%). Полученные данные могут быть связаны с неизбежными сложностями в оценке речевого развития у пациентов 1 года жизни и ограничениями техники использованной методики.

Проведено сравнение изменения темпов психомоторного развития для каждого синдрома в отдельности (Приложение Е).

Выборка пациентов разбита на 5 подгрупп в соответствии с видом синдрома пациента (пациенты с кранио-фронтально-назальной дисплазией, неуточненными синдромами и несиндромальные объединены в одну в связи с малым количеством респондентов в выборке). Отмечена схожая динамика темпов психомоторного развития при различных синдромах (Рисунок 55-57).

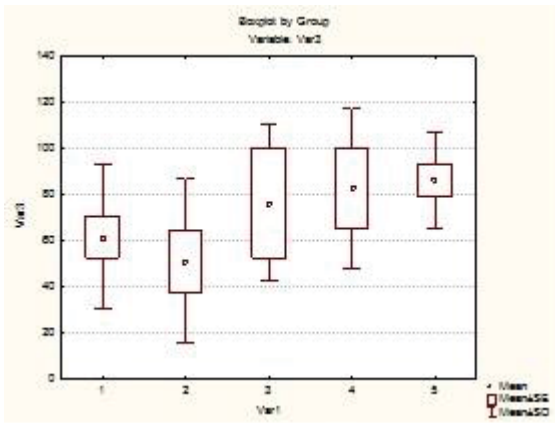


А

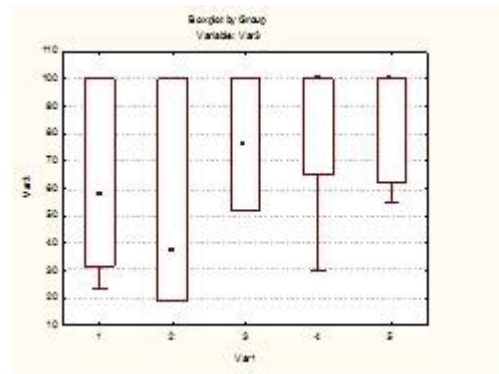
Б

Рисунок 55 – Моторное развитие пациентов с синдромами 5 основных подгрупп.

До distractionного лечения (А); после distractionного лечения (Б)

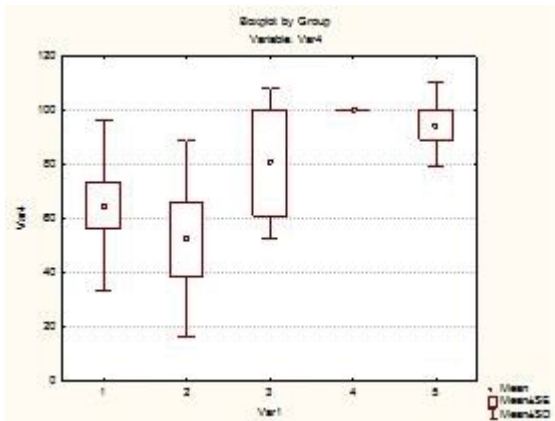


А

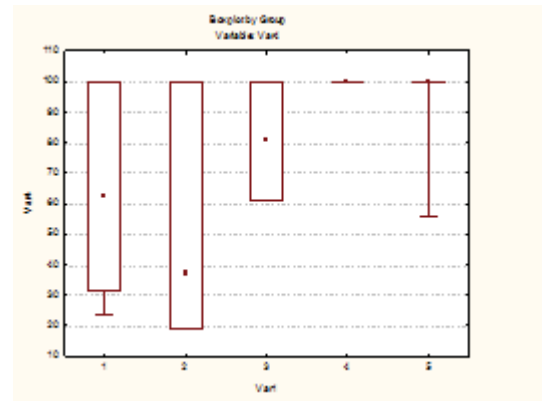


Б

Рисунок 56 – Речевое развитие пациентов с синдромами 5 основных подгрупп. До дистракционного лечения (А); после дистракционного лечения (Б)



А



Б

Рисунок 57 – Понимание речи (выполнение заданий) пациентов с синдромами 5 основных подгрупп. До дистракционного лечения (А); после дистракционного лечения (Б)

Неравномерность двух сравниваемых групп можно объяснить распределением по возрасту изучаемой популяции и особенностями метода оценки. Медиана возраста пациента к моменту операции составила 11 месяцев, к моменту постдистракционной оценки неврологического статуса – 34 месяца (при медиане глубины катамнеза в 14 месяцев). Адаптированная шкала оценки развития ребенка не предполагает сбор данных о речевом и психическом развитии у пациента младше 12 месяцев.

Подводя итог проведенному исследованию темпов психомоторного развития

пациентов можно сделать вывод, о том, что дистракционное лечение является одним из факторов, влияющих на темп психомоторного развития в положительную сторону, независимо от возраста и синдрома ребенка.

### **6.3 Рентгенологические и волюмометрические результаты лечения**

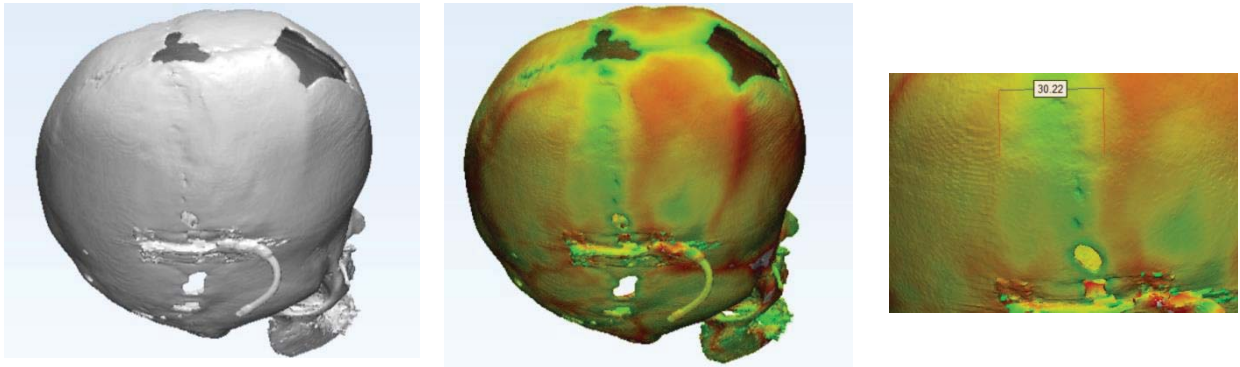
Проведена оценка отдаленных результатов дистракционного лечения с использованием данных дополнительных методов исследования: УЗ и СКТ [4].

#### **Регенерация костной ткани. Ультразвуковая и рентгенодиагностика регенерата, и возможность его мониторинга в процессе дистракции**

Костный регенерат формирующийся в зазоре остеотомии в процессе дистракционного остеогенеза изучен с использованием ультразвукового и рентгенологических методов исследования. УЗИ области дистракции позволило оценить размеры костного дефекта, который формировался в процессе перемещения кости, что было использовано для динамической оценки лечения. По мере формирования регенерата отмечалось снижение УЗ-прозрачности, появление гиперэхогенных включений в области костного дефекта, что свидетельствовало о продолжающейся минерализации первичного мягкотканного регенерата. Оценить структуру формирующегося регенерата до появления оссификации было сложно из-за небольшой толщины костей, между которыми происходило формирование регенерата, а также анатомической особенности исследуемой области, где, на относительно небольшой глубине располагались ткани разной эхогенности. Оссификация регенерата может начинаться уже в периоде дистракции или в ретенционном периоде, окончательное же ее завершение происходит к концу ретенционного периода или после удаления дистракционных устройств.

Использованный в исследовании диагностический протокол включал проведение СКТ-исследования по окончании ретенционного периода, перед удалением дистракторов. Исследование осуществлялось в костном и мягкотканом режимах. Проводилась также исследование 3D-изображений черепа. Выявлено, что стандартные аксиальные срезы, а также реформаты не позволяют четко судить

о степени зрелости регенерата, поэтому не было возможности оценить динамику КТ-картины формирования регенерата. Затруднительно это было сделать и при помощи построения традиционных 3D изображений черепа. Поэтому, в исследовании использованы трехмерные цветные модели, отражающие толщину костных структур [125] (Рисунок 58).



А

Б

В

Рисунок 58 – Используемые в исследовании 3D-КТ изображения для анализа формирования регенерата. Стандартная 3D модель черепа по завершению периода ретенции: определяется равномерно окрашенный регенерат, выглядящий однородно и не позволяющий определить его границы и оценить структуру (А); 3D-цветовая модель, отображающая результаты анализа толщины костных структур (Б); увеличенный фрагмент рисунка «Б»: визуализируются края кости, подвергшейся остеотомии (оранжевый цвет), расстояние между которыми соответствует длине distraction, в центральной части регенерата визуализируется наиболее тонкий слой (зеленый цвет) с минимальными костными дефектами (В).

Выявлено, что по краям остеотомии регенерат имеет толщину исходной кости и имеет однородную окраску на цветовой модели. Расстояние между зонами с такой окраской соответствует длине, на которую осуществлялась distraction. По направлению к центральной части регенерата отмечалось истончение кости или она отсутствовала. Анализ СКТ изображений выявил отсутствие формирования регенерата в двух наблюдениях. При этом не отмечалось формирования костных мостиков, соединяющих края постдистракционного костного дефекта.

В то же время анализ цветowych моделей выявил формирование костного регенерата, прилежащего к краям костного дефекта, а отсутствие кости в центральной области свидетельствовало о незавершенной минерализации. Оссификация регенерата на СКТ выглядела в виде спикуюобразных выростов, направление которых было параллельно вектору distraction. Минерализация регенерата происходила как со стороны перемещаемого костного лоскута, так и со стороны остающейся неподвижной части черепа. Это подтверждает регенеративную активность обеих костных частей, а также значение сохранения васкуляризации перемещаемой кости, которую во время операции не отделяли от твердой мозговой оболочки.

### Классификация костного регенерата

В 11 наблюдениях УЗ-исследование регенерата проведено в пределах 7 дней от КТ-исследования, которое было выполнено непосредственно перед удалением distraction-аппаратов. В 4 наблюдениях проводилось динамическое УЗИ на этапах distraction, позволившее оценить УЗ картину формирования регенерата (Рисунок 59).

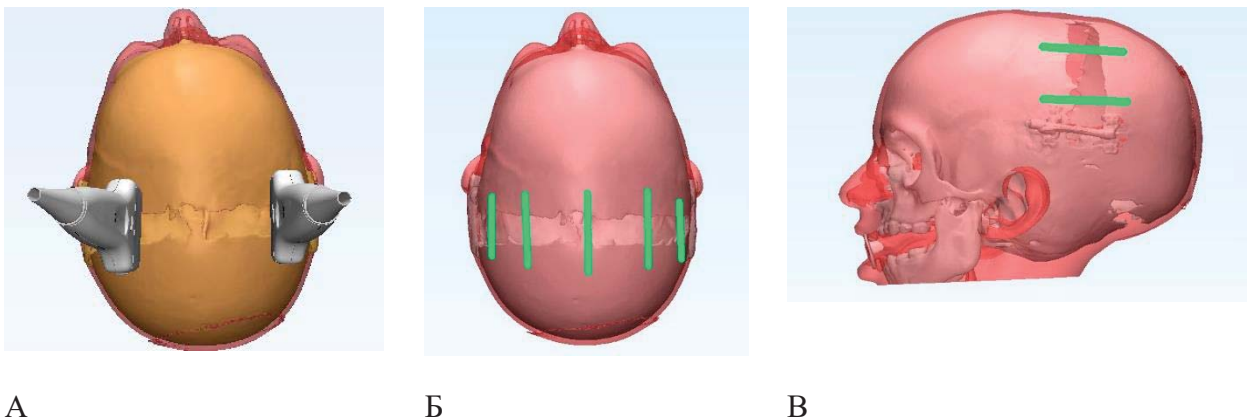


Рисунок 59 – Схематическое изображение протокола УЗИ, использованного в работе. Расположение датчиков в плоскости перпендикулярной линии регенерата (А); области УЗ сканирования костей свода черепа (Б,В).

Протокол включал исследование УЗ- картины в стандартных положениях датчика в плоскости, перпендикулярной линии distraction. Полученные

изображения использовались для дальнейшего анализа.

Формализованная оценка СКТ и УЗ-картины регенерата проводилась с использованием приведенной шкалы. УЗ-картина области distraction зависела от стадии distractionного лечения. На начальной стадии выявлялась картина ультразвукового окна, которое увеличивалось в течение distraction (Таблица 26).

Таблица 26 – СКТ и УЗ шкала оценки степени формирования регенерата свода черепа

Ранги шкалы	КТ характеристика	УЗИ характеристика
0 ст	Не визуализируется	полная сквозная передача УЗ-волн, явный разрыв поля и без эхогенного материала
1 ст	Частичная регенерация (<50%)	частичная сквозная передача УЗ-волн, менее 50% эхогенного материала
2 ст	Регенерат сформирован, Единичные костные дефекты (>50%)	частичная сквозная передача УЗ-волн частично затененных разрывов пробелов и в более 50% представленная эхогенным материалом
3 ст	Полностью сформированный регенерат	нет сквозной передачи УЗ-волн, невидимых разрывов и 100% эхогенный материал

Расстояние между краями костного окна соответствовало длине distraction. К концу периода distraction отмечалось появление гиперэхогенных включений, которые прилежали к краям костного дефекта. Наибольшего развития указанные структуры получали в течение периода ретенции, когда отмечалось сливание гиперэхогенных полей с полным закрытием УЗ-окна (Рисунок 60).

При динамических УЗ-исследованиях в течение периода ретенции также наблюдалось постепенное закрытие УЗ-окна за счет появления гиперэхогенных включений. Они начинали проявляться непосредственно у двух краев первоначального окна, постепенно увеличиваясь в сторону центра костного зазора (Рисунок 61).

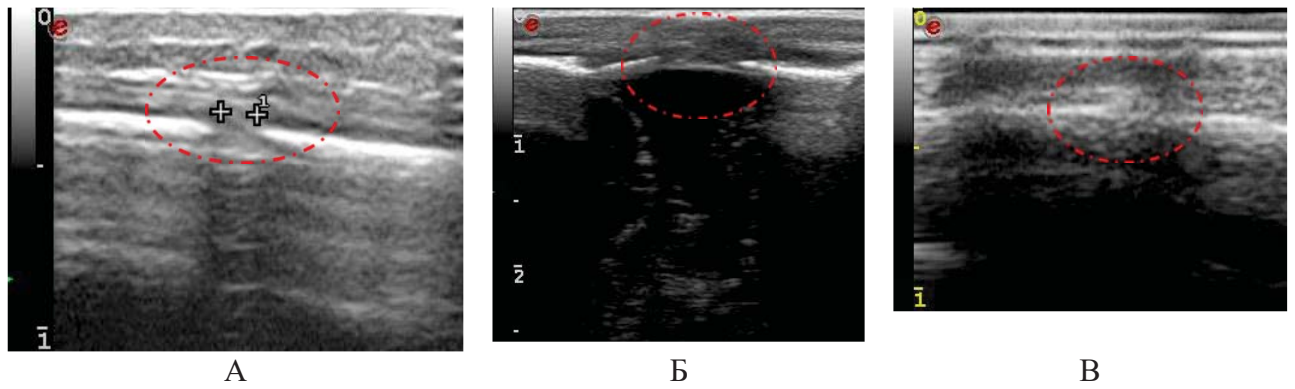


Рисунок 60 – Ультразвуковая картина в течение периодов лечения. На этапе дистракции визуализируется костное УЗ-окно, соответствующее диастазу между краями костного дефекта (А); в течение периода дистракции отмечается появление гиперэхогенных включений, прилежащих к краям костного дефекта (Б); на этапе ретенции УЗ-окно более, чем на 50% закрыто гиперэхогенными структурами, что соответствует продолженной оссификации регенерата (В).

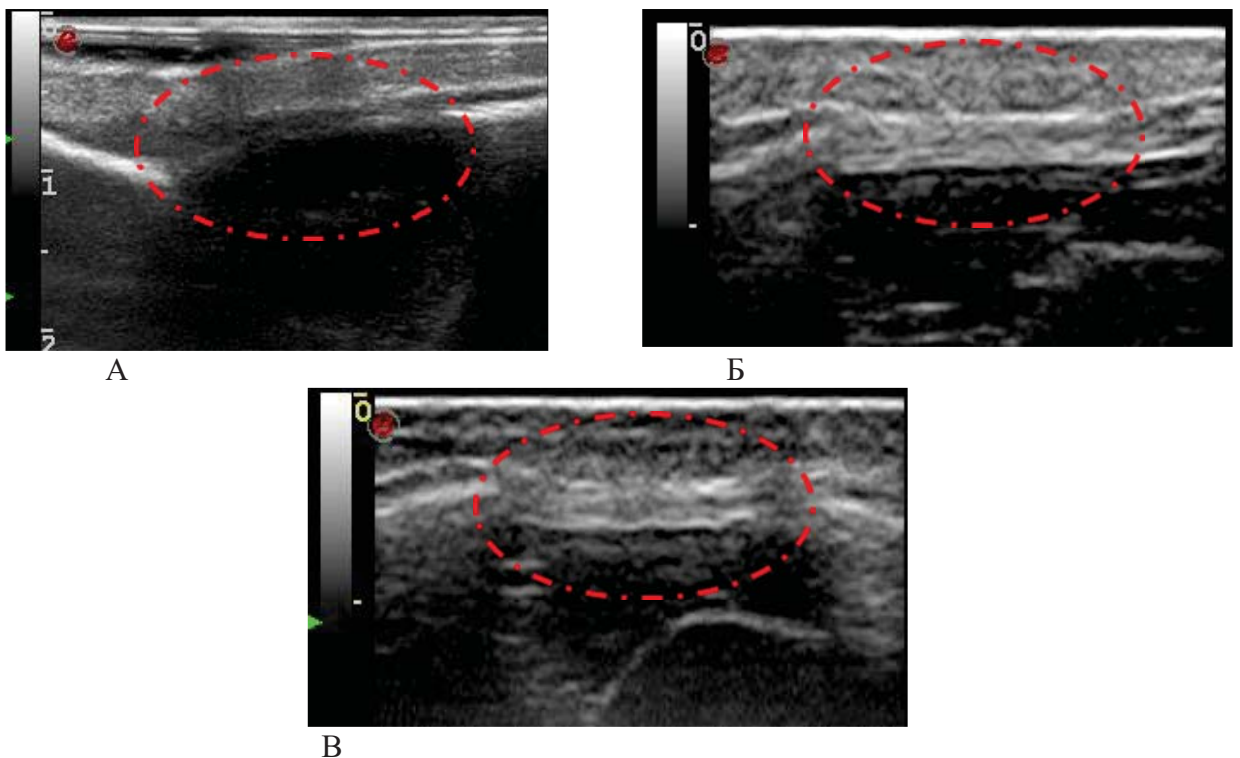


Рисунок 61 – УЗ-картина стадий формирования регенерата при дистракции костей свода черепа (результат сканирования в левой теменно-затылочной области). Картина УЗ окна в начале периода ретенции, еще нет признаков формирования регенерата (А); 1 мес течения периода ретенции, выявлены гиперэхогенные включения (Б); 2 мес ретенции, продолжающееся «закрытие» костного окна (В).

Не отмечено формирования обособленных очагов остеогенеза, которые были бы не связаны с краями кости. Сравнительный анализ СКТ и УЗ-картины области регенерата выявил их практически полное соответствие, единственным преимуществом СКТ являлась возможность объективно измерить толщину формирующегося регенерата (Рисунок 62).

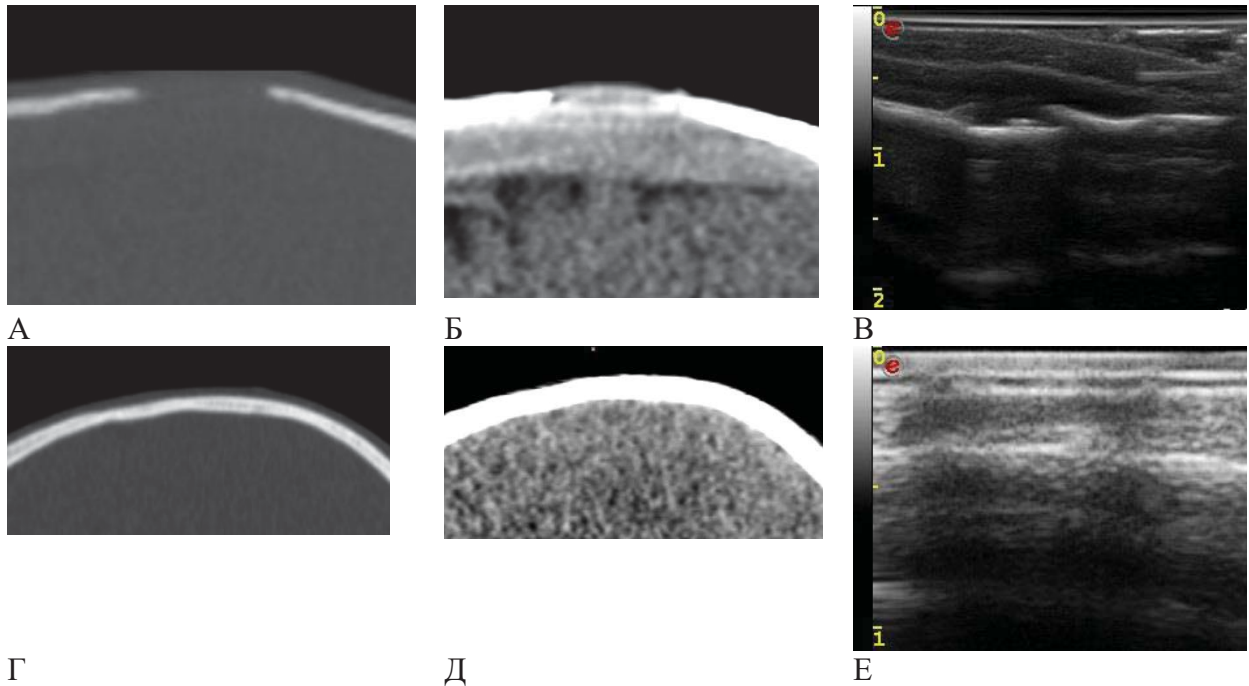


Рисунок 62 – Сравнение СКТ реформатов (в костном и мягкотканном режимах) и УЗИ регенерата. Верхний ряд – по окончании периода ретенции, нижний – спустя 6 мес после удаления дистракторов. Определяются четкие края костного дефекта (А); отмечаются артефакты на границе костных и мягкотканых структур (Б); УЗ картина с краевыми артефактами (В); формирование полноценного регенерата (Г,Д); эхогенное окно не определяется. (Е)

Были выявлены следующие СКТ-градации костного регенерата к моменту окончания периода ретенции (Рисунок 63).



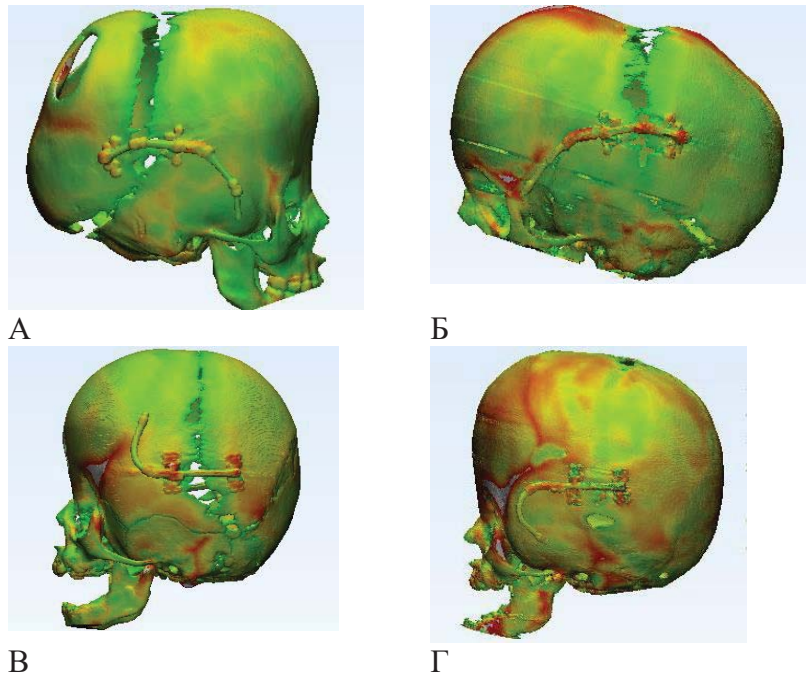


Рисунок 63 – КТ после дистракции костей свода черепа перед удалением дистракторов. Визуализация костного регенерата, основанная на анализе толщины костных структур в виде цветовой модели. «0» степень выявляется костный дефект в области дистракции, края представлены тонкой костью (зеленый цвет) (А); «1» степень представлена формированием костных мостиков, более 50% площади костного дефекта остается незакрытой костной тканью (Б); «2» степень – более 50% площади области регенерации закрыта костной тканью (В); «3» степень – формирование полноценного регенерата, цветовые границы перестают быть четкими, что свидетельствует об утолщении кости (Г).

В 11 наблюдениях проведено сравнение СКТ и УЗ-данных, полученных при оценке регенерата по представленной выше шкале. В 5 наблюдениях отмечено полное совпадение результатов, в оставшихся наблюдениях отмечено расхождение, но не более, чем на 1 пункт. Статистический анализ подтвердил достоверную сильную корреляцию ( $r=0,7$ ;  $p=0,02$ ) (Рисунок 64).

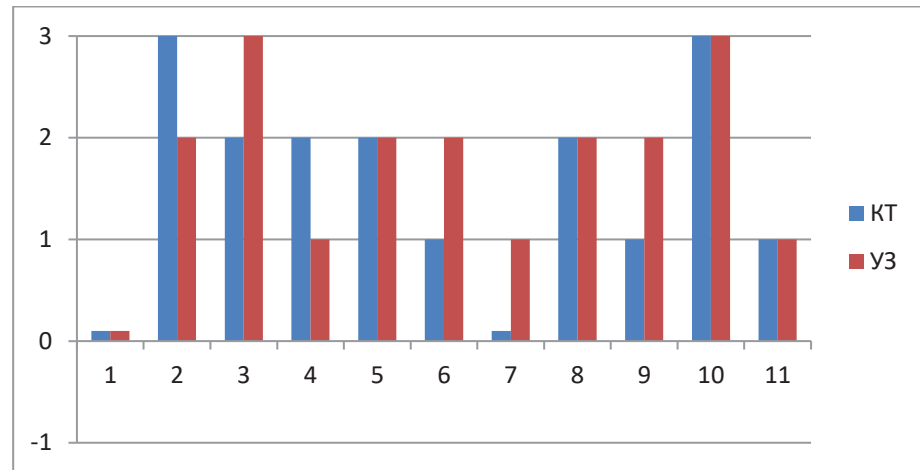


Рисунок 64 – Диаграмма сравнения КТ и УЗ характеристики регенерата по шкале (0-3). Выявлена сильная корреляция ( $r=0,7$ ), статистически достоверная ( $p=0,02$ ).

### Факторы, оказывающие влияние на формирование регенерата

Проведен статистический анализ, направленный на выявление факторов, которые могут оказать влияние на степень формирования костного регенерата при ДКТЗО. Выявлена обратная сильная ( $r=-0,76$ ) достоверная ( $p=0,0048$ ) корреляция между степенью, и, следовательно, зрелостью регенерата и возрастом пациента (Рисунок 65).

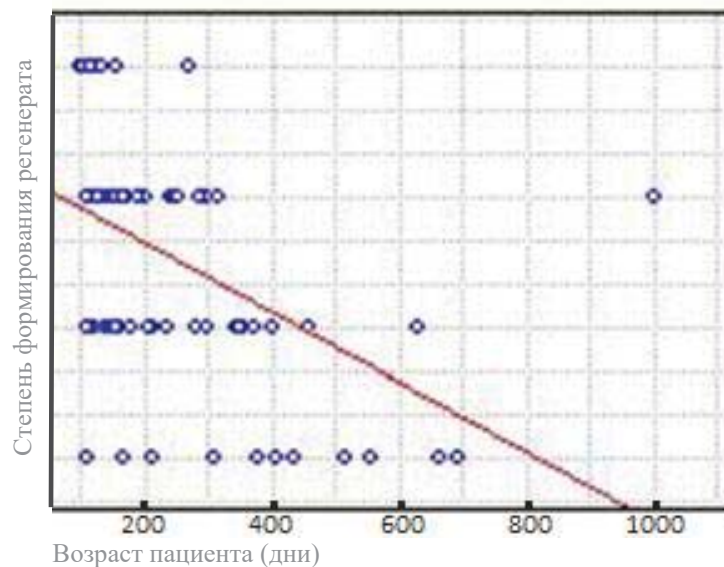


Рисунок 65 – Корреляционная зависимость между степенью формирования регенерата и возрастом пациента к моменту операции.

Также определялась обратная корреляция средней силы между зрелостью

регенерата и скоростью distraction (r=-0,4; p=0,17). Влияния нозологической формы синдромального заболевания на процесс формирования регенерата не выявлено.

Таблица 27 – Влияние различных факторов на степень формирования регенерата

	Степень формирования регенерата				Корреляция (r)	Достоверность (p)
	0	1	2	3		
Возраст к моменту distraction (дни)	1080,77 ± 583,22	624,35 ± 401,59	461,81 ± 465,16	264 ± 139,25	-0,54	0,00001
Средняя толщина кости (мм)	2,77 ± 0,62	2,94 ± 0,84	3,01 ± 0,64	2,85 ± 0,65	0,04	0,73
Продолжительность distractionного периода (дни)	45,62 ± 8,41	49,36 ± 12,09	50,14 ± 10,5	48,33 ± 9,39	0,1	0,34
Продолжительность ретенционного периода (дни)	138,92 ± 69,68	128,92 ± 52,03	165,06 ± 55,17	175,25 ± 71,12	0,3	0,01
Время между установкой и удалением дистракторов	189,69 ± 66,73	185,31 ± 58,37	222,14 ± 57,45	228,5 ± 69,06	0,3	0,009

Проведено исследование зависимости степени изменения морфологии свода черепа, от возраста пациента. Морфологический результат лечения оценивался по динамике изменения краниального индекса (КИ).

$$\text{КИ} = \frac{\text{максимальный поперечный размер}}{\text{максимальный продольный размер}} \times 100\%$$

$$\text{Разность КИ} = \text{КИ до лечения} - \text{КИ после лечения}$$

$$\text{Динамика КИ (\%)} = \frac{\text{Разность КИ}}{\text{КИ до лечения}} \times 100\%$$

Измерение КИ у пациентов после distractionного лечения, проведенного в разные возрастные периоды, выявило наиболее выраженные изменения у пациентов старше 7 месяцев (Таблица 28). Аналогичные изменения были выявлены

и в группе пациентов с детальным краниометрическим анализом (Приложение Е).

Таблица 28 – Динамика изменения КИ разных возрастных групп

	Возрастные группы				Корреляция (r)	Достоверность (p)
	<7 мес	7-12 мес	12-24 мес	>24 мес		
N	14	31	20	23		
Динамика КИ (%)	2,33±2,19	8,25±7,16	8,69±6,69	10,41±6,73	0,4	0,0005

Выявлена положительная достоверная корреляция между возрастом пациента и степенью морфологических изменений после дистракционного лечения ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ) (Рисунок 66).

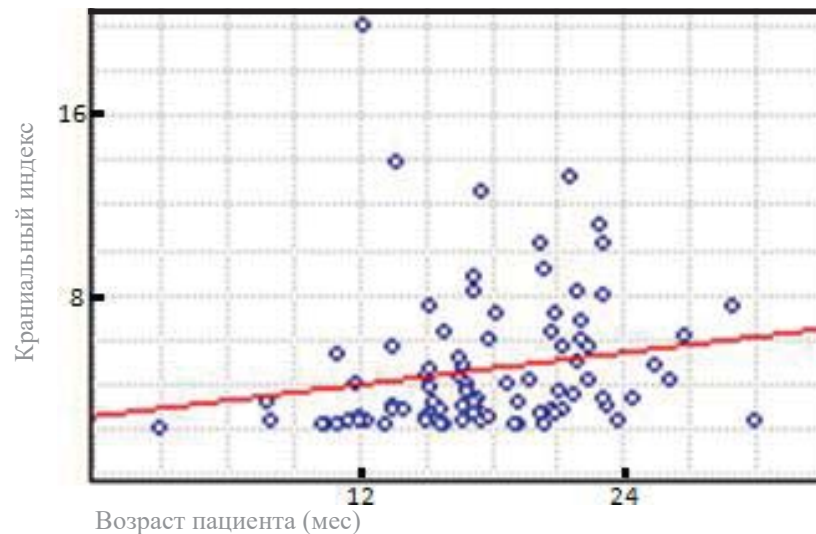


Рисунок 66 - Корреляционная зависимость между изменением краниального индекса и возрастом пациента к моменту операции.

Таким образом, установлено, что с увеличением возраста пациента к моменту дистракционного лечения, происходят наиболее выраженные изменения КИ, в виде наибольшего увеличения продольного размера черепа, без существенного увеличения поперечного размера. Такой результат лечения является наиболее приемлемым для пациентов с брахицефалией, когда отмечаются исходно высокие

цифры КИ, а лучшему морфологическому результату соответствует большее изменение краниального индекса в сторону его уменьшения.

Выявлена противоположная направленность параметров, влияющих на результат дистракционного лечения, и зависящих от возраста пациента (Рисунок 67). Так, степень зрелости костного регенерата с увеличением возраста пациента уменьшается, а морфология (КИ) улучшается.

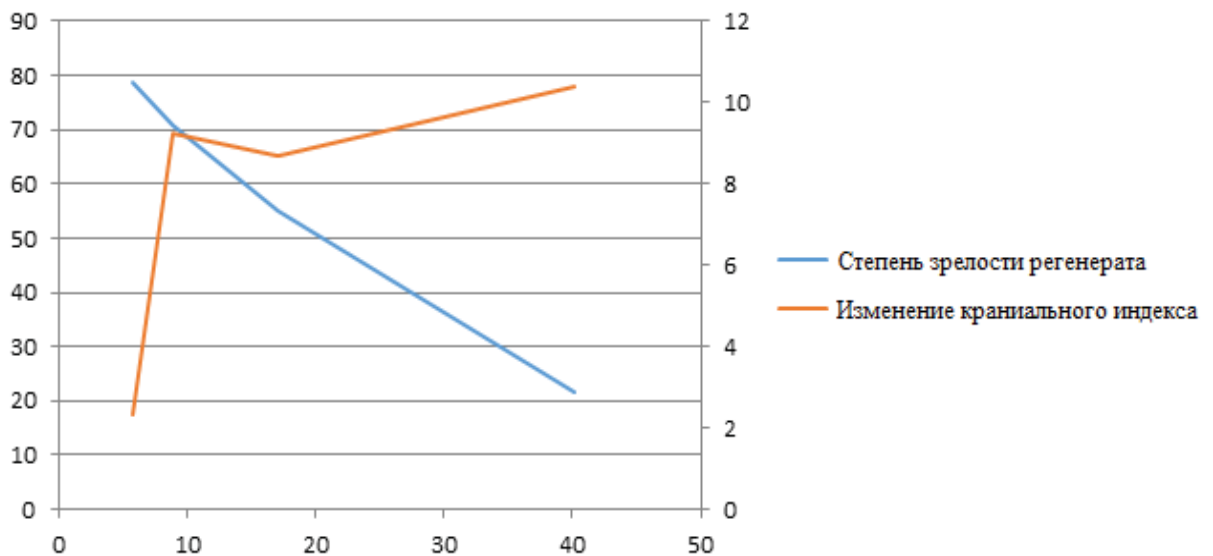


Рисунок 67 – Зависимость степени зрелости костного регенерата и изменения краниального индекса от возраста пациента.

Точка пересечения кривых (в пределах 8-12 месяцев) определяет оптимальный возраст пациентов для дистракционного лечения. В данном возрастном интервале могут быть достигнуты лучшие морфологические изменения и формирование регенерата оптимальной степени зрелости, обеспечивающий стабильность полученного результата.

### Результаты волюмометрии

Основной проблемой, решаемой при проведении дистракционного лечения, является устранение краниocereбральной диспропорции посредством искусственного увеличения интракраниального объема. Изучен прирост внутричерепного объема у пациентов исследования после проведенного

дистракционного лечения, в сравнении с исходным объемом.

В таблице 29 приведены средние значения внутричерепного объема до и после проведенного лечения. Вычислена разница между ними в абсолютном и процентом отношениях (Таблица 29, Рисунок 68). Установлена статистически достоверная разница в приросте внутричерепного объема в среднем на 275,65 мл ( $p=0,0005$ ). Минимальный прирост объема составил 53,02 мл, максимальный - 639,2 мл.

Таблица 29 – Соотношение дооперационного внутричерепного объема и его прирост после дистракционного лечения

Внутричерепной объем	Перед дистракцией (мл)	После дистракции (мл)	Разница (мл)	Разница (%)	p
Среднее	1073,56± 207,7	1349,22± 217,04	275,65±115,3	27,36±16,59	<0,01

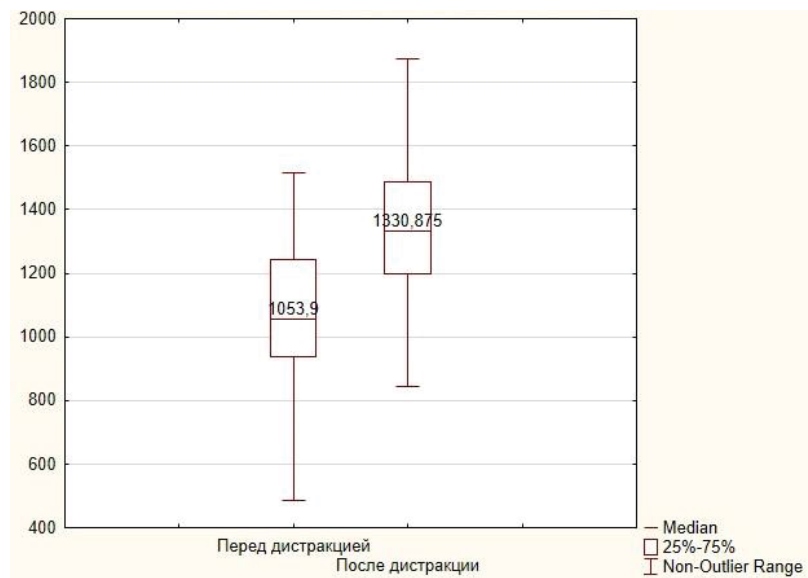


Рисунок 68 – Графики распределения внутричерепного объема до и после дистракции

Для оценки влияния различных факторов на прирост внутричерепного объема, серия пациентов разделена на 4 подгруппы в соответствии с возрастом, для

каждой группы обозначена медиана прироста внутричерепного объема (Таблица 30, Рисунок 69). После сравнения данных таблицы и графиков распределения, выявлены статистически значимые различия в приросте внутричерепного объема после дистракционного лечения для разных возрастных групп ( $p=0,016$ ). Наибольшего прироста внутричерепного объема удалось добиться у пациентов в возрасте старше 6 и моложе 12 месяцев, наименьшего у пациентов старше 2 лет.

Таблица 30 – Распределения значений прироста внутричерепного объема в разных возрастных группах

	<6 месяцев	От 7 до 12 месяцев	От 13 до 24 месяцев	Старше 24 месяцев
Количество пациентов	14	33	20	22
Медиана прироста внутричерепного объёма (мл)	288,67	295	249,48	236,23

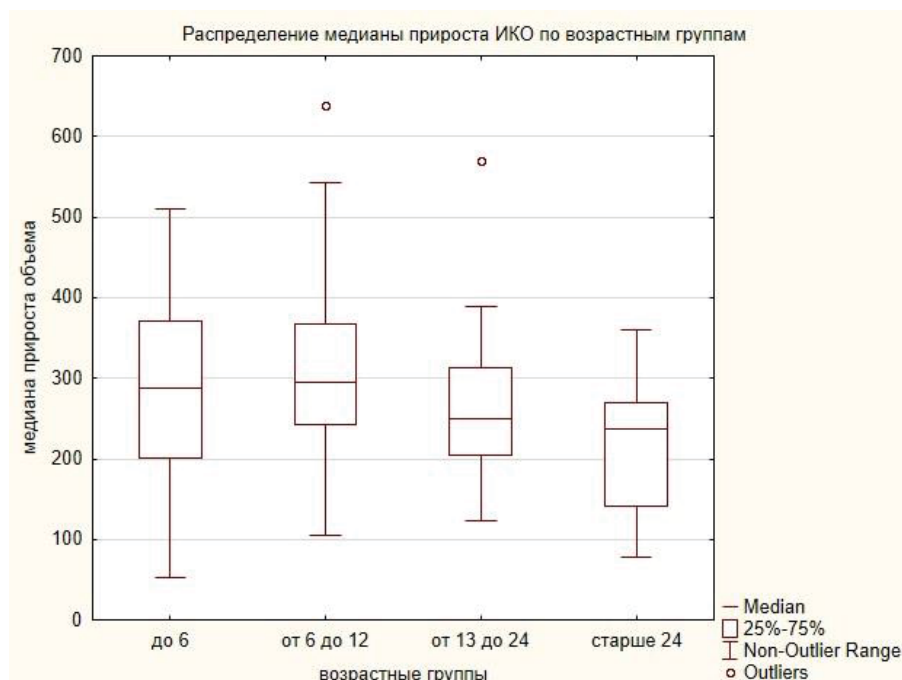


Рисунок 69 – Распределение медиан прироста внутричерепного объема по возрастным группам

Проанализирована зависимость прироста внутричерепного объема от нозологической формы заболевания пациента (Таблица 31, Рисунок 70).

Таблица 31 – Распределение значений прироста ИКО по нозологическим формам пациентов

	Количество	Медиана прироста внутричерепного объёма (мл)
Без синдрома	3	231,9
Синдром Апера	33	301,3
Синдром Крузона	11	250,8
Синдром Пфайффера	18	250
Синдром Сэтрэ-Чойзена	8	255,2
Неуточненный синдром	12	268,7
КФНД	4	163,5

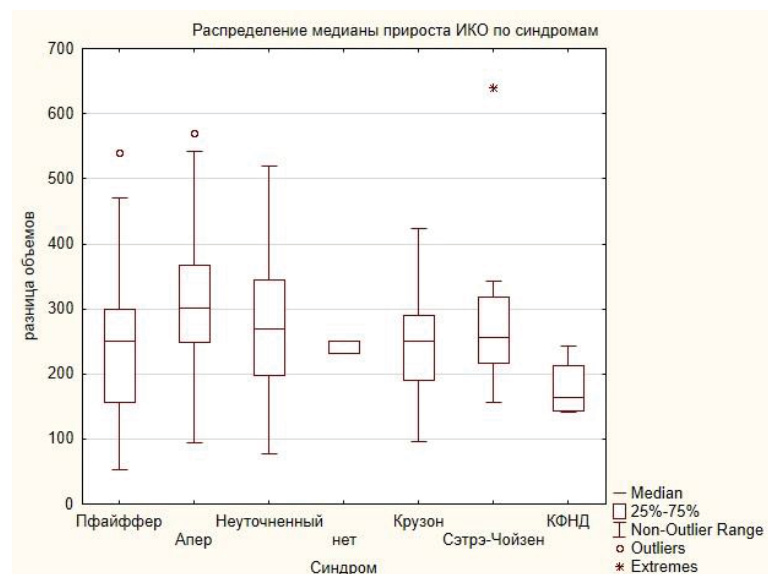


Рисунок 70 – Распределение медиан прироста внутричерепного объема по синдромам

Выявлена статистически значимая разница в приросте внутричерепного объема после дистракционного лечения для разных синдромов ( $p=0,05$  Kruskal-Wallis). Из общего массива данных выделяется группа пациентов с синдромом Апера, Обнаружена статистически значимая разница среднего прироста



внутричерепного объема при синдроме Апера, по сравнению с синдромом Крузона, Пфайффера, КФНД и пациентами с несиндромальными краниостенозами. Большинству пациентов с синдромом Апера дистракционное лечение проводилось в возрасте от 6 до 12 месяцев (Рисунок 71), что еще раз подтверждает зависимость степени прироста ИКО от возраста пациента к моменту операции.

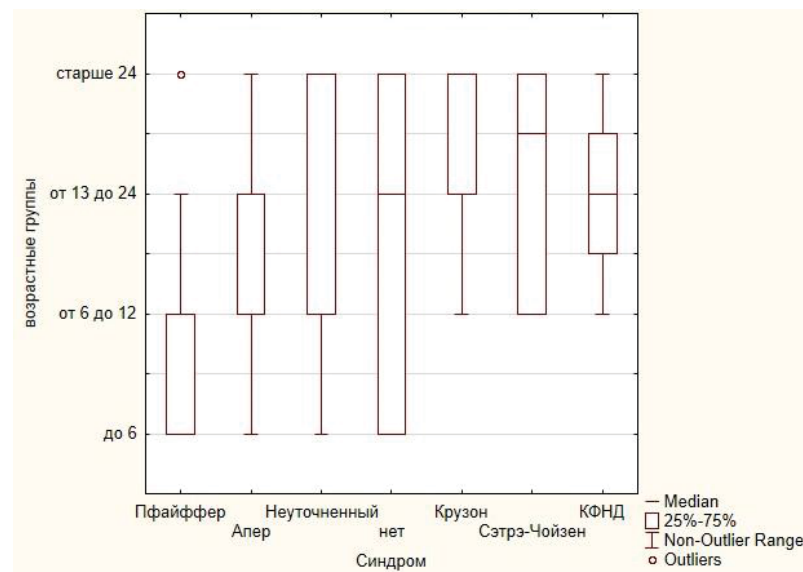


Рисунок 71 – Распределение пациентов с синдромальными краниостенозами по возрастным группам.

Изучена зависимость прироста ИКО от длины дистракции на виртуальной модели у 88 пациентов исследования. Для этого медиана длины дистракции сопоставлена с медианой прироста объема. В случаях, когда проводилась асимметричная дистракция и дистракция с ротацией костного лоскута вычислено среднее значение длины дистракции (Рисунок 72, 73).

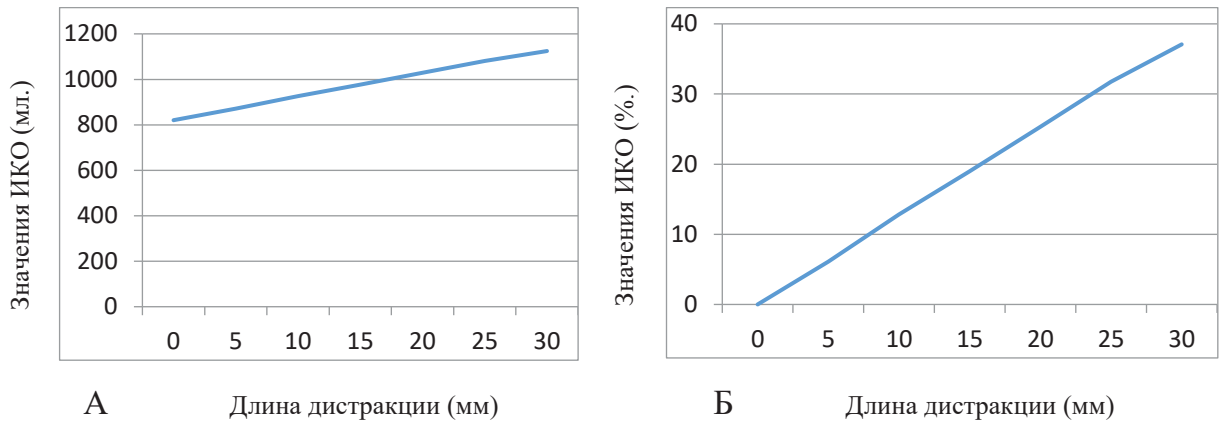


Рисунок 72 – Моделирование изменения ИКО в зависимости от длины distraction: абсолютные значения ИКО (в мл.) (А); относительные изменения ИКО (в %) (Б)

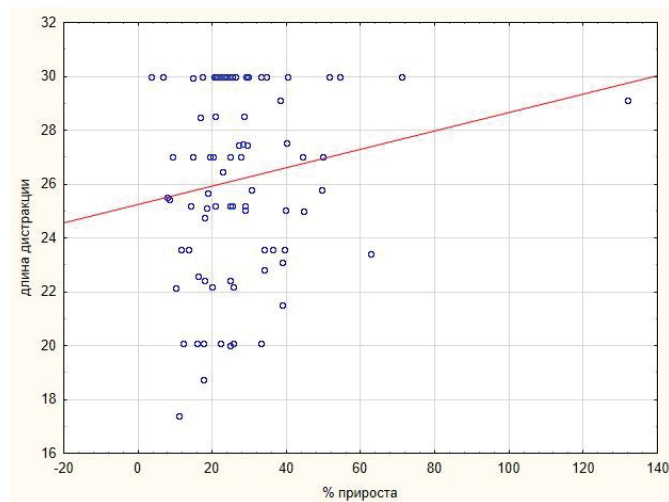


Рисунок 73 – Соотношение прироста внутричерепного объема (в %) и длины distraction.

Медиана длины distraction составила 27 мм. Не выявлено статистически значимой зависимости между длиной distraction и приростом внутричерепного объема ( $p=0.4$ ), в том числе в подгруппах различных протоколов distraction, включая протокол с ротацией костного лоскута. Выявленные различия между distraction, выполненной на виртуальной модели (Рисунок 73) и реальными результатами связаны с тем, что на прирост внутричерепного объема влияет множество факторов, таких как: возраст ребенка, площадь выдвигаемого

затылочного лоскута, индивидуальные особенности строения свода и основания черепа у каждого ребенка.

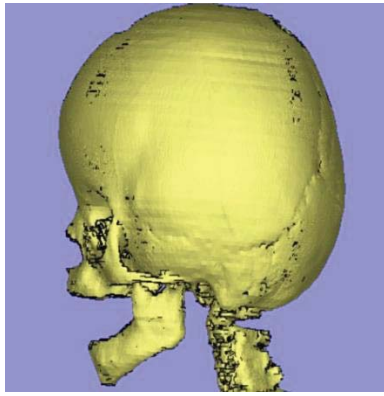
Статистически значимого влияния степени прироста внутричерепного объема на динамику психомоторного развития не выявлено ( $p=0,95$ ). На психомоторное развитие ребенка влияет большое количество факторов и индивидуальных особенностей организма.

Таким образом, резюмируя результаты проведенного исследования сделаны выводы:

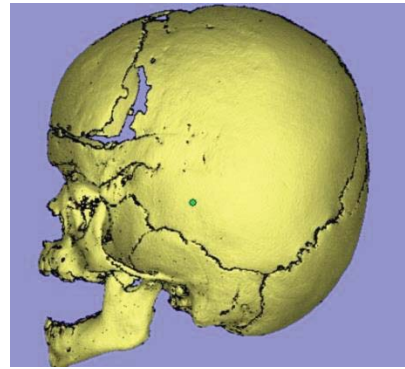
- Используя метод ДКТЗО можно достоверно значимо увеличить интракраниальный объем;
- На прирост внутричерепного объема влияет возраст, при котором проведено дистракционное лечение. Максимального прироста объема после дистракции можно добиться, проводя её во втором полугодии жизни пациента;
- При планировании дистракционного лечения следует учитывать не только длину дистракции, но и площадь выдвигаемого лоскута, а также возраст пациента;
- Прирост внутричерепного объема, как изолированный фактор не оказывает решающего влияния на темпы психомоторного развития ребенка.

### **Сравнение результатов волюмометрии при ДКТЗО и других реконструктивных вмешательствах**

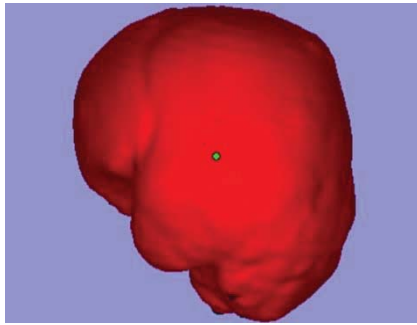
Важным аспектом проведенного исследования являлось определение эффективности метода ДКТЗО по сравнению с другими методами хирургической коррекции краниосиностозов, используемые у пациентов с синдромальной патологией. Рассмотрены фронто-орбитальное выдвижение (ФОВ) (Рисунок 74), как наиболее распространенный метод коррекции краниocereбральной диспропорции, и дистракция кранио-фациального моноблока или моноблоковая дистракция (МБД) (Рисунок 75).



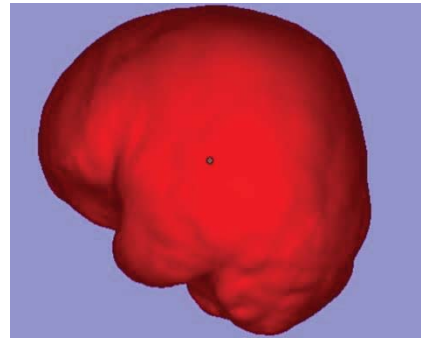
А



Б

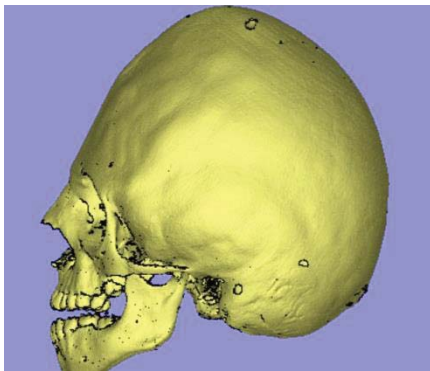


В

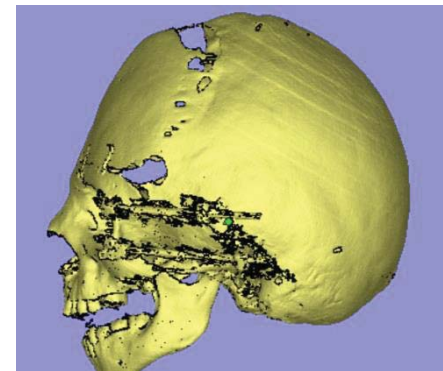


Г

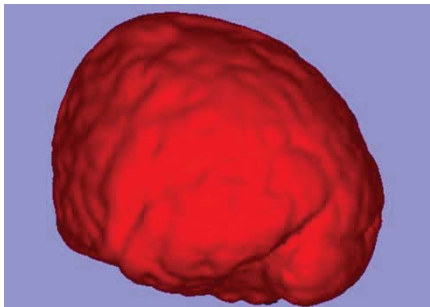
Рисунок 74 – 3D реконструкция результатов КТ до ФОВ (А); результаты КТ после ФОВ (Б); виртуальная волюмометрия до операции (В); после операции (Г)



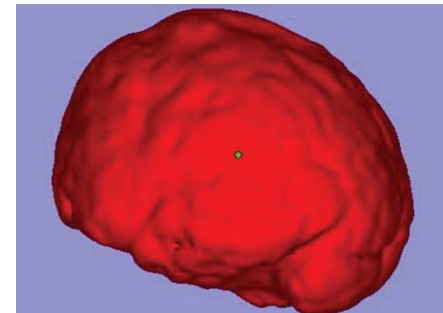
А



Б



В



Г

Рисунок 75 – 3D реконструкция результатов КТ до МБД (А); результаты КТ после МБД (Б); виртуальная волюмометрия до операции (В) после операции (Г)

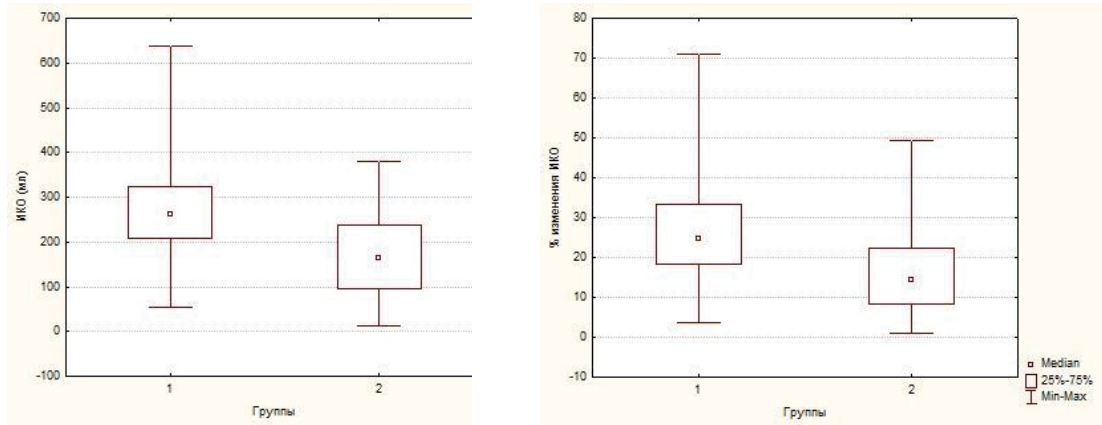
При указанных вмешательствах производится увеличение полости черепа за счет одномоментного выдвижения костей лобно-орбитальной области (при ФОВ), либо постепенное выдвижение при помощи дистракторов (при МБД). Указанные операции ранее применялись, как метод выбора при лечении синдромальных краниосиностозов, проявлявшихся брахицефалией. Проведен сравнительный анализ прироста ИКО при указанных видах хирургических вмешательств. Результаты сравнения прироста при ДКТЗО и ФОВ представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Сравнительный анализ ИКО в группах пациентов с ДКТЗО и ФОВ

	ДКТЗО	ФОВ	p
Количество наблюдений	88	30	
ИКО до операции (мл)	1073,31±208,1	1188,41 ±221,66	0,022
ИКО после операции (мл)	1349,11± 217,99	1365,69 ±218,89	0,72
Разница ИКО (мл)	275,14±116,13	177,29 ± 100,49	0,000094
% изменения ИКО	26,53±12,74	15,84 ± 10,48	0,00002

Выявлено статистически достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) как абсолютных значений динамики прироста ИКО (275,14 мл при ДКТЗО и 177,29 мл при ФОВ), так и относительных (26,53% и 15,84% соответственно) (Рисунок 76).

Таким же образом произведено сравнение прироста внутричерепного объема после проведения дистракционного выдвижения краниофациального моноблока в контрольной группе из 11 наблюдений (Рисунок 77).

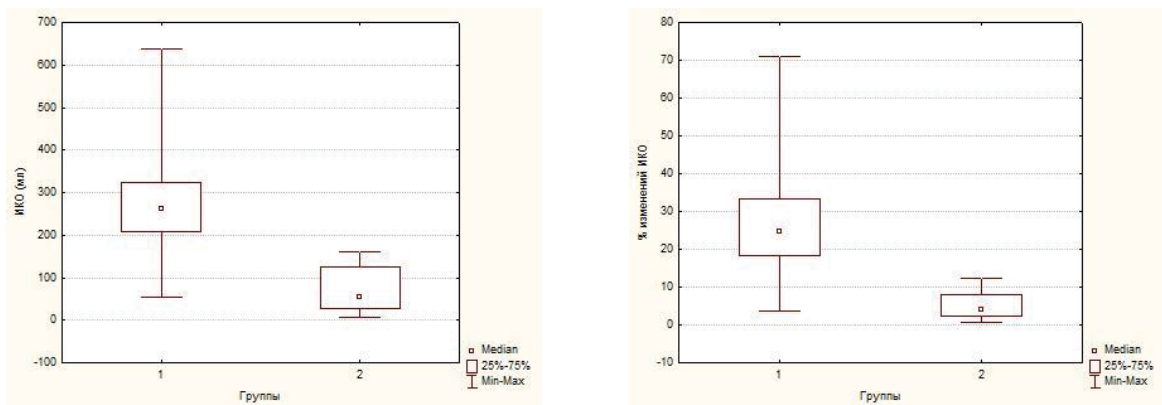


А

Б

Рисунок 76 – Сравнение динамики прироста ИКО при ДКЗО и ФОВ.

Выявлена достоверная разница в динамике ИКО (мл) ( $p < 0,05$ ) (А); статистически достоверная разница ( $p < 0,05$ ) динамики ИКО в % от исходного (Б).



А

Б

Рисунок 77 – Сравнение динамики ИКО при ДКТЗО и моноблоковой distrакци (МБД). Выявлено достоверная разница в динамике ИКО (мл) ( $p < 0,05$ ) (А); статистически достоверная разница ( $p < 0,05$ ) динамики ИКО в % от исходного (Б).

Анализ показал статистически достоверное отличие ( $p < 0,0005$ ) как абсолютных значений динамики ИКО (275,14 мл при ДКТЗО и 68,36 мл при МБД), так и относительных (26,5% и 5,1% соответственно) (Таблица 33).

Таблица 33 - Сравнительный анализ ИКО в группах пациентов с ДКТЗО и МБД

	ДКТЗО	МБД	p
Количество наблюдений	88	11	
ИКО до операции (мл)	1073,31±208,1	1336,28±201,67	0,0005
ИКО после операции (мл)	1349,11±217,99	1404,64±216,19	0,54
Разница ИКО (мл)	275,14±116,13	68,36±51,15	0,000001
% изменения ИКО	26,53±12,74	5,11±3,74	0,000001

Необходимо отметить, что установленное статистически значимое преимущество метода distraction костей теменно-затылочной области в контексте увеличения внутричерепного объема делает его методом выбора при коррекции краниосиностозов сопровождающихся гипоплазией затылочной области и внутричерепной гипертензией у детей первого года жизни.

#### **5.4 Результаты краниометрического анализа в группе пациентов с синдромом Апера**

Произведена оценка влияния затылочной distraction на изменение морфологии костей свода и основания черепа, а также лицевого скелета у пациентов с синдромом Апера. Выборка пациентов с синдромом Апера в исследовании была наиболее многочисленной, относительно однородна по составу, возрасту и характеру морфологических нарушений. Методика проведения краниометрического анализа подробно описана в разделе «Материал и методы». Для оценки влияния фактора возраста на морфологические изменения выборка пациентов разделена на 4 подгруппы. Соотношение по полу и возрасту представлено в таблице 34.

Таблица 34 – Соотношение пациентов с синдромом Апера по полу и возрасту

	1 Группа (< 6 мес)	2 группа (6-12 мес)	3 группа (12-24 мес)	4 группа (> 24 мес)	Всего
N	7	12	9	5	33
Возраст мес (Mean±SD)	5,71±0,49	8,5±1,31	17,22±3,46	37,6±8,11	
Пол (М/Ж)	2/5	6/6	3/6	4/1	15/18

Возраст пациентов на момент distractionного лечения соответствовал возрасту на момент первичного КТ-исследования ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ ) (Рисунок 78). Таким образом, погрешность, обусловленная изменением морфологии скелета за период времени от проведения КТ до начала лечения, была исключена.

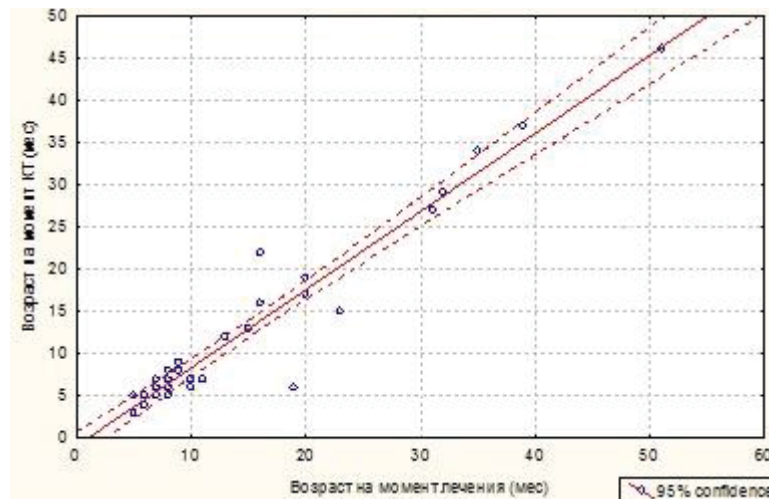


Рисунок 78 – Корреляция между возрастом лечения и датой КТ исследования ( $r=0,97$ ;  $p<0,05$ )

### **Морфологические особенности строения черепа пациентов с синдромом Апера (Apert) до лечения**

Произведен анализ данных морфологических параметров черепов пациентов с синдромом Апера до хирургического лечения. С увеличением возраста отмечалось увеличение большинства краниометрических показателей (прямые достоверные корреляции). Не выявлено зависимости между возрастом и угловыми параметрами свода черепа, что иллюстрирует стабильность аномальной



морфологии черепа в процессе роста. Выявлена обратная достоверная корреляция между возрастом пациента и величиной угла между пирамидами височных костей ( $r=-0,5$ ;  $p<0,05$ ). Несмотря на увеличение основных линейных параметров черепа с возрастом, отмечено уменьшение значений краниального индекса, т.е. с возрастом отмечается преимущественный рост черепа в продольном направлении, и меньший в поперечном. Тем не менее, по мере роста ребенка нормализации краниального индекса не отмечается и череп сохраняет брахикранные особенности (Рисунок 79).

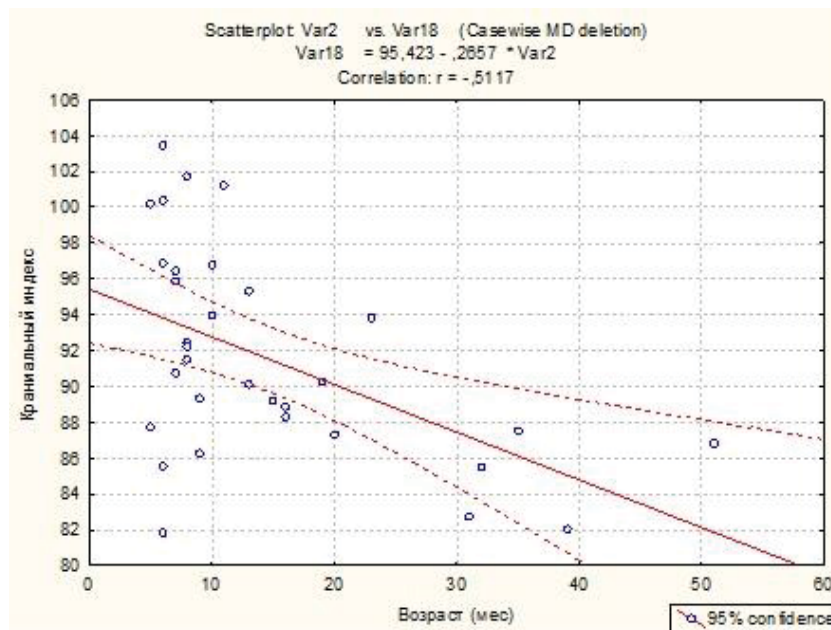


Рисунок 79 – Обратная корреляция между возрастом на момент distraction и краниальным индексом ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ )

Краниальный индекс обратно коррелирует с высотами черепа ( $r=-0,5$ ;  $p<0,05$ ), т.е. чем более выражена ширина черепа, тем ниже его высотные показатели. Выявлена прямая корреляция между КИ и углом между пирамидами височных костей ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ). Соответственно, у более широких (брахикранных) черепов, отмечается сопутствующая деформация основания черепа – пирамиды располагаются более широко и угол между ними более тупой. В целом, для всех пациентов с синдромом Апера характерна брахицефальная форма черепа с КИ =  $91,52(\pm 5,87)$ .

Интракраниальный объем в исследуемой группе составил  $1157,83(\pm 185,11)$

мл. Выявлена его прямая достоверная корреляция с возрастом пациента и основными линейными размерами черепа. Выявлена обратная зависимость между ИКО и краниальным индексом. Соответственно, чем более деформирован череп (более брахицефальный), тем меньше ИКО.

### **Динамика краниометрических размеров костей свода черепа до и после лечения**

Процент изменения внутричерепного объема связан отрицательной корреляцией средней силы ( $r=-0,53-0,58$ ) с возрастом пациентов до операции (т.е. у старших детей изменения меньше), у младших, соответственно – больше. В данной группе не выявлено достоверной корреляции с длиной distraction. Это может быть объяснено тем, что увеличение объема полости черепа зависит не только от длины distraction, но и в большей степени от площади выдвигаемой кости, а это тот параметр, не исследовался в данной работе.

### **Изменения краниометрических параметров свода черепа в возрастных группах**

В таблице приведены средние значения данных краниометрических исследований пациентов с синдромом Апера по 12 параметрам, распределенные по 4 возрастным группам (Приложение Ж).

Приведенные показатели связаны между собой с определенной закономерностью. Средний возраст в группах с коротким (5 и менее месяцев) и длинным (от 6 месяцев) лечением, сходен, соответственно, и результаты сопоставимы. В группе с наиболее длительным лечением достигаются лучшие результаты по всем важным показателям: объему, продольному диаметру, длине ЗЧЯ (достоверно для нижней длины ЗЧЯ).

Ряд признаков меняется мало: 1-я и 2-я высоты свода черепа, 3 основных угла сагиттальной плоскости, расстояния между основаниями пирамид. Третья высота свода и нижняя длина ЗЧЯ одинаково меняются во всех возрастных группах.

Сравнительный корреляционный анализ выявил закономерность в тенденции

к изменению параметров свода черепа в разных возрастных группах.

- Первое полугодие: чем меньше исходные максимальная продольная длина черепа, задняя высота свода, и угол выбухания лба, больше передняя высота свода, угол основания черепа, поперечный размер, расстояние между пирамидами – тем больше после операции изменяются максимальный продольный размер, три высоты свода черепа, углы выбухания лба и основания черепа, нижняя длина ЗЧЯ, расстояние между пирамидами. В меньшей степени изменяются поперечные размеры свода черепа. Иными словами, продольные и высотные размеры черепа пациента с исходно высоким и покатым лбом и уплощенным затылком (классическая брахицефальная деформация) имеют большую тенденцию к изменению после операции, ширина черепа при этом существенно не изменяется.
- Второе полугодие: чем меньше исходно продольная длина черепа, высоты свода, верхняя длина ЗЧЯ, расстояние между пирамидами, тем больше изменения тех же признаков и, дополнительно, поперечного диаметра, но не верхней длины ЗЧЯ. Отличие от первой подгруппы, заключается в том, что у ребенка от 6 до 12 месяцев жизни с брахицефальной формой черепа, после distraction увеличивается череп в целом и в меньшей степени затылочная область.
- Пациенты в возрасте старше 1 года: чем меньше верхняя длина задней черепной ямки, тем сильнее она будет скорректирована.
- Старшая групп: морфологические параметры свода черепа менялись без существенной закономерности

Описанные тенденции наглядно продемонстрированы на диаграмме (Рисунок 80).

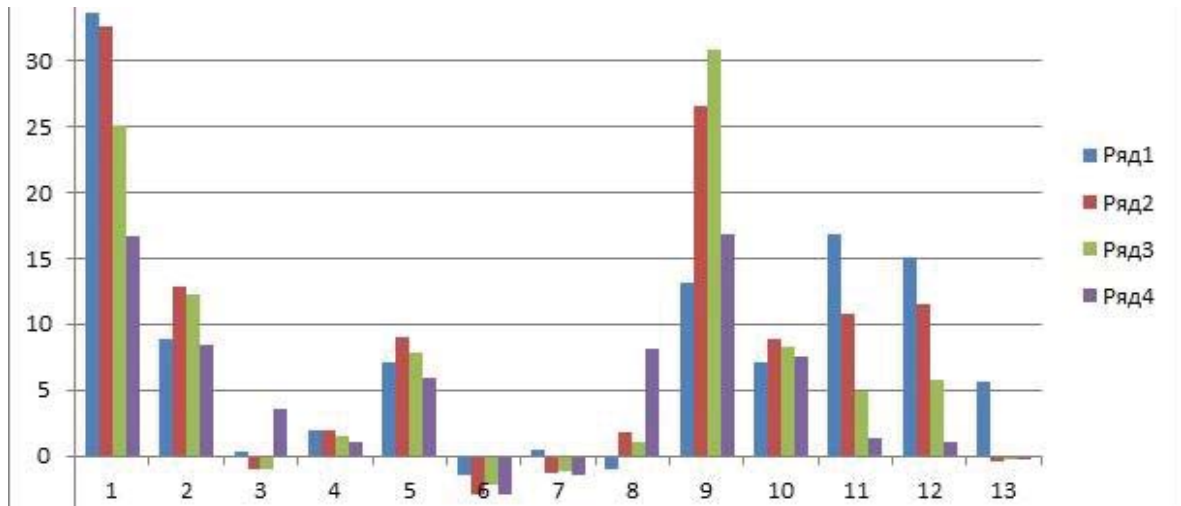


Рисунок 80 – Изменения ряда краниометрических показателей (в %) в 4-х возрастных группах: 1 – интракраниальный объем; 2 – продольный размер; 3 – 1-я высота свода; 4 – 2-я высота свода; 5 – 3-я высота свода; 6 – угол выбухания лобной кости; 7 – угол основания; 8 – угол выбухания затылочной кости; 9 – верхняя длина ЗЧЯ; 10 – нижняя длина ЗЧЯ; 11 – поперечный размер; 12 – расстояние между основанием пирамид височных костей; 13 – угол между пирамидами височных костей

Резюмируя данные исследования о связи изменений морфологии свода черепа до и после операции с возрастными показателями, можно утверждать, что связь между исследуемыми параметрами имеется:

- У детей первого полугодия изменения поперечного диаметра превышают изменения продольного и длины ЗЧЯ, то есть эффект выдвигения затылка достигается в меньшей степени.
- У детей второго полугодия, при сходном с первым полугодием изменением объема мозга, достигаются гораздо лучшие результаты по выдвигению затылка и увеличению продольного диаметра, хотя изменения поперечного диаметра также достаточно велики.
- У детей второго года жизни выявлены меньше изменения ИКО (в силу возраста), однако в остальном результаты самые оптимальные: максимальное выдвигение затылка при малых изменениях поперечных размеров.

- У детей старшего возраста результаты хуже, чем предыдущих двух групп, однако несколько лучше, чем у самых маленьких пациентов.

### **Изменения краниометрических параметров лицевого скелета в возрастных группах**

Для формализации исследования, из данных, полученных путем измерения 10 параметров лицевого скелета у 33 пациентов до и после операции (n=66), вычислены средние значения для каждого параметра. Полученные значения разделены на две группы в соответствии с возрастом пациента. Дополнительно, в качестве контрольной группы приведены показатели статистически не отличающихся по возрасту респондентов здоровой популяции. Распределение данных по группам приведено в таблице (Приложение Г).

Данные таблицы интерпретированы, сделан вывод о том, что пациенты с синдромом Апера имеют статистически значимые отличия в морфологии лицевого скелета от здоровой популяции:

- Группа пациентов в возрасте до 13 месяцев (I), достоверно отличалась от здоровой популяции по 3 параметрам (верхняя высота лица, высота орбиты, максиллофронтальная ширина) до и после проведенного лечения. После дистракционного лечения обнаружены отличия от здоровой популяции по 2 параметрам (высота носа и симметрическая ширина).

- Группа пациентов старше 13 месяцев отличалась от здоровой популяции по 3 параметрам (высота орбиты, высота носа и максиллофронтальная ширина). Отличия в размерах ширины носа и симметрической ширине от здоровых детей этого же возраста обнаруживались и после операции.

Таким образом, после сравнения данных средних значений размеров лицевого скелета синдромальных пациентов со здоровой популяцией был описан условный фенотип ребенка с синдромом Апера моложе 13 месяцев. Такой ребенок отличается гипертелоризмом (за счет увеличения максиллофронтальных размеров), высокими орбитами, небольшой высотой лица (укороченная верхняя челюсть). После дистракционного лечения улучшения морфологической картины

не происходило, указанные пороки развития сохранялись в таком же соотношении со здоровой популяцией, как и до операции. Отмечено, что после проведения distraction у пациентов появляется отклонение в показателях длины носа и симотической ширины от здоровой популяции в сторону увеличения размеров. Указанное отклонение, вероятно, являлось следствием естественного развития патологического процесса по мере взросления ребенка.

Соответствующим образом выделен фенотип ребенка с синдромом Апера старше 13 месяцев. Сохраняются гипертелоризм и «высокие орбиты», нос в среднем длиннее чем у детей того же возраста из контрольной группы. После distractionного лечения выявлены статистически значимые отличия от здоровой популяции по симотической ширине лица, и ширине носа.

Структура статистически значимых изменений визуально отражена на диаграмме (Рисунок 81).

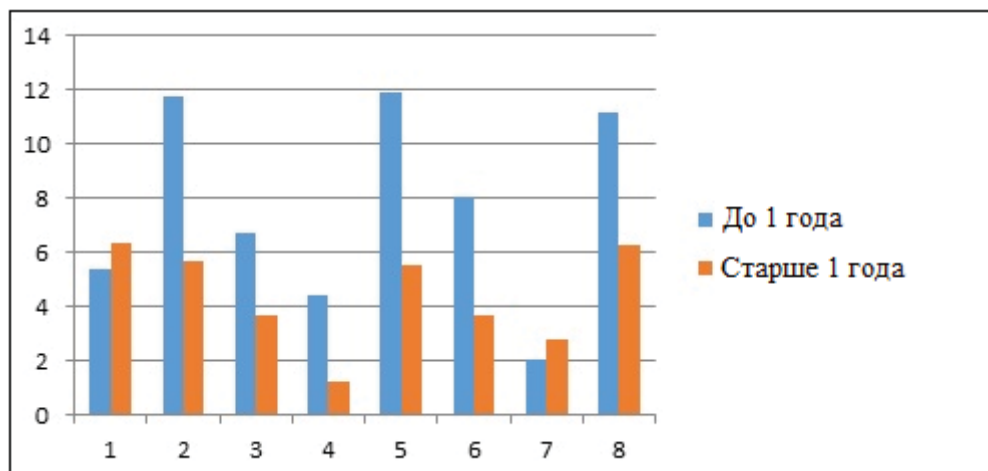


Рисунок 81 – Измерения линейных размеров костей лицевого скелета (%) в разных возрастных группах (синий – до 1 года, красный – старше 1 года): 1- Средняя ширина лица; 2 - Верхняя высота лица; 3 - Ширина орбиты; 4 – Высота орбиты; 5 - Высота носа; 6 - Ширина носа; 7 - Максиллофронтальная ширина; 8 - Симотическая ширина.

После интерпретации данных исследования сделан вывод о том, что исходные показатели пациентов, отличавшиеся от здоровой контрольной группы,

не имели тенденции к улучшению в процессе взросления ребенка. Влияние дистракционного лечения на изменение морфологии лицевого скелета также сомнительно, несмотря на то, что в обеих возрастных группах после дистракции отмечено увеличение симотической ширины (корня носа) при нормальных размерах до операции.

## Глава 6 Осложнения и нежелательные последствия дистракционного лечения

### 6.1 Классификация осложнений и нежелательных последствий

Учитывая особенности, связанные с техникой операции, положением и техническими характеристиками дистракционных устройств, продолжительностью лечения, метод дистракции теменно-затылочной области сопряжен с рядом интра- и постоперационных осложнений, побочных эффектов и нежелательных проявлений в течение всего периода лечения. Основные их виды подробно описаны в литературе [40,113]. Обзор медицинских публикаций указывает на, приблизительно, 30% частоту осложнений при проведении дистракции затылочной области (от 12,5 до 100%). Все осложнения, связанные с дистракцией можно условно разделить на две группы:

#### 1. Общие осложнения:

- интраоперационное повреждение венозных синусов твердой мозговой оболочки с профузным кровотечением
- раневая ликворея
- поломка, либо смещение дистракционного аппарата во время проведения дистракции
- непредвиденная деформация черепа в процессе выдвижения затылочной области (деформация теменной области за счет расширенного ламбдовидного шва – «gull wing deformation»)

2. Местные осложнения, связанные с воспалением и некрозом мягких тканей, прилегающих к дистракторам, требующие дополнительных методов лечения (туалета раны, введения антибиотиков, укорочения периода консолидации и удаления дистракторов).



### Описание осложнений

В структуре осложнений преобладали местные (кожные) осложнения – 18 случаев (20,9%), общие осложнения включали 4 (4,7%) случая: 2 поломки дистрактора (2,3%), скрытая раневая ликворея с формированием псевдоэнцефалоцеле – 1 (1,1%) (Рисунок 82), вторичная деформация черепа во время дистракции – 1 (1,1%) (Рисунок 83). В одном случае поломка дистрактора на раннем этапе лечения потребовала прерывания дистракции и проведения ревизии раны. Псевдоэнцефалоцеле было устранено при удалении дистракторов. Вторичная деформация черепа потребовала укорочения периода консолидации, удаления дистракторов и проведения дополнительной процедуры дистракции затылочной области через 5 месяцев.

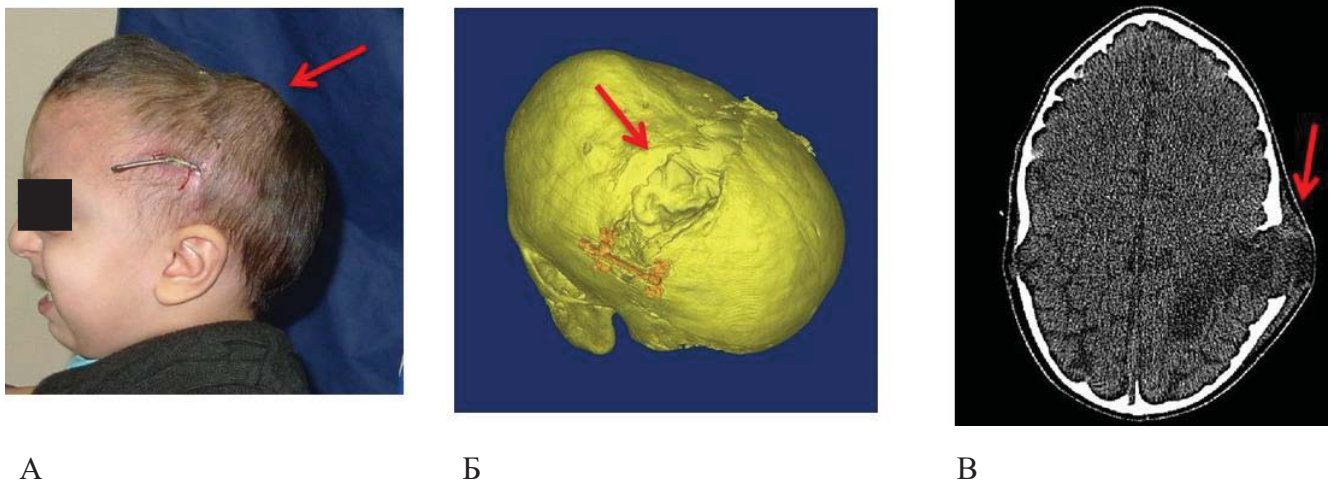


Рисунок 82 – Скрытая раневая ликворея с формированием псевдоэнцефалоцеле. Внешний вид пациента (А); 3D-реконструкция КТ черепа, вид «сверху-слева» (Б); Аксиальный срез компьютерной томограммы (В). Стрелкой указано псевдоэнцефалоцеле, выбухающее в «окно» костного дефекта

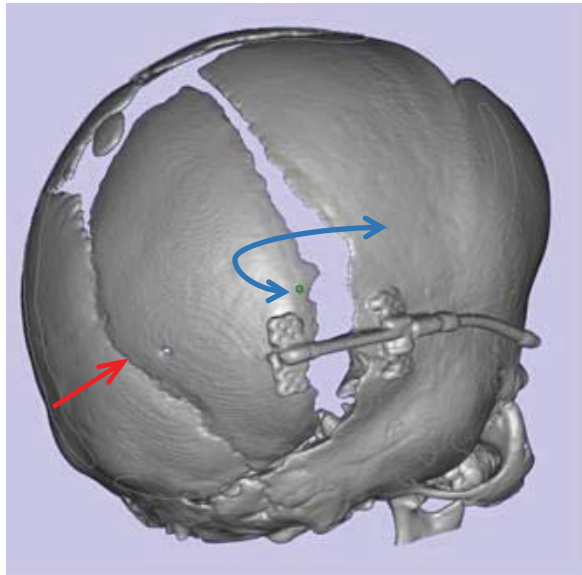


Рисунок 83 – 3D-КТ вторичная деформация теменно-затылочной области за счет расхождения расширенного ламбдовидного шва (красная стрелка) и аномального смещения теменной кости относительно затылочной – «деформация по типу крыла чайки» («gull wing deformation») (синяя стрелка)

Процедуру дистракции теменно-затылочной области с минимальными кожными проявлениями перенесли 37 (41,4%) пациентов, без изменения кожных покровов - 31 (36,4%). Не отмечалось угрожающих жизни осложнений, связанных с массивной кровопотерей, системной инфекцией, прогрессированием гидроцефалии.

## 6.2 Классификация кожных изменений

Кожные изменения при ДКТЗО характеризовались степенью вовлечения тканей, покрывающих дистрактор в воспалительный процесс. Воспалительный процесс, в свою очередь был причиной прорезывания аппаратов из-под кожи и их обнажения. Были проанализированы кожные изменения, выявленные в ходе работы. Выявлено 4 степени кожных изменений, которые были распределены нами, в зависимости от влияния на процесс лечения на 2 группы. Отдельно выделена группа наблюдений без признаков кожных изменений (0 степень). Внешний вид кожных покровов представлен на рисунке 84.



Рисунок 84 – Отсутствие кожных изменений (0 степень). Признаки воспаления либо отсутствуют, либо выражены минимально (покраснение, изменение структуры ткани над дистрактором)

I группа – малых изменений, не требовала специфических мероприятий, направленных на их устранение, не оказывала влияния на тактику лечения и не причиняла существенного дискомфорта пациентам. К ней отнесены кожные изменения 1 и 2 степени. (Рисунок 85)

II группа – выраженные кожные изменения, требовавшие активных действий со стороны медицинского персонала, либо преждевременного завершения дистракторного лечения, за счет нежелательного укорочения ретенционного периода (2 наблюдения). К ним относят кожные изменения 3 и 4 степени. Такие изменения были расценены нами, как осложнения дистракторного лечения (Рисунок 86)



А



Б

Рисунок 85 – Кожные изменения 1 и 2 степени. 1 степень – частичное обнажение дистрактора, без признаков воспалительного процесса вокруг (отек, экссудация, разрастание грануляционной ткани) (А) 2 степень кожных изменений – воспалительные изменения в области выхода дистрактора из-под кожи (локальное разрастание грануляционной ткани), без его обнажения (Б)



А



Б

Рисунок 86 – Кожные изменения 3 и 4 степени. 3 степень – полное обнажение дистрактора, без признаков воспалительного процесса вокруг (отек, экссудация, разрастание грануляционной ткани) (А) 4 степень кожных изменений – выраженные воспалительные изменения тканей вокруг дистрактора, обильное разрастание грануляционной ткани, гноеобразование, обильная экссудация с полным, либо частичным (не меньше чем на 2/3 его обнажением) (Б)

### Анализ кожных изменений

Воспалительные изменения кожи, ее истончение, появление дефектов кожи над дистракторами были наиболее частым побочным эффектом дистракции. Проведен детальный анализ, направленный на выяснение причин кожных изменений и факторов, оказывающих влияние на этот процесс.

Проведено ранжирование кожных изменений по предложенной выше классификации. Случаи с выраженными изменениями кожных покровов (3 и 4 степени) были объединены в группу II. В группу I были объединены клинические наблюдения, где отмечались кожные изменения 1 и 2 степени. Группа 0 составлена из пациентов, не имевших изменений кожи над дистракционными аппаратами (0 степень).

Проведенное ранжирование позволило провести корреляционный анализ, изучено влияние различных факторов на степень выраженности кожных изменений (Таблица 35).

Таблица 35 – Факторы, оказывающие влияние на выраженность кожных изменений

	Выраженность кожных изменений (группа)			Корреляция (R)	Достоверность (p)
	0	I	II		
N	31	37	18		
Возраст к моменту дистракции (дни)	687,16± 568,73	561,27± 509,19	419± 268,09	- 0,1	0,19
Продолжительность дистракционного периода (дни)	49,87± 9,86	47,89± 10,75	49,83± 11,49	- 0,04	0,73
Продолжительность ретенционного периода (дни)	125,19± 54,48	163,94± 56,61	165,57± 60,51	<b>0,3</b>	<b>0,005</b>
Время между установкой и удалением дистракторов (дни)	180,94± 59,07	218,67± 56,34	220,08± 62,19	<b>0,3</b>	<b>0,009</b>

### Факторы, влияющие на кожные изменения

Не выявлено зависимости кожных изменений от возраста пациента и продолжительности периода distraction. Отмечена положительная достоверная корреляция ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ) между выраженностью кожных изменений и продолжительностью ретенционного периода (Рисунок 87). Аналогичная связь получена с продолжительностью общего периода distraction (сроком между установкой и удалением distractionных устройств).

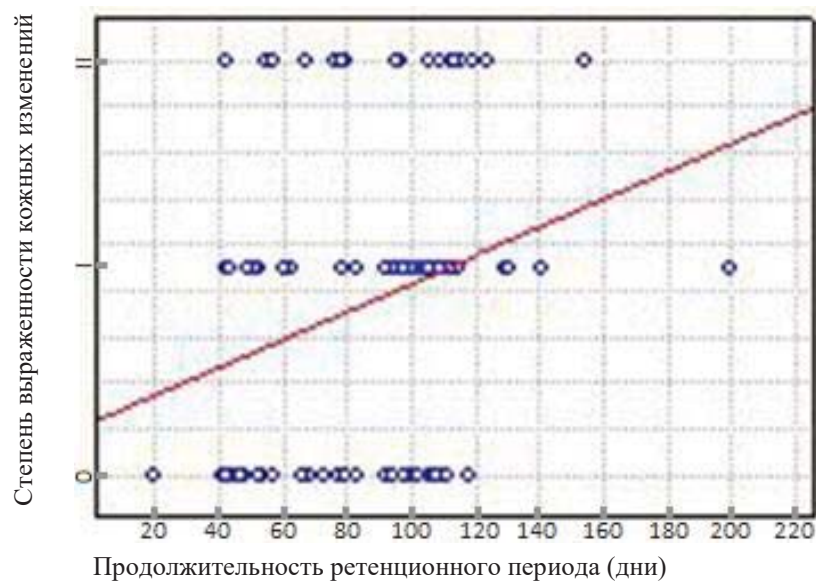


Рисунок 87 – Корреляционная зависимость между выраженностью кожных изменений и продолжительностью ретенционного периода

### 6.3 Прогнозирование оптимальных сроков distractionного лечения

Полученные данные заставляют задуматься о необходимости сокращения периода ретенции, как основного фактора, оказывающего негативное влияние на процесс заживления кожных покровов. С другой стороны, как было показано ранее продолжительность ретенционного периода прямо связана со степенью формирования костного регенерата, а, следовательно, и стабильностью полученного в результате distraction эффекта.

Корреляционный анализ зависимости степени формирования регенерата от продолжительности ретенционного периода указывает на то, что по мере увеличения ретенционного периода отмечается большее количество наблюдений

со сформировавшимся регенератом ( $r=0,4$ ) (Рисунок 88)

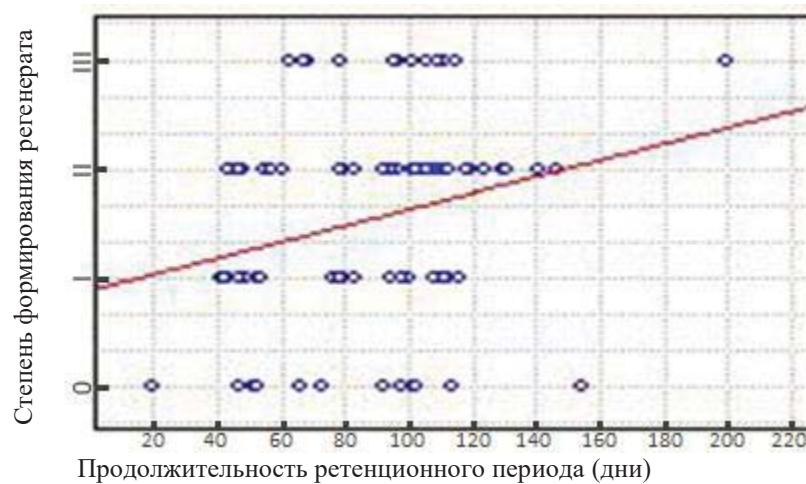


Рисунок 88 – Корреляционная зависимость между степенью формирования регенерата и продолжительностью ретенционного периода (дни)

#### 6.4 Прогнозирование оптимальной продолжительности ретенционного периода

Поведены расчеты для определения оптимальной продолжительности периода ретенции, когда вероятность развития воспалительных кожных изменений минимальна, а степень развития регенерата является достаточной для удаления дистракторов, без риска развития рецидива деформации черепа. Произведено сравнение количества наблюдений без кожных изменений (прогрессивно уменьшается с увеличением продолжительности ретенционного периода) с количеством наблюдений пациентов со сформированным костным регенератом (прогрессивно увеличивается по мере увеличения продолжительности периода ретенции) (Рисунок 89).

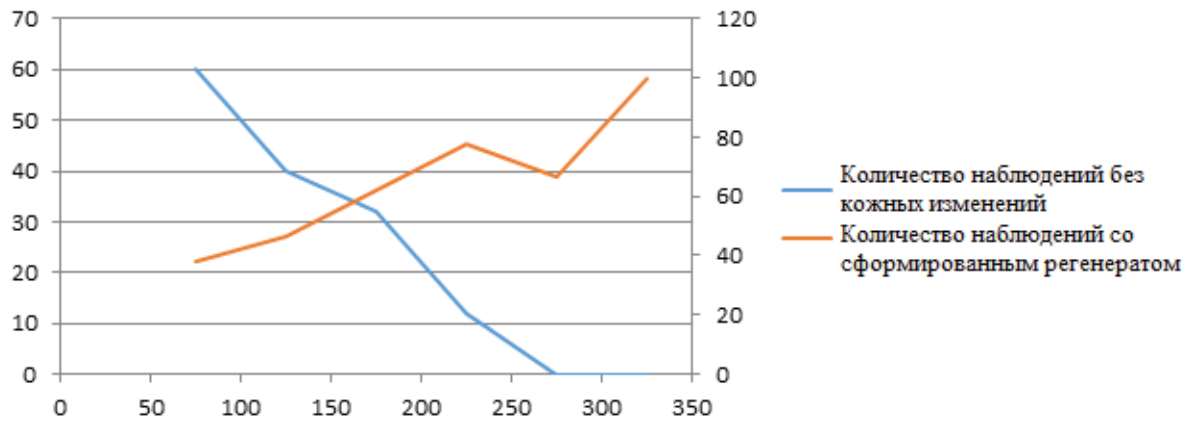


Рисунок 89 – Зависимость кожных воспалительных изменений (синяя линия) и степени формирования регенерата (красная линия) от продолжительности ретенционного периода (дни).

Установлено, что оптимальная продолжительность ретенционного периода, составляет 175 дней и располагается в интервале между 150 и 200 днями. Уменьшение сроков ретенционного периода от точки пересечения линий влево, будет сопровождаться уменьшением частоты встречаемости кожных нарушений, но также вероятным отсутствием полноценного костного регенерата. Увеличение сроков (смещение от точки пересечения вправо) проявится увеличением выраженности кожных изменений, а также формированием более зрелого регенерата.



## Заключение

В результате преждевременной облитерации черепных швов, при краниосиностозе развивается краниocereбральная диспропорция – состояние, при котором объем растущего головного мозга ребенка превышает доступный объем внутричерепного пространства, что проявляется развитием внутричерепной гипертензии и задержкой психомоторного развития. Немаловажной проблемой также является косметический дефект, обусловленный неравномерным компенсаторным ростом головы ребенка за счет швов, не вовлеченных в патологический процесс.

Задачей, поставленной перед нейрохирургом, является искусственное увеличение внутричерепного объема посредством реконструктивной операции на костях свода черепа ребенка. Ряд одномоментных хирургических вмешательств, точкой приложения которых являются задние и передние отделы свода черепа, в сочетании с реконструкцией различных областей лицевого скелета, зачастую не способны обеспечить значимого увеличения объема полости черепа, сложны технически, сопряжены с рядом осложнений, нередкими рецидивами деформации черепа по мере роста и развития ребенка [83,90,107].

В связи с этим возникла необходимость пересмотра устоявшихся алгоритмов лечения детей с различными краниосиностозами, при которых явления краниocereбральной диспропорции сопровождались гипоплазией костей теменно-затылочной области.

Способом решения указанных проблем явился метод distraction костей теменно-затылочной области, внедренный в нейрохирургическую практику в начале XXI века [121]. Суть метода заключалась в постепенном, однонаправленном выдвижении хирургически отделенного костного фрагмента теменно-затылочной области при помощи специальных аппаратов. Методика постепенного выдвижения затылочной области позволила добиться значительного прироста внутричерепного объема, без сопряженных недостатков одномоментной реконструкции: развития

эпидуральных «мертвых пространств», проблем с ушиванием и заживлением раны в связи с выраженным натяжением мягких тканей над ремоделированным сводом черепа.

Дистракционное лечение краниосиностозов хорошо зарекомендовало себя в хирургической практике благодаря относительной простоте хирургического пособия, меньшей травматичности, возможности контролировать все этапы процесса лечения и прогнозировать результат. В то же время, ряд вопросов, возникших за период использования метода, оставался нерешенным: не установлены четкие показания и противопоказания к хирургическому лечению, значение оптимальной длины выдвижения и её связь с приростом внутричерепного объема, вопрос о влиянии дистракционного лечения на изменение морфологии свода и основания черепа, лицевого скелета, формирование костного регенерата. Остался неосвещенным вопрос клинических исходов в зависимости от алгоритма дистракции и от формы краниосиностоза.

Имеющиеся в литературе сведения ограничиваются небольшими сериями наблюдений. В связи с этим, настоящее исследование было предпринято с целью определения и внедрения в практику оптимальных алгоритмов диагностики и лечения детей с краниосиностозами методом дистракции костей теменно-затылочной области.

Наше исследование основано на ретроспективном анализе клинического материала, полученного в ходе лечения 87 пациентов детского возраста с синдромальными и несиндромальными краниосиностозами, которым проведена дистракция костей теменно-затылочной области – 89 случаев (двоим детям процедура проводилась повторно). Соотношение пациентов по полу – 41 мужской, 48 – женский, с медианой возраста 11 месяцев. В структуре заболеваемости преобладали синдромальные формы краниосиностозов – 86 детей, среди них: 33 (37%) ребенка с синдромом Апера (Apert), 11 (12,3%) - с синдромом Крузона (Crouzone), 18 (20,2%) с синдромом Пфайффера (Pfeiffer), 8 (8,9%) – Сэтрэ-Хотзена (Saethre-Chotzen), 4 (4,5%) – с синдромом кранио-фронтально-назальной дисплазии и 12 с неуточненными синдромами, у 3 (3,3%) детей были несиндромальные

краниостенозы.

В клинической картине пациентов преобладал тот или иной симптомокомплекс, характерный для имеющегося синдромального заболевания, либо изолированного несиндромального краниосиностаза. Клиническими проявлениями заболевания являлись: проявления краниоцеребральной диспропорции (прогрессирующая гипертензионная симптоматика – 15,7% (n=14), задержка психомоторного/речевого развития – 50,5% (n=45)), деформация черепа и косметический дефект – 100% (n=89), сопутствующая патология: офтальмологические нарушения – 70,7% (n=63), отоневрологические нарушения – 20,2% (n=18), ортопедические нарушения – 61,7% (n=55).

В структуре жалоб при поступлении в стационар преобладали жалобы на косметический дефект (деформацию черепа и лицевого скелета ребенка). В большинстве случаев деформация черепа была представлена брахицефалией с гипоплазией затылочной области и супраорбитального края, выбуханием лобной области, уменьшением продольных и преобладанием поперечных размеров черепа. Картина прогрессирующей внутричерепной гипертензии, обусловленной пансиностазом отмечена в 5 наблюдениях: периодические головные боли и рвоты, прогрессирующее снижение зрения, низкий уровень физической активности. Отдельной группой выделены пациенты с внутричерепной гипертензией, обусловленной прогрессирующей гидроцефалией, в 9 случаях (10,11%) потребовалось вентрикулоперитональное шунтирование.

Наиболее частым неврологическим проявлением заболевания являлась задержка темпов психомоторного развития различной степени тяжести (51,77%). Пред- и послеоперационный осмотр неврологом включал в себя оценку неврологического статуса пациента, а также темпов психомоторного и речевого развития ребенка. Данные осмотра формализованы и оценены при помощи шкалы CAT/CLAMS (The Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale) [10]. Методика, позволяла оценить формирование навыков решения наглядных (раздел CAT) и речевых (раздел CLAMS) задач, а также развитие моторики ребенка (шкала развития макромоторики). Использованная в

исследовании адаптированная анкета-опросник с 28 пунктами позволила выявить и оценить когнитивный дефицит детей и задержку моторного развития. Катамнестический осмотр удалось осуществить 75 (84,2%) пациентам. Продолжительность катамнеза составила в среднем 19,01 ( $\pm 17,12$ ) месяцев, с медианой 14 месяцев.

Одним из основных критериев включения пациентов в исследование было наличие данных мультиспиральной компьютерной томографии, выполненной до и после дистракционного лечения. Данные СКТ позволили оценить вид и количество вовлеченных в патологический процесс швов и уточнить диагноз, изучить морфологию костей свода и основания черепа, а также лицевого скелета до и после проведенного лечения, изучить изменение внутричерепного объема после выдвижения затылочной области.

Для оценки изменения морфологии костей свода и основания черепа, лицевого скелета в процессе лечения, проводились антропометрические измерения с использованием программного обеспечения Materialise (Materialise Magics (Materialise NV, Leuven, Belgium)). Оценка динамики изменения внутричерепного объема проводилась посредством компьютерной волюмометрии, методом «растущей виртуальной сети» с использованием программного обеспечения Endex MeshLab 2016. Дополнительно проведено исследование данных компьютерной томографии контрольной группы пациентов с синдромальными краниосиностозами ( $n=41$ ), которым было ранее проведено фронто-орбитальное выдвижение ( $n=30$ ) и выдвижение краниофациального моноблока ( $n=11$ ).

Проведена оценка изменения морфологии свода черепа и лицевого скелета на основании данных СКТ-исследования 33 (37,1%) пациентов с синдромом Апера. Виртуальная трехмерная модель черепа пациента оценивалась по 3 стандартным срезам и 20 параметрам

Для уточнения характера внутричерепной патологии 62 (70%) пациентам перед операцией проведена МРТ головного мозга. Дополнительно проведена МР-артериографии 42 (47%) пациентам и МР-венография - 26 (29%).

Анализ данных методов нейровизуализации показал, что количество

пациентов со сложными синостозами преобладало ( $n=86$ ) над таковым с простыми формами краниосиностозов ( $n=3$ ). У подавляющего большинства пациентов ( $n=46$ ; 51,6%) визуализирован двусторонний коронарный синостоз. Второе место по количеству пациентов принадлежало пансиностозам ( $n=16$ ; 17,97%). У 31,4% пациентов ( $n=27$ ) имелись различные сочетания синостозированных швов.

Изучено влияние возраста и нозологической формы заболевания на количество вовлеченных в патологический процесс швов. Отмечено увеличение количества вовлеченных в патологический процесс швов с увеличением возраста пациентов. Средний возраст детей, имевших синостоз 5 швов и пансиностоз к моменту госпитализации приближался к 3 годам ( $33\pm 11.3$  и  $33.43\pm 25.04$  месяцев соответственно).

Установлено, что увеличение количества синостозированных швов с возрастом имеет связь с естественным течением заболевания, являющегося следствием синдромальной патологии. Прослеживаемая связь между синдромом пациента и количеством оссифицированных швов также может быть обусловлена скоростью развития патологического процесса при конкретном синдроме. Приведенные результаты подтверждаются публикациями G.Cinalli и G.Coll описывавшими постепенную прогрессию синостотического процесса у пациентов с синдромом Crouzon и Aper [15,30].

Анализ данных МРТ позволил уточнить наличие интракраниальной патологии у 60 пациентов (67,4%). Наиболее часто встречающейся выявленной аномалией являлась мальформация Киари I ( $n=23$ ). При МРТ в режимах артерио- и венографии выявлена гипоплазия венозных синусов ( $n=23$ ); патологии со стороны артериального русла выявлено не было. Гидроцефалия визуализирована у 20 пациентов (22,4%). Лидирующее место по частоте встречаемости случаев гидроцефалии и мальформации Киари I внутри выборки принадлежит когорте синдрома Пфайффера. 6 из 9 пациентов, перенесших вентрикулоперитонеальное шунтирование, имели указанный синдром. Все случаи выборки принадлежат II типу заболевания, причем манифестирование гидроцефалии происходило в первом полугодии жизни. Однако, при попытках сравнения и статистического анализа

выборок пациентов шести синдромальных групп на предмет преобладания той или иной патологии при различных синдромах, статистически значимой корреляционной связи выявлено не было ( $r=0,12$ )

С целью выяснения причинно-следственной связи между развитием ребенка и влияющими на него внешними факторами, проведен статистический анализ абсолютных значений, полученных при адаптации данных неврологического осмотра до коэффициента развития (Q) шкалы CAT/CLAMS. Отмечено преобладающее количество пациентов без отставания в моторном развитии (52%) и когнитивных функциях (функция понимания речи и решения задач) (57,1%), и преобладание пациентов с грубой задержкой моторной речи (51,4%). Три основных изучаемых признака (моторика, моторная речь и понимание речи) сопоставлены с возрастом пациентов к моменту операции, а также с имеющимся у пациентов синдромом. Корреляционной зависимости между степенью выраженности неврологических нарушений и возрастом пациента, а также с нозологической формой заболевания выявлено не было ( $r=0,04$ ). В свою очередь, анализируемые признаки: моторное развитие, речь, понимание речи имели умеренную взаимосвязь между собой.

Учитывая данные сравнительного статистического анализа, можно предположить, что при имеющейся задержке моторного развития, можно ожидать задержку речевого развития. Аналогично, при усилении выраженности задержки речи, усиливается дефицит понимания речи ребенком.

Определение показаний к хирургическому лечению производилось на основании данных объективного осмотра, анамнеза, данных лабораторных и инструментальных методов исследований. Наличие краниосиностоза, подтвержденного данными спиральной компьютерной томографии, клинически проявляющегося брахицефалией с гипоплазией затылочных отделов черепа и сопутствующей краниоцеребральной диспропорцией – являлось абсолютным показанием к проведению хирургического лечения ( $n=87$ ). Относительным показанием являлось наличие деформации задних отделов свода черепа: первичной – вследствие несиндромальной затылочной плагиоцефалии, обусловленной

синостозом ламбдовидного шва (n=1), либо вторичной, обусловленной деформацией теменно-затылочной области после проведенной ранее коррекции (n=1). Лечение в указанных случаях в первую очередь было направлено на устранение косметического дефекта.

Дистракционное лечение проведено в соответствии протоколом, включавшим 8 этапов:

1. Диагностика, определение показаний, планирование хирургического лечения;
2. Хирургическое пособие: остеотомия костей теменно-затылочной области, установка дистракционных аппаратов;
3. Латентный период (от момента операции до начала дистракции/активации дистракционных устройств), проведение контрольной рентгенографии;
4. Активация дистракционных устройств (собственно дистракция) в соответствии с индивидуально разработанным протоколом с заданной частотой и шагом дистракции в сутки;
5. Период ретенции (консолидации);
6. Окончание периода консолидации, контрольная компьютерная томография с оценкой полученных результатов: компьютерная волюмо- и морфометрия, оценка клинических изменений;
7. Удаление дистракционных аппаратов;
8. Наблюдение после дистракционного лечения, решение вопроса о необходимости дополнительных хирургических мероприятий;

В положении пациента «лежа на животе» выполнялся зигзагообразный биаурикулярный разрез кожи, кожный лоскут с апоневрозом отсепаровывался от надкостницы и откидывался на крючках либо держалках. На надкостнице размечалась линия предполагаемой остеотомии и место установки дистракционных аппаратов. Точная разметка линии остеотомии и положения дистракторов обеспечивалась посредством направляющих (n=59), использования индивидуального шаблона (n=28), либо системы нейронавигации (n=2). Из

фрезевых отверстий в области ламбдовидных швов и сагиттального шва выполнялась остеотомия. В области остеотомии устанавливались два ( $n=62$ ), три ( $n=9$ ), либо четыре ( $n=18$ ) дистракционных устройства. Рабочие площадки дистракционных аппаратов фиксировались на поверхности кости титановыми винтами ( $n=78$ ) или биорезорбируемыми пинами ( $n=11$ ), с обеих сторон от линии остеотомии, параллельно друг другу, в соответствии с ранее запланированным вектором дистракции.

После изучения и статистического анализа массива данных, характеризующих хирургическое пособие и продолжительность лечения в стационаре, отмечено, что кровопотеря более 50 миллилитров ( $14,3 \pm 1,6\%$  от ОЦК с медианой  $12,4\%$ ) во время операции развивалась в  $62,9\%$  наблюдений, независимо от возраста и продолжительности операции. В  $34,8\%$  наблюдений потребовалась гемотранфузия, средняя продолжительность пребывания в условиях стационара составила  $11,8 (\pm 11,02)$  койко-дней и не зависела от возраста пациента. Проблемы, связанные с продолжительностью хирургического вмешательства, объемом кровопотери и послеоперационным пребыванием в стационаре в процессе лечения чаще возникали у пациентов с синдромом Пфайффера II, что не противоречило данным литературы [26].

Необходимость послеоперационного латентного периода является предметом дискуссии. Следует отметить, однако, что большинство авторов используют понятие латентного периода, при описании своего опыта использования дистракции затылочной области [6,12,74,104,110]. В этот период осуществлялся уход за раной, симптоматическая терапия, антибиотикопрофилактика, пациент подготавливался к проведению выдвижения задних отделов черепа. Продолжительность латентного периода по нашим наблюдениям составила в среднем  $6 (\pm 1,6)$  суток. По окончании латентного периода проводилась краниография в боковой проекции для уточнения положения дистракторов, их соотношения с линией остеотомии, выдвигаемым и неподвижным костными фрагментами. После уточнения исходного положения дистракторов, производилась активация дистракторов – собственно дистракция



затылочной области. Активация дистракторов проводилась посредством поворота ходового винта, выступающего над кожей, либо гибкого активатора, соединенного с этим винтом при помощи специальной накидной отвертки с шестигранным шлицем. Продолжительность периода дистракции в нашем исследовании составила в среднем 48,4 ( $\pm 10,6$ ) суток.

После окончания периода активации начинался ретенционный периода, продолжавшийся до момента удаления дистракторов. Продолжительность ретенционного периода в нашем исследовании составила в среднем 150,8 ( $\pm 61,36$ ) дней.

В попытке найти решение вопроса о необходимости и продолжительности ретенционного периода, являющегося предметом обсуждения [12,113], в нашем исследовании, изучен костный регенерат, формировавшийся в области остеотомии в ходе дистракции, с использованием методов ультразвуковой и лучевой диагностики, а также их сравнения на разных этапах лечения пациента. Результатом явилось доказательство необходимости периода ретенции для формирования и удовлетворительной оссификации костного регенерата в зазоре остеотомии, во избежание рецидива деформации черепа, а также расчет оптимальной продолжительности ретенционного периода.

После завершения периода консолидации, пациентам проводилась контрольная компьютерная томография. Затем пациент повторно госпитализировался, дистракционные аппараты удалялись.

Клинические или отдаленные результаты проведенного лечения оценивались по двум основным группам показателей: изменениям количественных характеристик данных нейровизуализационных методов исследования (СКТ, МРТ), динамике изменений в неврологическом статусе пациентов.

Для оценки динамики неврологического статуса после дистракционного лечения произведено сравнение данных опрошенных респондентов ( $n=72$ ), распределенных по трем критериям (моторное развитие/моторная речь/понимание речи), ранжированных по степени выраженности признака. Обнаружено, что количество пациентов с грубой задержкой моторного развития после операции

уменьшилось на 8%, с темповой задержкой на 7%, при этом количество пациентов с нормальным моторным развитием увеличилось на 15%. Получена умеренная ( $r=0,61$ ;  $r=0,62$ ) и сильная корреляция ( $r=0,91$ ) между тремя критериями шкалы CAT/CLAMS (моторика, моторная речь, понимание речи/выполнение инструкций) до и после дистракционного лечения. На основании полученных данных можно с высокой долей вероятности, предположить, что дистракционное лечение является одним из факторов, положительно влияющим на темпы психомоторного развития.

При изучении и сравнении данных УЗИ и КТ в динамике, выявлены определенные закономерности формирования костного регенерата, зависимость скорости его развития от возраста ребенка и скорости дистракции. Наибольшими темпами регенерация кости в зазоре остеотомии происходила у детей младшего возраста. Между сравниваемыми параметрами выявлена обратная сильная ( $r=-0,76$ ) достоверная ( $p=0,0048$ ) корреляция

При изучении результатов СКТ, обнаружена статистически достоверная связь динамики изменения краниального индекса с возрастом ребенка к моменту дистракции. Изменения КИ у пациентов после дистракционного лечения, проведенного в разные возрастные периоды, выявило наиболее выраженные изменения у пациентов старше 7 месяцев. С увеличением возраста пациента к моменту дистракционного лечения, происходили наиболее выраженные изменения КИ, проявляющиеся в виде большего увеличения продольного размера черепа и меньшими изменениями поперечного. Сопоставив два изучаемых показателя: степень формирования регенерата и оптимальное изменение морфологии свода черепа (выраженное через КИ) рассчитан оптимальный возраст проведения дистракционного лечения. Проведение дистракции костей теменно-затылочной области в возрастном промежутке 8-12 месяцев, с большой вероятностью является залогом достижения наилучшего морфологического результата, с минимальным риском развития рецидива деформации за счет оптимального темпа регенерации костной ткани в указанном возрасте.

Изучение прироста внутричерепного объема после проведения дистракции костей теменно-затылочной области методом «растущей виртуальной сети»

позволило сделать ряд выводов. Используя метод ДКТЗО можно достоверно значимо увеличить интракраниальный объем, в среднем на 275,65 мл ( $p=0,0005$ ), что составило 27 % от исходного объема. Сравнительный анализ выявил статистически значимый больший прирост внутричерепного объема у пациентов, пролеченных с использованием метода distraction костей теменно-затылочной области по сравнению с другими общепринятыми реконструктивными вмешательствами: фронто-орбитальным выдвижением (в среднем на 11%) и выдвижением кранио-фациального моноблока (в среднем на 21%). Доказанное преимущество distractionного лечения делает его методом выбора при коррекции краниосиностозов сопровождающихся гипоплазией затылочной области и внутричерепной гипертензией.

На прирост внутричерепного объема влиял возраст, при котором проведено distractionное лечение. Наибольшего прироста внутричерепного объема удалось добиться у пациентов возрасте старше 6 и моложе 12 месяцев, наименьшего - у пациентов старше 2 лет. При этом, на прирост объема не оказывала существенного влияния длина distraction, как изолированный фактор.

Анализ структуры осложнений distractionного лечения (~~86 наблюдений~~) позволил сделать выводы о том, что преобладающим видом осложнений при ДКТЗО являлись воспалительные изменения кожных покровов над distractionными аппаратами ( $n=18$ ) (20%). Процедуру distraction теменно-затылочной области с минимальными кожными проявлениями перенесли 37 пациентов (41,4%), без изменения кожных покровов 31 пациент (36,4%). Не отмечалось угрожающих жизни осложнений, связанных с массивной кровопотерей, системной инфекцией, прогрессированием гидроцефалии.

Выявлена закономерность, заключающаяся в тенденции к увеличению количества случаев развития выраженных воспалительных кожных изменений с увеличением продолжительности периода ретенции ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ). В то же время корреляционный анализ зависимости степени формирования регенерата от продолжительности ретенционного периода позволил установить, что по мере увеличения ретенционного периода отмечалось большее количество наблюдений

со сформировавшимся регенератом ( $r=0,4$ ). Таким образом, с учетом указанных факторов, рассчитан оптимальный период ретенции, составивший 175 дней (интервал от 150 до 200 дней).

Дистракция костей теменно-затылочной области является эффективным и безопасным методом лечения, позволяющим значительно увеличить внутричерепной объем пациентам с краниосиностозами в раннем возрасте. Данный метод лечения позволяет добиться регресса многих функциональных нарушений и получить хорошие эстетические результаты. Техника дистракции костей теменно-затылочной области обеспечивает простой и контролируемый подход к увеличению внутричерепного объема. Показатели безопасности, стабильности фиксации, краниометрические преимущества, являются достаточными причинами для предложения метода дистракционного остеогенеза затылочной области, как метода выбора для лечения пациентов с синдромальными краниосиностозами первого года жизни.

## Выводы

1. Показанием к проведению distraction костей теменно-затылочной области у детей является наличие краниосиностоза, проявляющегося краниоцеребральной диспропорцией и гипоплазией костей теменно-затылочной области. Противопоказанием к выполнению данного метода лечения являются наличие тяжелой соматической патологии, а также анатомические особенности в виде крупных патологических венозных выпускников и перикраниальных венозных синусов в теменно-затылочной области.

2. Разработанные distractionные аппараты и методы фиксации позволяют избежать развития осложнений, связанных с поломкой и смещением distractionора, а также упрощают процесс их удаления. Алгоритм дооперационной диагностики, а также предоперационное компьютерное планирование и моделирование процесса distraction, изготовление индивидуальных стереолитографических шаблонов позволяют оптимизировать и прогнозировать процесс distractionного лечения.

3. Результатом distraction костей теменно-затылочной области является увеличение объема интракраниальной полости (в среднем на 27%), что позволяет устранить явления краниоцеребральной диспропорции и предотвратить развитие синдрома внутричерепной гипертензии у пациентов с краниосиностозами. На основании оценки неврологического статуса пациентов, перенесших лечение методом distraction костей теменно-затылочной области отмечено достоверное уменьшение пациентов с грубой задержкой моторного развития (на 15%).

4. Осложнением distraction костей теменно-затылочной области может явиться поломка distractionного устройства в процессе эксплуатации (2,3%), развитие ликвореи или нежелательной деформации свода черепа, требующие ревизионных операций (2,2%). Нежелательным явлением при distractionном лечении являются воспалительные изменения кожных покровов вокруг установленных аппаратов (22,4%). Указанные изменения не влияют на исход distractionного лечения, а степень их выраженности зависит от длительности ретенционного периода.

## Практические рекомендации

1. Определение показаний и планирование хирургического лечения должно производиться по данным СКТ, выполненной с захватом вертекса черепа, нижней челюсти и шейного отдела позвоночного столба пациента.

2. При подозрении на наличие интракраниальной патологии по результатам СКТ, показано проведение МРТ головного мозга. При выявлении сосудистой патологии на МРТ, особенно при наличии патологической сети венозных внутрикостных выпускников в области краниовертебрального перехода – показано проведение прямой селективной ангиографии, с определением дальнейшей тактики лечения.

3. При планировании площади выдвигаемого костного теменно-затылочного лоскута, определения положения дистракторов, длины дистракции, направления вектора дистракции рекомендовано виртуальное моделирование предстоящего лечения. Для упрощения процесса сопоставления виртуальной модели и операционного поля, облегчения разметки линий и векторов, целесообразно использование индивидуально изготовленных стереолитографических шаблонов, либо нейронавигационной системы.

4. Для увеличения площади выдвигаемого костного лоскута рекомендуется выполнение остеотомии ниже уровня проекции синусного стока. При наличии у пациента картины аномалии Киари I, остеотомия выполняется с захватом заднего края большого затылочного отверстия для дополнительной декомпрессии краниовертебрального перехода.

5. Латентный период перед активацией дистракторов продолжительностью не менее 3 и не более 7 дней, является предиктором формирования и дальнейшей трансформации костного регенерата.

6. Длина, шаг и частота дистракции определяются для каждого пациента индивидуально в зависимости от выраженности имеющейся деформации. Указанные параметры можно изменять в процессе дистракционного лечения, влияя на конечный результат.

7. Перед удалением дистракторов, для оценки прироста интракраниального объема, динамики изменения морфологии скелета показано проведение СКТ с параметрами, аналогичными СКТ, выполненной перед установкой.

8. Ведущим фактором, в контексте лечения и профилактики задержки психомоторного развития у ребенка с краниосиностозом, является сочетание увеличения внутричерепного объема, посредством дистракционного лечения и реабилитационных мероприятий включающих наблюдение и занятия с детским нейропсихологом, реабилитологом, логопедом, специалистом ЛФК.

**Список сокращений и условных обозначений**

- Аг – ангиография
- АК – аномалия Киари I
- БЗО – большое затылочное отверстие
- ВМ – волюмометрия
- ВПШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование
- ВЧГ – внутричерепная гипертензия
- ВЧД – внутричерепное давление
- ГЦ – гидроцефалия
- ГК – главная компонента
- ДА – дистракционный аппарат
- ДО – дистракционный остеогенез
- ДКТЗО – дистракция костей теменно-затылочной области
- ЗЧЯ – задняя черепная ямка
- ИКО – интракраниальный объем
- ИСН – интраоперационная система навигации
- КИ – краниальный индекс
- КС – краниосиностоз
- КТ – компьютерная томография
- КФНД – кранио-фронтно-назальная дисплазия
- КЦД – краниocereбральная диспропорция
- МБД – выдвигание кранио-фациального моноблока
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОСА – общая сонная артерия
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- ПА – позвоночная артерия
- ПД – передняя дистракция
- ПОШ – петро-окципитальный шов
- СОШ – сфено-окципитальный шов
- СКТ – спиральная компьютерная томография



ТМО – твердая мозговая оболочка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФОВ – фронто-орбитальное выдвижение

CAT/CLAMS – The Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory

Milestone Scale (адаптивная шкала оценки психо-моторной функции ребенка)

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine – цифровая визуализация и связь в медицине (формат создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений)

FGFR 1(2,3) – РФРФ1(2,3) – рецептор фактора роста фибробластов 1(2,3) типа

PLLA-PGA - поли-L-лактополигликолиевый кополимер

## Список литературы

1. Рогинский, В.В. Компрессионно-дистракционный остеосинтез в лечении детей с краниосиностозами / В. В. Рогинский, Д. Ю. Комелягин, Л. А. Сатанин, С. К. Горельшев, А. Л. Иванов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2009. – №2. – С. 35-41.
2. Илизаров, Г.А. Чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: (Новые исслед. и разработ.) / Ред. совет: Г. А. Илизаров (отв. ред.) и др. // Сб. науч. тр. Курган НИИ эксперим. и клинич. ортопедии и травматологии. – 1986(1987). – Вып 11. – С. 1-215.
3. Ясонов, С.А. Устранение синостотических деформаций свода черепа у детей методом дистракционного остеогенеза / С.А. Ясонов, А.В. Лопатин, И.Г. Васильев // Детская хирургия. – 2010. – №4. – С. 7-13
4. Abbott, A.H. CT-determined intracranial volume for a normal population / A.H. Abbott, D.J. Netherway, D.B. Niemann, B. Clark, M. Yamamoto, J. Cole, A. Hanieh, M.H. Moore, D.J. David // Journal of Craniofacial Surgery. – 2000. – №11. – P. 211-223
5. Abbott, L.C. The operative lengthening of the tibia and fibula: a preliminary report on the further development of the principles and technic / L.C. Abbott, J.B. Saunders // Annals of Surgery. – 1939. – №110. – P. 961-991
6. Aoki, M. The GETA technique: a novel technique protecting the dura against the distractors for early cranial expansion / M. Aoki, Y. Sakamoto, T. Miwa, K. Yoshida, K. Kishi // Childs Nervous System. – 2015. – №31. – P. 773-776.
7. Arnaud, E. Reduction of morbidity of the frontofacial monobloc advancement in children by the use of internal distraction / E. Arnaud, D. Marchac, D. Renier // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2007. – №120. – P. 1009-1026.
8. Arnaud, E. Prognosis for mental function in scaphocephaly / E. Arnaud, D. Renier, D. Marchac // Journal of Neurosurgery. – 1995. – №83. – P. 476-479
9. Benson, M.L. Primary craniosynostosis: imaging features / M.L. Benson, P.J. Oliverio, N.C. Yue, S.J. Zinreich // AJR American Journal of Roentgenology. – 1996. – №166. – P. 697-703.

10. Capute, A.J. The Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CLAMS). Identification of cognitive defects in motor-delayed children / A.J. Capute, B.K. Shapiro, R.C. Wachtel, V.A. Gunther, F.B. Palmer // *The American Journal Of Diseases Of Children*. – 1986. – №140. – P. 694-698.
11. Cho, B.C. Distraction osteogenesis of the cranial vault for the treatment of craniofacial synostosis / B.C. Cho, S.K. Hwang, K.I. Uhm // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2004. – №15. – P. 135-144.
12. Choi, J.W. Cranial distraction osteogenesis: a proposal of minimal consolidation period / J.W. Choi, J.Y. Lee, J.H. Phi, S.K. Kim, T.H. Choi, S. Kim, K.C. Wang // *Childs Nervous System*. – 2015. – №31. – P. 751-757.
13. Choi, M. Volumetric analysis of anterior versus posterior cranial vault expansion in patients with syndromic craniosynostosis / M. Choi, R.L. Flores, R.J. Havlik // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2012. – №23. – P.455-458.
14. Cinalli, G. Occipital remodeling and suboccipital decompression in severe craniosynostosis associated with tonsillar herniation / G. Cinalli, P. Chumas, E. Arnaud, C. Sainte-Rose, D. Renier // *Neurosurgery*. – 1998. – №42. – P. 66-71.
15. Cinalli, G. Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture / G. Cinalli, D. Renier, G. Sebag, C. Sainte-Rose, E. Arnaud, A. Pierre-Kahn // *Journal of Neurosurgery*. – 1995. – №83. – P. 575-582.
16. Cinalli, G. Hydrocephalus and craniosynostosis / G. Cinalli, C. Sainte-Rose, E.M. Kollar, M. Zerah, F. Brunelle, P. Chumas, E. Arnaud, D. Marchac, A. Pierre-Kahn, D. Renier // *Journal of Neurosurgery*. – 1998. – №88. – P. 209-214.
17. Cinalli, G. Chiari malformation in craniosynostosis / G. Cinalli, P. Spennato, C. Sainte-Rose, E. Arnaud, F. Aliberti, F. Brunelle, E. Cianciulli, D. Renier // *Childs Nervous System*. – 2005. – №21. – P. 889-901.
18. Codivilla, A. The classic: On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity 1905 / A. Codivilla // *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. – 2008. – №466. – P. 2903-2909.
19. Cohen, M.M. Craniofrontonasal dysplasia / M.M. Cohen // *Birth Defects*

Original Article Series. – 1979. – №15. – P. 85-89.

20. Cohen, M.M. Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: incidence, genetics, penetrance, variability, and new syndrome updating / M.M. Cohen // Birth Defects Original Article Series. – 1979. – №15. – P. 13-63.

21. Cohen, M.M. Craniosynostosis update 1987 / M.M. Cohen // American Journal Of Medical Genetics. Supplement. – 1988. – №4. – P. 99-148

22. Cohen, M.M. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis / M.M. Cohen // American Journal Of Medical Genetics. – 1993. – №45. – P. 300-307.

23. Cohen, M.M. Agenesis of the corpus callosum. Its associated anomalies and syndromes with special reference to the Apert syndrome / M.M. Cohen, S. Krieborg // Neurosurgery Clinics of North America. – 1991. – №2. – P. 565-568.

24. Cohen, M.M. New indirect method for estimating the birth prevalence of the Apert syndrome / M.M. Cohen, S. Krieborg // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 1992. – №21. – P. 107-109.

25. Cohen, S.R. Monobloc distraction osteogenesis during infancy: report of a case and presentation of a new device / S.R. Cohen, W. Boydston, F.D. Burstein, R. Hudgins // Plastic and Reconstructive Surgery. – 1998. – №101. – P. 1919-1924

26. Coll, G. Pattern of Closure of Skull Base Synchrondroses in Crouzon Syndrome / G. Coll, L. Sakka, C. Botella, N. Pham-Dang, C. Collet, M. Zerah, E. Arnaud, F. Di Rocco // World Neurosurgery. – 2017. – №109. – P. 460-467.

27. Collmann, H. Hydrocephalus in craniosynostosis: a review / H. Collmann, N. Sörensen, J. Krauss // Childs Nervous System. – 2005. – №21. – P. 902-912.

28. Da Costa, A.C. Intellectual outcomes in children and adolescents with syndromic and nonsyndromic craniosynostosis / A.C. Da Costa, I. Walters, R. Savarirayan, V.A. Anderson, J.A. Wrennall, J.G. Meara // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2006. – №118. – P. 175-181.

29. de Jong, T. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile / T. de Jong, N. Bannink, H.H. Bredero-Boelhouwer, M.L. van Veelen, M.C. Bartels, L.J. Hoeve, A.J. Hoogeboom, E.B.

Wolvius, M.H. Lequin, J.J. van der Meulen, L.N. van Adrichem, J.M. Vaandrager, E.M. Ongkosuwito, K.F. Joosten, I.M. Mathijssen // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2010. – №63. – P. 1635-1641.

30. Derderian, C.A. Volumetric changes in cranial vault expansion: comparison of fronto-orbital advancement and posterior cranial vault distraction osteogenesis / C.A. Derderian, J.D. Wink, J.L. McGrath, A. Collinsworth, S.P. Bartlett, J.A. Taylor // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2015. – №135. – P. 1665-1672.

31. Di Rocco, F. Wire fixation of internal distractor for cranial vault remodeling / F. Di Rocco, A. Szathmari, C. Mottolese // *Childs Nervous System*. – 2016. – №32. – P. 1131-1133.

32. el Ghouzzi, V. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome / V. el Ghouzzi, M. Le Merrer, F. Perrin-Schmitt, E. Lajeunie, P. Benit, D. Renier, P. Bourgeois, A.L. Bolcato-Bellemin, A. Munnich, J. Bonaventure // *Nature Genetics*. – 1997. – №15. – P. 42-46.

33. Escobar, L.F. Significant phenotypic variability of Muenke syndrome in identical twins / L.F. Escobar, A.K. Hiett, A. Marnocha // *American Journal of Medical Genetics*. – 2009. – №149. – P. 1273-1276.

34. Fearon, J.A. Infections in craniofacial surgery: a combined report of 567 procedures from two centers / J.A. Fearon, J. Yu, S.P. Bartlett, I.R. Munro, B. Chir, L. Whitaker // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1997. – №100. – P. 862-868.

35. Goldstein, J.A. A craniometric analysis of posterior cranial vault distraction osteogenesis / J.A. Goldstein, J.T. Paliga, J.D. Wink, D.W. Low, S.P. Bartlett, J.A. Taylor // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2013. – №131. – P. 1367-1375.

36. Gonzalez, S. Upper airway obstruction and raised intracranial pressure in children with craniosynostosis / S. Gonzalez, R. Hayward, B. Jones, R. Lane // *European Respiratory Society Journal*. – 1997. – №10. – P. 367-375.

37. Gough, J. The role of cranial expansion for cranioccephalic disproportion / J. Gough, D.G. Walker, R. Theile, F.H. Tomlinson // *Pediatric Neurosurgery*. – 2005. – №41. – P. 61-69.

38. Greensmith, A.L. Cranial compression by reverse distraction: a new technique

for correction of sagittal synostosis / A.L. Greensmith, C. Furneaux, M. Rees, T. de Chalain // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2001. – №108. – P. 979-985.

39. Greenwald, J.A. Biomolecular mechanisms of calvarial bone induction: immature versus mature dura mater / J.A. Greenwald, B.J. Mehrara, J.A. Spector, G.S. Chin, D.S. Steinbrech, P.B. Saadeh, J.S. Luchs, M.F. Paccione, G.K. Gittes, M.T. Longaker // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2000. – №105. – P.1382-1392.

40. Greives, M.R. Complications in Posterior Cranial Vault Distraction / M.R. Greives, B.W. Ware, A.G. Tian, J.A. Taylor, I.F. Pollack, J.E. Losee // *Annals of Plastic Surgery*. – 2016. – №76. – P. 211-215.

41. Hirabayashi, S. Frontoorbital advancement by gradual distraction. Technical note / S. Hirabayashi, Y. Sugawara, A. Sakurai, K. Harii, S. Park // *Journal of Neurosurgery*. – 1998. – №89. – P. 1058-1061.

42. Hlongwa, P. Early orthodontic management of Crouzon Syndrome: a case report / P. Hlongwa // *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. – 2009. – №8. – P. 74-76.

43. Hoffman, H.J. Cephalocranial disproportion. A complication of the treatment of hydrocephalus in children / H.J. Hoffman, W.S. Tucker // *Childs Brain*. – 1976. – №2. – P. 167-176.

44. Holmes, G. Early onset of craniosynostosis in an Apert mouse model reveals critical features of this pathology / G. Holmes, G. Rothschild, U.B. Roy, C.X. Deng, A. Mansukhani, C. Basilico // *Developmental Biology*. – 2009 – №328. – P. 273-284.

45. Hoon, A.H. Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale in early cognitive assessment / A.H. Hoon, M.B. Pulsifer, R. Gopalan, F.B. Palmer, A.J. Capute // *The Journal of Pediatrics*. – 1993. – №123. – P. 1-8.

46. Huang, N. Diversity and function of mutations in p450 oxidoreductase in patients with Antley-Bixler syndrome and disordered steroidogenesis / N. Huang, A.V. Pandey, V. Agrawal, W. Reardon, P.D. Lapunzina, D. Mowat, E.W. Jabs, G. Van Vliet, J. Sack, C.E. Flück, W.L. Miller // *American Journal of Human Genetics*. – 2005. – №76. – P.729-749.

47. Ilizarov, G.A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues.

Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation / G.A. Ilizarov // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1989. – P. 249-281.

48. Ilizarov, G.A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction / G.A. Ilizarov // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1989. – P.263-285.

49. Ilizarov, G.A. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening / G.A. Ilizarov // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1990. – P. 8-26

50. Ilizarov, G.A. The principles of the Ilizarov method. 1988 / G.A. Ilizarov // *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*. – 1997. – №56. – P. 49-53

51. Imai, K. Cranial remodeling to treat craniosynostosis by gradual distraction using a new device / K. Imai, H. Komune, C. Toda, T. Nomachi, E. Enoki, H. Sakamoto, S. Kitano, M. Hatoko, T. Fujimoto // *Journal of Neurosurgery*. – 2002. – №96. – P. 654-659.

52. Iseki, S. Fgfr1 and Fgfr2 have distinct differentiation- and proliferation-related roles in the developing mouse skull vault / S. Iseki, A.O. Wilkie, G.M. Morriss-Kay // *Development*. – 1999. – №126. – P. 5611-5620.

53. Jehee, F.S. Molecular screening for microdeletions at 9p22-p24 and 11q23-q24 in a large cohort of patients with trigonocephaly / F.S. Jehee, D. Johnson, L.G. Alonso, D.P. Cavalcanti, E. de Sá Moreira, F.L. Alberto, F. Kok, C. Kim, S.A. Wall, E.W. Jabs, S.A. Boyadjiev, A.O. Wilkie, M.R. Passos-Bueno // *Clinical Genetics*. – 2005. – №67. – P. 503-510.

54. Jehee, F.S. High frequency of submicroscopic chromosomal imbalances in patients with syndromic craniosynostosis detected by a combined approach of microsatellite segregation analysis, multiplex ligation-dependent probe amplification and array-based comparative genome hybridisation / F.S. Jehee, A.C. Krepischi-Santos, K.M. Rocha, D.P. Cavalcanti, C.A. Kim, D.R. Bertola, L.G. Alonso, C.S. D'Angelo, J.F. Mazzeu, G. Froyen, D. Lugtenberg, A.M. Vianna-Morgante, C. Rosenberg, M.R. Passos-Bueno // *Journal of Medical Genetics*. – 2008. – №45. – P. 447-450.

55. Jenkins, D. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role

for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity/ D. Jenkins, D. Seelow, F.S. Jehee, C.A. Perlyn, L.G. Alonso, D.F. Bueno, D. Donnai, D. Josifova, D. Josifiova, I.M. Mathijssen, J.E. Morton, K.H. Orstavik, E. Sweeney, S.A. Wall, J.L. Marsh, P. Nurnberg, M.R. Passos-Bueno, A.O. Wilkie // *American Journal of Human Genetics*. – 2007. – №80. – P. 1162-1170.

56. Johnson, D. A comprehensive screen for TWIST mutations in patients with craniosynostosis identifies a new microdeletion syndrome of chromosome band 7p21.1. / D. Johnson, S.W. Horsley, D.M. Moloney, M. Oldridge, S.R. Twigg, S. Walsh, M. Barrow, P.R. Njølstad, J. Kunz, G.J. Ashworth, S.A. Wall, L. Kearney, A.O. Wilkie // *American Journal of Human Genetics*. – 1998. – №63. – P. 1282-1293.

57. Johnson, D. Craniosynostosis / D. Johnson, A.O. Wilkie // *European Journal of Human Genetics*. – 2011. – №19. – P. 369-376.

58. Katzen, J.T. Syndromes involving craniosynostosis and midface hypoplasia / J.T. Katzen, J.G. McCarthy // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2000. – №33. – P. 1257-1284.

59. Kim, Y.O. Cranial growth after distraction osteogenesis of the craniosynostosis / Y.O. Kim, J.W. Choi, D.S. Kim, W.J. Lee, S.K. Yoo, H.J. Kim, J.E. Choi, B. Park // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2008. – №19. – P. 45-55.

60. Kobayashi, S. Unilateral coronal synostosis treated by internal forehead distraction / S. Kobayashi, T. Honda, A. Saitoh, K. Kashiwa // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 1999. – №10. – P. 467-471.

61. Komuro, Y. Cranial expansion with distraction osteogenesis for multiple-suture synostosis in school-aged children / Y. Komuro, K. Hashizume, T. Koizumi, M. Miyajima, H. Nakanishi, H. Arai // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2009. – №20. – P. 457-460.

62. Koskinen-Moffett, L.K. Cranial synostosis and intra-uterine compression: a developmental study of human sutures / L.K. Koskinen-Moffett, B.C. Moffett, J.M. Graham // *Progress in clinical and biological research*. – 1982. – №101. – P. 365-378.

63. Kreiborg, S. Cervical spine in the Apert syndrome / S. Kreiborg, M. Barr, M.M. Cohen // *American Journal of Medical Genetics*. – 1992. – №43. – P. 704-708.



64. Kress, W. Saethre-Chotzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome / W. Kress, C. Schropp, G. Lieb, B. Petersen, M. Büsse-Ratzka, J. Kunz, E. Reinhart, W.D. Schäfer, J. Sold, F. Hoppe, J. Pahnke, A. Trusen, N. Sörensen, J. Krauss, H. Collmann // *European Journal of Human Genetics*. – 2006. – №14. – P. 39-48.

65. Kube, D.A. CAT/CLAMS: its use in detecting early childhood cognitive impairment / D.A. Kube, W.M. Wilson, M.C. Petersen, F.B. Palmer // *Pediatric Neurology*. – 2000. – №23. – P. 208-215.

66. Lajeunie, E. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate / E. Lajeunie, U. Barcik, J.A. Thorne, V. El Ghouzzi, M. Bourgeois, D. Renier // *Journal of Neurosurgery*. – 2001. – №95. – P. 778-782.

67. Lajeunie, E. Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome / E. Lajeunie, S. Heuertz, V. El Ghouzzi, J. Martinovic, D. Renier, M. Le Merrer, J. Bonaventure // *European Journal of Human Genetics*. – 2006. – №14. – P. 289-298.

68. Levi, B. Cranial suture biology: from pathways to patient care / B. Levi, D.C. Wan, V.W. Wong, E. Nelson, J. Hyun, M.T. Longaker // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2012. – №23. – P. 13-19.

69. Maliepaard, M. Intellectual, behavioral, and emotional functioning in children with syndromic craniosynostosis / M. Maliepaard, I.M. Mathijssen, J. Oosterlaan, J.M. Okkerse // *The Journal of Pediatrics*. – 2014. – №133. – P. 1608-1615.

70. Marchac, D. Radical forehead remodeling for craniostenosis / D. Marchac // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1978. – №61. – P. 823-835.

71. Marchac, D. Cranio-facial surgery for cranio-synostosis / D. Marchac, D. Renier // *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1981. – №15. – P. 235-243

72. Mathijssen, I. Postoperative cognitive outcome for synostotic frontal plagiocephaly / I. Mathijssen, E. Arnaud, E. Lajeunie, D. Marchac, D. Renier // *Journal of Neurosurgery*. – 2006. – №105. – P. 16-20.

73. Mathijssen, I. Letter to the Editor. Raised intracranial pressure and cognitive delay in craniosynostosis / I. Mathijssen, R. de Goederen, S.L. Versnel, K.F.M. Joosten, M.C. van Veelen, R.C. Tasker // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. – 2017. – №20. – P. 498-502.

74. Maurice, S.M. Posterior cranial vault distraction with resorbable distraction devices / S.M. Maurice, J.M. Gachiani // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2014. – №25. – P. 1249-1251.

75. McCarthy, J.G. Twenty-year experience with early surgery for craniosynostosis: II. The craniofacial synostosis syndromes and pansynostosis--results and unsolved problems / J.G. McCarthy, S.B. Glasberg, C.B. Cutting, F.J. Epstein, B.H. Grayson, G. Ruff, C.H. Thorne, J. Wisoff, B.M. Zide // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1995. – №96. – P. 284-295.

76. McCarthy, J.G. The first decade of mandibular distraction: lessons we have learned / J.G. McCarthy, J.T. Katzen, R. Hopper, B.H. Grayson // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2002. – №110. – P. 1704-1713.

77. McLaurin, R.L. Importance of early surgical treatment of crainosynostosis; review of 36 cases treated during the first six months of life / R.L. McLaurin, D.D. Matson // *The Journal of Pediatrics*. – 1952. – №10. – P. 637-652

78. Merrill, A.E. Cell mixing at a neural crest-mesoderm boundary and deficient ephrin-Eph signaling in the pathogenesis of craniosynostosis / A.E. Merrill, E.G. Bochukova, S.M. Brugger, M. Ishii, D.T. Pilz, S.A. Wall, K.M. Lyons, A.O. Wilkie, R.E. Maxson // *Human Molecular Genetics*. – 2006. – №15. – P. 1319-1328.

79. Miura, T. Mechanism of skull suture maintenance and interdigitation / T. Miura, C.A. Perlyn, M. Kinboshi, N. Ogihara, M. Kobayashi-Miura, G.M. Morriss-Kay, K. Shiota // *Journal of Anatomy*. – 2009. – №215. – P. 642-655.

80. Moore, M.H. Pfeiffer syndrome: a clinical review / M.H. Moore, S.B. Cantrell, J.A. Trott, D.J. David // *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. – 1995. – №32. – P. 62-70.

81. Moore, M.H. Hydrocephalus in pfeiffer syndrome / M.H. Moore, A. Hanieh // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 1994. – №1. – P. 202-204.

82. Morriss-Kay, G.M. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies / G.M. Morriss-Kay, A.O. Wilkie // *Journal of Anatomy*. – 2005. – №207. – P. 637-653.

83. Noetzel, M.J. Hydrocephalus and mental retardation in craniosynostosis / M.J. Noetzel, J.L. Marsh, H. Palkes, M. Gado // *The Journal of Pediatrics*. – 1985. – №107. – P. 885-892.

84. Nowinski, D. Posterior cranial vault expansion in the treatment of craniosynostosis. Comparison of current techniques / D. Nowinski, F. Di Rocco, D. Renier, C. SainteRose, J. Leikola, E. Arnaud // *Childs Nervous System*. – 2012. – №28. – P. 1537-1544.

85. Nowinski, D. Posterior cranial vault expansion performed with rapid distraction and time-reduced consolidation in infants with syndromic craniosynostosis / D. Nowinski, D. Saiepour, J. Leikola, E. Messo, P. Nilsson, P. Enblad // *Childs Nervous System*. – 2011. – №27. – P. 1999-2003.

86. Opperman, L.A. Tissue interactions with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures / L.A. Opperman, T.M. Sweeney, J. Redmon, J.A. Persing, R.C. Ogle // *Developmental Dynamics*. – 1993. – №198. – P. 312-322.

87. Orr, D.J. Craniofrontonasal dysplasia / D.J. Orr, S. Slaney, G.J. Ashworth, M.D. Poole // *British Journal of Plastic Surgery*. – 1997. – №50. – P. 153-161.

88. Ortiz-Monasterio, F. Advancement of the orbits and the midface in one piece, combined with frontal repositioning, for the correction of Crouzon's deformities / F. Ortiz-Monasterio, A.F. del Campo, A. Carrillo // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1978. – №61. – P. 507-516.

89. Paliga, J.T. Premature closure of the spheno-occipital synchondrosis in Pfeiffer syndrome: a link to midface hypoplasia / J.T. Paliga, J.A. Goldstein, A. Vossough, S.P. Bartlett, J.A. Taylor // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2014. – №25. – P. 202-205.

90. Pearson, G.D. Craniosynostosis: a single institution's outcome assessment from surgical reconstruction / G.D. Pearson, R.J. Havlik, B. Eppley, M. Nykiel, A.M. Sadove // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2008. – №19. – P. 65-71.

91. Persing, J.A. Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation

of his original work / J.A. Persing, J.A. Jane, M. Shaffrey // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1989. – №83. – P. 738-742.

92. Polley, J.W. Monobloc craniomaxillofacial distraction osteogenesis in a newborn with severe craniofacial synostosis: a preliminary report / J.W. Polley, A.A. Figueroa, F.T. Charbel, R. Berkowitz, D. Reisberg, M. Cohen // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 1995. – №6. – P. 421-423.

93. Proudman, T.W. Central nervous system imaging in Crouzon's syndrome / T.W. Proudman, B.E. Clark, M.H. Moore, A.H. Abbott, D.J. David // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 1995. – №6. – P. 401-405.

94. Quarto, N. Molecular mechanisms of FGF-2 inhibitory activity in the osteogenic context of mouse adipose-derived stem cells (mASCs) / N. Quarto, D.C. Wan, M.T. Longaker // *Bone*. – 2008. – №42. – P. 1040-1052.

95. Renier, D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome / D. Renier, E. Arnaud, G. Cinalli, G. Sebag, M. Zerah, D. Marchac // *Journal of Neurosurgery*. – 1996. – №85. – P. 66-72.

96. Renier, D. Management of craniosynostoses / D. Renier, E. Lajeunie, E. Arnaud, D. Marchac // *Childs Nervous System*. – 1996. – №16. – P. 645-658.

97. Rhoton, A.L. The foramen magnum / A.L. Rhoton // *Neurosurgery*. – 2000. – №47. – P. 155-193.

98. Rijken, B.F. Foramen magnum size and involvement of its intraoccipital synchondroses in Crouzon syndrome / B.F. Rijken, M.H. Lequin, J.J. de Rooi, M.L. van Veelen, I.M. Mathijssen // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2013. – №132. – P. 993-1000.

99. Rijken, B.F. The formation of the foramen magnum and its role in developing ventriculomegaly and Chiari I malformation in children with craniosynostosis syndromes / B.F. Rijken, M.H. Lequin, M.L. Van Veelen, J. de Rooi, I.M. Mathijssen // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2015. – №43. – P. 1042-1048.

100. Rossi, M. The appearance of the feet in Pfeiffer syndrome caused by FGFR1 P252R mutation / M. Rossi, R.L. Jones, G. Norbury, A. Bloch-Zupan, R.M. Winter // *Clinical Dysmorphology*. – 2003. – №12. – P. 269-274.

101. Rossman, M.J. The CAT/CLAMS assessment for early intervention services. Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale / M.J. Rossman, S.L. Hyman, M.L. Rorabaugh, L.E. Berlin, M.C. Allen, J.F. Modlin // *Clinical Pediatrics*. – 1994. – №33. – P. 404-409.

102. Salokorpi, N. Frontal cranial modeling using endocranial resorbable plate fixation in 27 consecutive plagiocephaly and trigonocephaly patients / N. Salokorpi, J.J. Sinikumpu, T. Iber, H.N. Zibo, T. Areda, L. Ylikontiola, G.K. Sándor, W. Serlo // *Childs Nervous System*. – 2015. – №31. – P. 1121-1128.

103. Sanchez-Lara, P.A. Fetal constraint as a potential risk factor for craniosynostosis / P.A. Sanchez-Lara, S.L. Carmichael, J.M. Graham, E.J. Lammer, G.M. Shaw, C. Ma, S.A. Rasmussen // *American Journal Of Medical Genetics*. – 2010. – №152. – P. 394-400.

104. Satoh, K. Suitable indication for the application of distraction osteogenesis: occipital enlargement for lambdoid synostosis / K. Satoh, N. Mitsukawa // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2013. – №24. – P. 1530-1534.

105. Serlo, W.S. Posterior cranial vault distraction osteogenesis in craniosynostosis: estimated increases in intracranial volume / W.S. Serlo, L.P. Ylikontiola, N. Lähdesluoma, O.P. Lappalainen, J. Korpi, J. Verkasalo, G.K. Sándor // *Childs Nervous System*. – 2011. – №27. – P. 627-633.

106. Sgouros, S. Posterior skull surgery in craniosynostosis / S. Sgouros, J.H. Goldin, A.D. Hockley, M.J. Wake // *Childs Nervous System*. – 1996. – №12. – P. 727-733

105. Shimbo, H. Contiguous gene deletion neighboring TWIST1 identified in a patient with Saethre-Chotzen syndrome associated with neurodevelopmental delay: Possible contribution of HDAC9 / H. Shimbo, T. Oyoshi, K. Kurosawa // *Congenital Anomalies (Kyoto)*. – 2018. – №58. – P. 33-35.

106. Singh, R.P. Role of parental risk factors in the aetiology of isolated non-syndromic metopic craniosynostosis / R.P. Singh, D. Dhariwal, N. Bhujel, Z. Shaikh, P. Davies, H. Nishikawa, G. Solanki, M.S. Dover // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* – 2010. – №48. – P. 438-442.

107. Sloan, G.M. Surgical treatment of craniosynostosis: outcome analysis of 250 consecutive patients / G.M. Sloan, K.C. Wells, C. Raffel, J.G. McComb // *Pediatrics* – 1997. – №100(1). – P. E2.

108. Spruijt, B. Algorithm for the Management of Intracranial Hypertension in Children with Syndromic Craniosynostosis / B. Spruijt, K.F. Joosten, C. Driessen, D. Rizopoulos, N.C. Naus, M.P. van der Schroeff, E.B. Wolvius, M.L. van Veelen, R.C. Tasker, I.M. Mathijssen // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2015. – №136. – P. 331-340.

109. Sugawara, Y. Multidirectional cranial distraction osteogenesis for the treatment of craniosynostosis / Y. Sugawara, H. Uda, S. Sarukawa, A. Sunaga // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2010. – №126. – P. 1691-1698.

110. Tahiri, Y. New-onset craniosynostosis after posterior vault distraction osteogenesis / Y. Tahiri, J.T. Paliga, S.P. Bartlett, J.A. Taylor // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2015. – №26. – P. 176-179.

111. Ter Maaten, N.S. A Craniometric Analysis of Frontal Cranial Morphology Following Posterior Vault Distraction / N.S. Ter Maaten, D.M. Mazzaferro, A.M. Wes, S. Naran, S.P. Bartlett, J.A. Taylor // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2018. – №29(5). – P. 1169-1173.

112. Tessier, P. Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly / P. Tessier // *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. – 1967. – №12. – P. 273-286.

113. Thomas, G.P. Lessons learned in posterior cranial vault distraction / G.P. Thomas, S.A. Wall, J. Jayamohan, S.A. Magdum, P.G. Richards, A. Wiberg, D. Johnson // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2014. – №25. – P. 1721-1727.

114. Tolarova, M.M. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome / M.M. Tolarova, J.A. Harris, D.E. Ordway, K. Vargervik // *American Journal of Medical Genetics*. – 1997. – №72. – P. 394-398

115. Trusen, A. The pattern of skeletal anomalies in the cervical spine, hands and feet in patients with Saethre-Chotzen syndrome and Muenke-type mutation / A. Trusen, M. Beisert, H. Collmann, K. Darge // *Pediatric Radiology*. – 2003. – №33. – P. 168-172.

116. Twigg, S.R. The origin of EFNB1 mutations in craniofrontonasal syndrome: frequent somatic mosaicism and explanation of the paucity of carrier males / S.R. Twigg, K. Matsumoto, A.M. Kidd, A. Goriely, I.B. Taylor, R.B. Fisher, A.J. Hoozeboom, I.M. Mathijssen, M.T. Lourenco, J.E. Morton, E. Sweeney, L.C. Wilson, H.G. Brunner, J.B. Mulliken, S.A. Wall, A.O. Wilkie // *American Journal of Human Genetics*. – 2006. – №78. – P. 999-1010.

117. van der Meulen, J.C. Medial faciotomy / J.C. van der Meulen // *British Journal of Plastic Surgery*. – 1979. – №32. – P. 339-342

119. Wachtel, R.C. CAT/CLAMS. A tool for the pediatric evaluation of infants and young children with developmental delay. Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale / R.C. Wachtel, B.K. Shapiro, F.B. Palmer, M.C. Allen, A.J. Capute // *Clinical Pediatrics*. – 1994. – №33. – P. 410-415.

120. Whitaker, L.A. Craniosynostosis: an analysis of the timing, treatment, and complications in 164 consecutive patients / L.A. Whitaker, S.P. Bartlett, L. Schut, D. Bruce // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1987. – №80. – P. 195-212

121. White, N. Posterior calvarial vault expansion using distraction osteogenesis / N. White, M. Evans, M.S. Dover, P. Noons, G. Solanki, H. Nishikawa // *Childs Nervous System*. – 2009. – №25. – P. 231-236.

122. Wiberg, A. Posterior calvarial distraction in craniosynostosis - an evolving technique / A. Wiberg, S. Magdum, P.G. Richards, J. Jayamohan, S.A. Wall, D. Johnson // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2012. – №40. – P. 799-806.

123. Wieacker, P. Clinical and genetic aspects of craniofrontonasal syndrome: towards resolving a genetic paradox / P. Wieacker, I. Wieland // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2005. – №86. – P. 110-116.

124. Wilkie, A.O. Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis / A.O. Wilkie, J.C. Byren, J.A. Hurst, J. Jayamohan, D. Johnson, S.J. Knight, T. Lester, P.G. Richards, S.R. Twigg, S.A. Wall // *Pediatrics*. – 2010. – №126. – P. 391-400.

125. Wolanski, W. Modeling and biomechanical analysis of craniosynostosis correction with the use of finite element method / W. Wolanski, D. Larysz, M. Gzik, E.

Kawlewska // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. – 2013. – №29. – P. 916-925.

126. Yacubian-Fernandes, A. Apert syndrome: factors involved in the cognitive development / A. Yacubian-Fernandes, A. Palhares, A. Giglio, R.C. Gabarra, S. Zanini, L. Portela, M.V. Silva, G.B. Perosa, D. Abramides, J.P. Plese // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. – 2005. – №63. – P. 963-968.

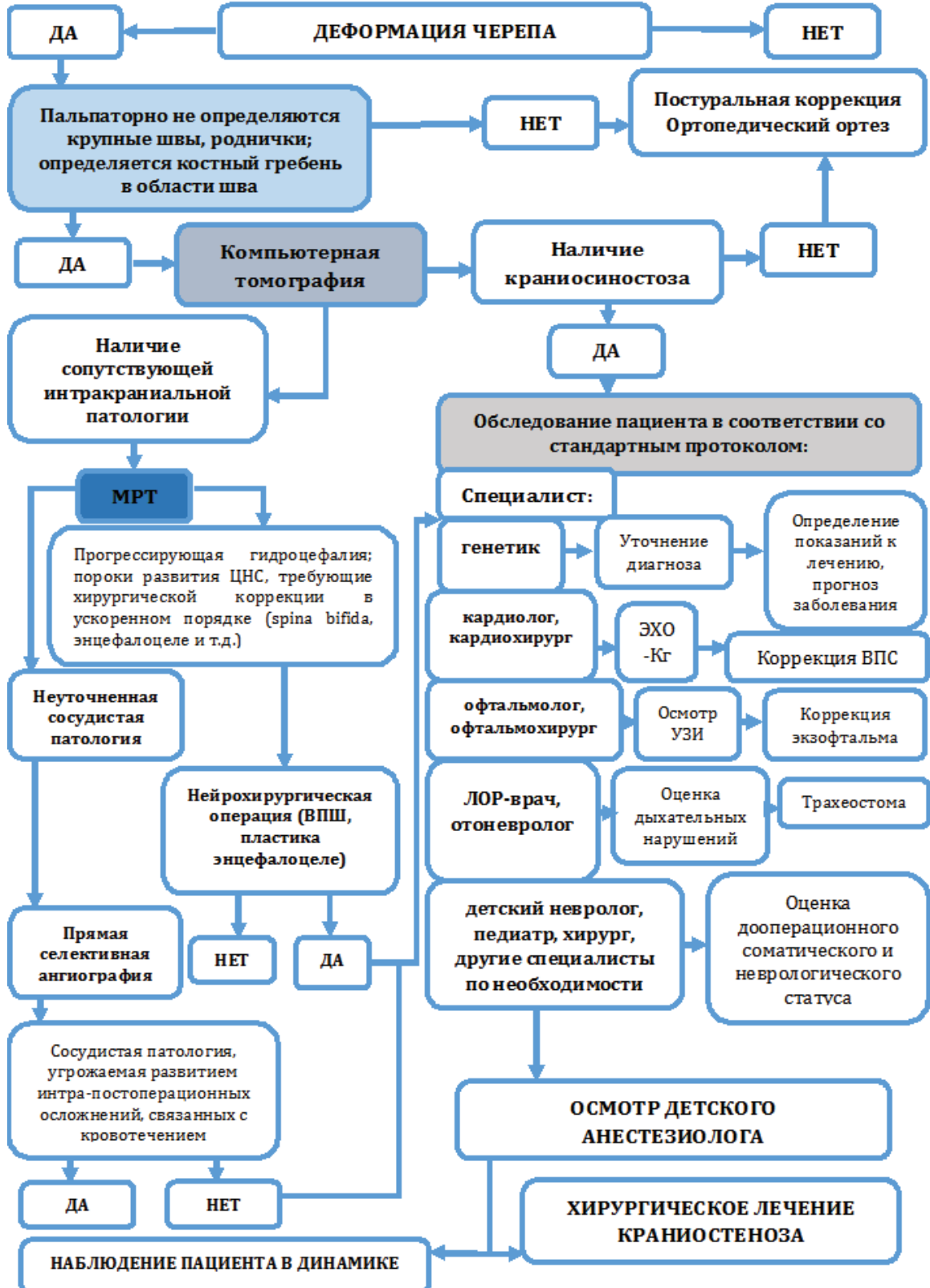
127. Yamaguchi, K. Cranial distraction osteogenesis for syndromic craniosynostosis: long-term follow-up and effect on postoperative cranial growth / K. Yamaguchi, K. Imai, T. Fujimoto, M. Takahashi, Y. Maruyama, H. Sakamoto, Y. Matsusaka // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2014. – №67. – P. 35-41.

128. Yonehara, Y. Complications associated with gradual cranial vault distraction osteogenesis for the treatment of craniofacial synostosis / Y. Yonehara, S. Hirabayashi, Y. Sugawara, A. Sakurai, K. Harii // Journal of Craniofacial Surgery. – 2003. – №14. – P. 526-528



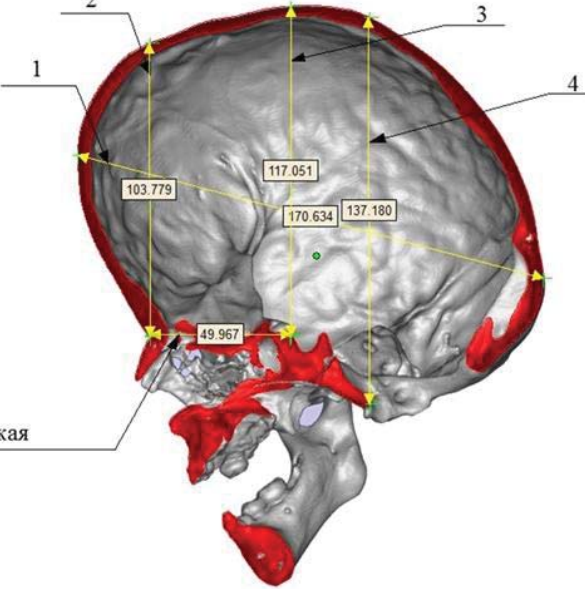
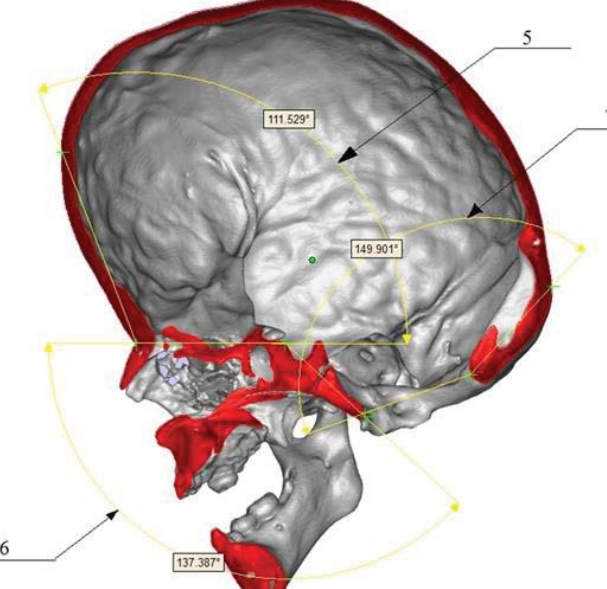
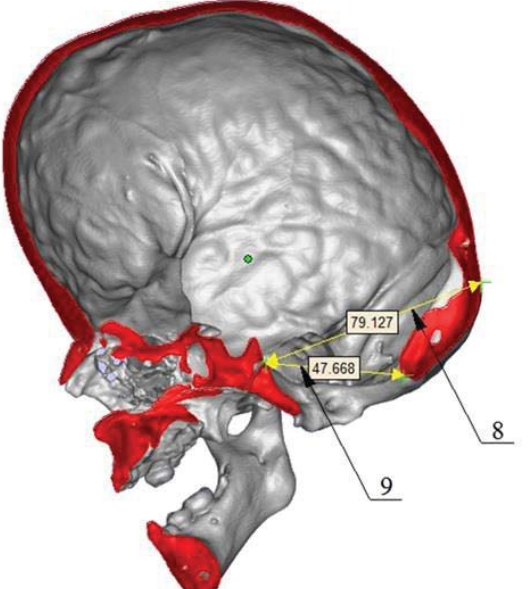
## Приложение А

Формализованный пошаговый алгоритм обследования и предоперационной подготовки ребенка с подозрением на краниосиностоз

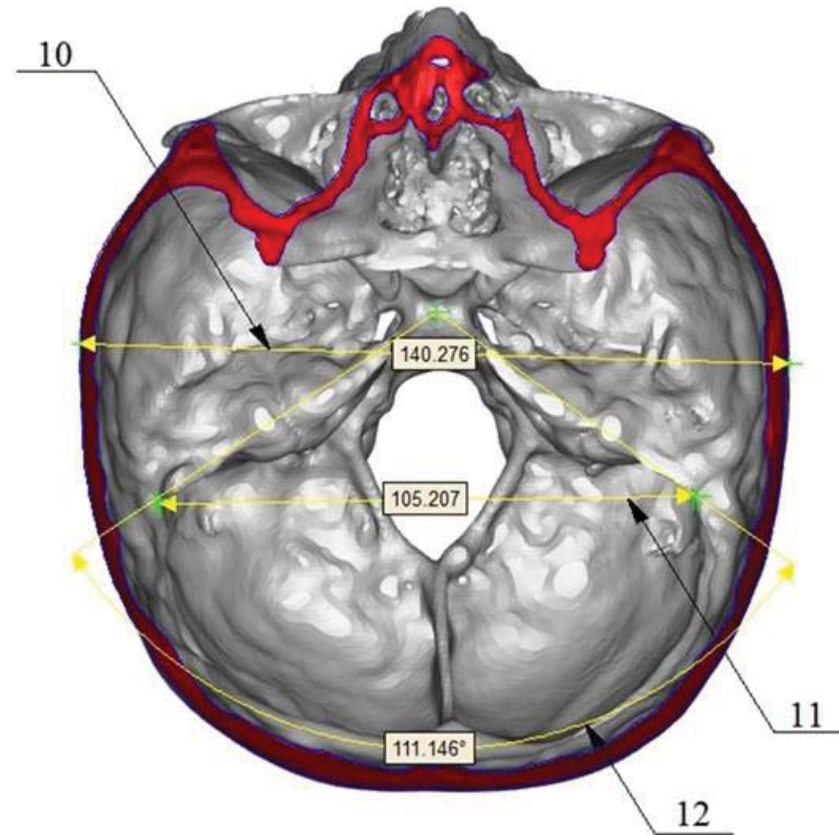


## Приложение Б

**Сагиттальный срез черепа**, проведенный через 3 точки: назион (nasion – точка пересечения носолобного шва с сагиттальной плоскостью) – простион (prosthion – наиболее выступающая вперед точка на передней поверхности верхнечелюстной кости между двумя внутренними резцами) – точка между крыльями сошника. Модель черепа при этом устанавливалась во «франкфуртской плоскости»

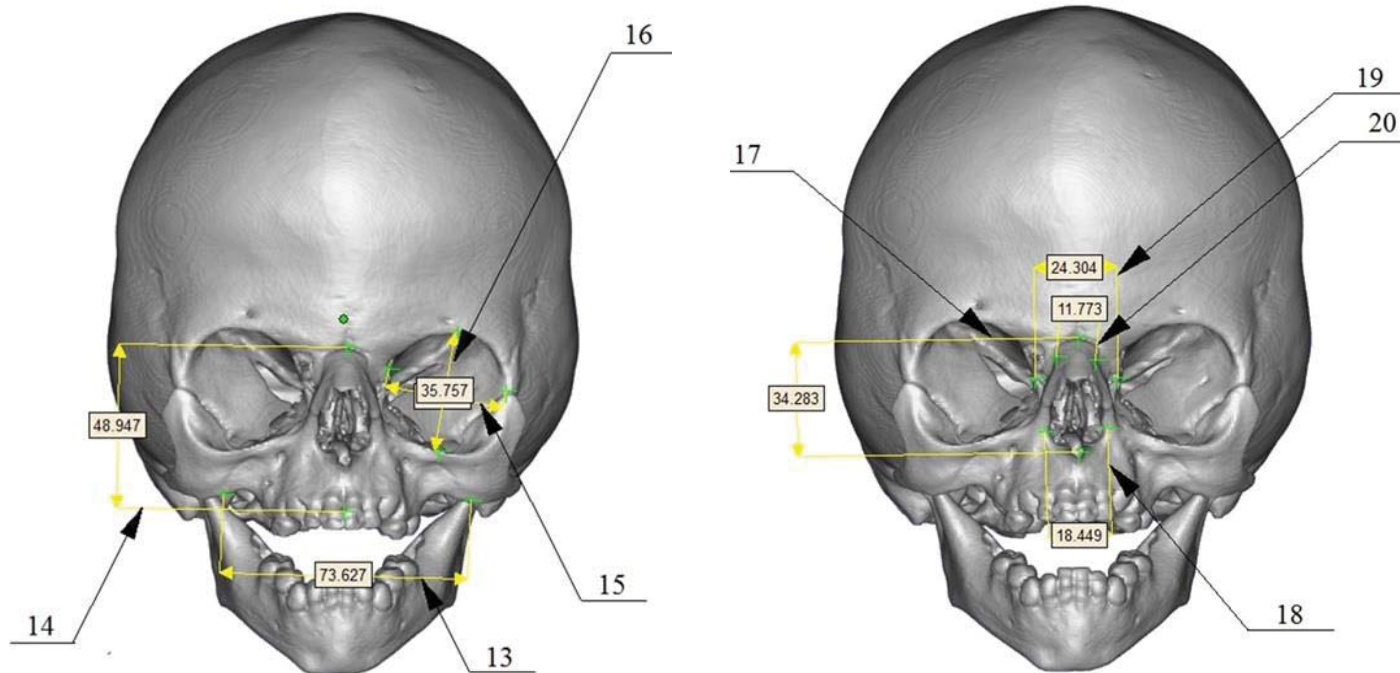
 <p>Франкфуртская плоскость</p>		
<p>1 - Максимальная продольная длина: между наиболее выступающими точками лобной и затылочной области; 2 - Передняя высота свода: отрезок от назиона до наиболее выступающей точки лобной области, перпендикулярный линии, соединяющей назион и спинку турецкого седла; 3 - Средняя высота свода: отрезок от спинки турецкого седла до свода черепа, перпендикулярный линии, соединяющей назион и спинку турецкого седла; 4 - задняя высота свода: отрезок от базисона до свода, строго перпендикулярный линии, соединяющей назион и спинку турецкого седла</p>	<p>5 - Угол выстояния лобной области: между точками, соединяющими спинку турецкого седла, назион и наиболее выступающей точкой лобной области; 6 - Угол основания черепа: между точками, соединяющими базисон, спинку турецкого седла и назион; 7 - Угол выстояния затылочной области: между точками, соединяющими опистион, базисон и наиболее выступающую точку затылочной области</p>	<p>8 - Верхняя длина задней черепной ямки: расстояние между синхондрозом основания черепа (сфено-базиллярный) и наиболее выступающей точкой затылочной области; 9 - Нижняя длина задней черепной ямки: расстояние между синхондрозом основания черепа (сфено-базиллярный) и опистионом</p>

**Аксиальный срез черепа** – срез, проведенный через наибольшую по ширине плоскость трехмерной модели черепа



10 - Наибольший поперечный размер: расстояние между наиболее удаленными друг от друга параллельными сагиттальными плоскостями на трехмерной модели черепа; 11 - Расстояние между основаниями пирамид височных костей; 12 - Угол между пирамидами височных костей – угол между линиями, проведенными параллельно верхнему краю пирамид височных костей

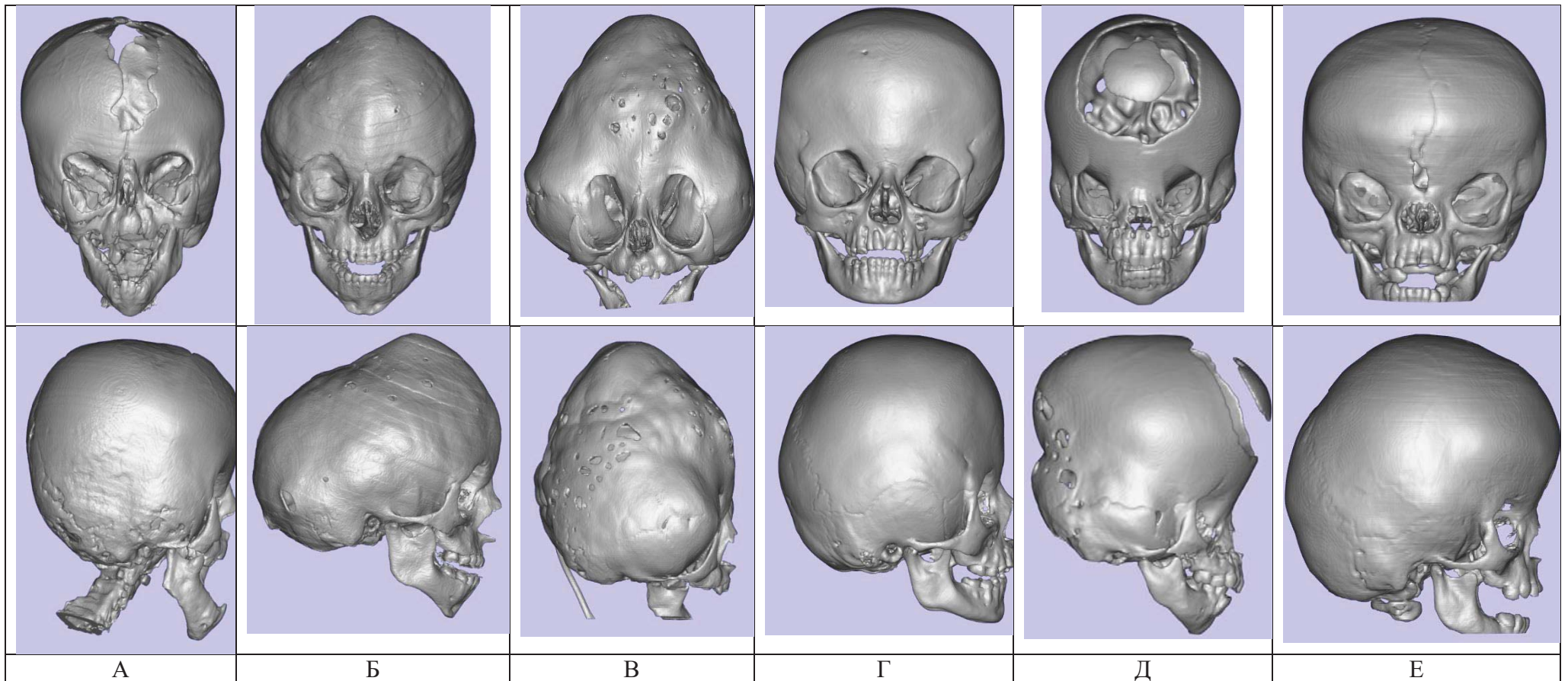
**Размеры лицевого скелета – оценивалось расстояние между анатомическими ориентирами на трехмерной модели черепа**



13 - Средняя ширина лица: расстояние между наиболее удаленными точками на скулочелюстных швах; 14 - Верхняя высота лица: расстояние между nasion и prosthion; 15 - Ширина орбиты: расстояние между точкой пересечения внутреннего края глазницы с лобно-челюстным швом (maxillofrontale) и наружным краем орбиты; 16 - Высота орбиты: расстояние между наиболее удаленными точками верхнего и нижнего края орбиты; 17 - Высота носа: расстояние между nasion и точкой на срединной сагиттальной плоскости ниже передней носовой ости (subspinale); 18 - Ширина носа: расстояние между наиболее удаленными точками латеральных границ грушевидного отверстия; 19 - Максиллофронтальная ширина: расстояние между максиллофронтальными точками; 20 - Симотическая ширина (наименьшая ширина носовых костей), наименьшее прямое расстояние между челюстно-носовыми швами

## Приложение В

Характерные фенотипические проявления различных синдромов. 3D Реконструкция данных компьютерной томографии. Пациентка Л., 16 мес. – синдром Апера (А). Пациент С., 33 мес. – синдром Крузона (Б) Пациент Х. 10 мес – синдром Пфайффера II (В). Пациент Л. 47 мес. – синдром Сэтрэ-Чойзена (Г). Пациентка М. 25 мес – неуточненный синдром (Д) Пациентка П. 36 мес. – синдром кранио-фронтально-назальной дисплазии (Е) прямая и правая боковая проекция



## Приложение Г

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2643296

**Компрессионно-дистракционный аппарат для устранения деформации черепа, преимущественно явившейся результатом преждевременного зарощения черепных швов**

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко" (RU), Общество с ограниченной ответственностью "КОНМЕТ" (RU), Сатанин Леонид Александрович (RU), Тетерин Иван Анатольевич (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016150710

Приоритет изобретения 22 декабря 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 31 января 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 22 декабря 2036 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев*



## Приложение Д

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2666922

**Компрессионно-дистракционный аппарат для  
билатеральной дистракции**

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение "Научно-исследовательский институт  
нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко" (RU),  
Общество с ограниченной ответственностью "КОНМЕТ"  
(RU)*

Авторы: *Сатанин Леонид Александрович (RU), Крашенинников  
Леонид Алексеевич (RU), Тетерин Иван Анатольевич (RU)*

Заявка № 2017127949

Приоритет изобретения 04 августа 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 13 сентября 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 04 августа 2037 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев*



## Приложение Е

Изменение темпов психомоторного пациентов с синдромальными краниосиностозами после проведения лечения  
методом distraction костей теменно-затылочной области

Синдром		Моторное развитие			Речевое развитие			Понимание речи		
		Нет отставания	Легкая задержка	Грубое отставание	Нет отставания	Легкая задержка	Грубая задержка	Нет отставания	Легкая задержка	Грубая задержка
Апера	До лечения	11 (36,7%)	7 (23,3%)	12 (40%)	4 (33,3%)	0	8 (66,7%)	5 (38,46%)	0	8 (61,54%)
	После лечения	15 (50%)	3 (10%)	12 (40%)	6 (30%)	2 (10%)	12 (60%)	9 (31,03%)	3 (10,34%)	17 (58,62%)
Крузона	До лечения	4 (44,4%)	0	5 (55,5%)	2 (28,5%)	0	5 (71,4%)	2 (28,5%)	0	5 (71,4%)
	После лечения	5 (55,5%)	0	4 (44,4%)	3 (33,3%)	0	6 (66,6%)	3 (33,3%)	0	6 (66,6%)
Пфайффера	До лечения	6 (46,1%)	2 (15,3%)	5 (38,4%)	1 (50%)	0	1 (50%)	1 (50%)	0	1 (50%)
	После лечения	10 (71,4%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	6 (50%)	0	6 (50%)	7 (58,3%)	0	5 (41,6%)
Сэтре-Чойзена	До лечения	5 (83,3%)	0	1 (16,6%)	3 (75%)	0	1 (25%)	4 (100%)	0	0
	После лечения	6 (100%)	0	0	5 (83,3%)	0	1 (16,6%)	6 (100%)	0	0
Другие синдром	До лечения	11 (100%)	0	0	6 (66,6%)	0	3 (33,3%)	7 (87,5%)	0	1 (12,5%)
	После лечения	14 (82,3%)	1 (5,8%)	2 (11,7%)	10 (66,6%)	2 (13,3%)	3 (17,6%)	13 (81,2%)	0	3 (18,7%)



## Приложение Ж

## Данные краниометрических исследований свода черепа пациентов с синдромом Апера

			Линейные размеры свода черепа					Угловые параметры свода черепа		Линейные размеры основания черепа			Угловые размеры основания черепа	
			Наибольший продольный размер	Поперечный размер	Высота черепа 1	Высота черепа 2	Высота черепа 3	Угол выбухания лобной кости	Угол выбухания затылочной кости	Верхняя длина ЗЧЯ	Нижняя длина ЗЧЯ	Расстояние между основанием пирамид	Угол основания	Угол между пирамидами
1 Группа	(< 6мес)	До	138,78 ± 5,29	129,72 ± 7,8	92,2 ± 4,65	108,32 ± 2,32	119,88 ± 5,09	117,64 ± 5,04	136,66 ± 6,86	66,79 ± 4,15	38,62 ± 2,54	92,59 ± 7,17	144,94 ± 4,63	118,61 ± 8,22
		После	150,97* ± 4,84	151,3*7 ± 5,6	92,68 ± 7,35	110,41 ± 5,63	128,22* ± 5,78	115,77 ± 2,33	135,21 ± 6,43	75,53* ± 5,27	41,33* ± 2,85	106,19* ± 6,2	145,59 ± 5,59	125,03 ± 6,48
2 группа	(6-12 мес)	До	139,67 ± 6,78	131,14 ± 4,33	92,2 ± 4,99	109,28 ± 3,77	126,8 ± 10,15	117,6 ± 3,49	129,61 ± 11,19	71,56 ± 8,29	36,79 ± 4,77	93,82 ± 5,61	140,41 ± 7,22	119,64 ± 5,9
		После	157,39* ± 5,57	145,31* ± 8,2	91,34 ± 8,02	111,2 ± 7,21	137,68* ± 7,19	114,19* ± 3,17	131,36 ± 6,93	89,98* ± 10,43	39,89 ± 4,52	104,54* ± 8,14	138,74 ± 10,37	119,14 ± 9,17
3 группа	(12-24 мес)	До	153,64 ± 8,89	138,33 ± 8,04	99,9 ± 7,23	115,96 ± 7,81	130,35 ± 6,32	118,51 ± 3,52	136,17 ± 11,73	73,78 ± 4,69	40,65 ± 6,08	98,81 ± 7,5	142,05 ± 10,5	118,02 ± 8,08
		После	172,03* ± 7,39	144,98 ± 6,4	98,77 ± 5,85	117,37 ± 5,26	140,52* ± 6,86	115,87 ± 5,24	137,11 ± 9,66	96,09* ± 7,02	43,52 ± 4,26	104,27 ± 6,5	140,38 ± 10,71	117,54 ± 8,09
4 группа	(> 24 мес)	До	167,79 ± 3,08	142,47 ± 3,12	101,93 ± 3,59	117,7 ± 3,82	139,72 ± 4,7	117,89 ± 4,08	134,49 ± 8,68	84,61 ± 7,05	45,64 ± 4,51	104,49 ± 4,53	140,42 ± 4,31	110,07 ± 7,29
		После	181,84* ± 6,5	144,27 ± 2,64	105,54 ± 5,27	118,97 ± 4,22	147,96* ± 3,76	114,32 ± 1,78	145,22* ± 6,29	98,5* ± 9,59	48,72 ± 1,04	105,56 ± 3,44	138,43 ± 5,65	109,65 ± 5,57
Всего		До	147,55 ± 12,51	134,52 ± 7,65	95,8 ± 6,74	112,17 ± 6,18	128,26 ± 9,54	117,9 ± 3,78	133,63 ± 10,28	73,13 ± 8,31	39,58 ± 5,48	96,54 ± 7,39	141,82 ± 7,42	117,53 ± 7,64
		После	163,73* ± 12,46	146,34* ± 6,86	95,81 ± 8,43	113,89 ± 6,76	138,01* ± 8,71	115,01* ± 3,52	135,84 ± 8,63	89,88* ± 11,57	42,52* ± 4,74	104,97* ± 6,53	140,59 ± 9,11	118,52 ± 8,89

\* p &lt; 0,05 (Манна-Уитни тест)

## Приложение 3

## Данные краниометрических исследований лицевого скелета пациентов с синдромом Апера

		Возраст (мес)	Средняя ширина лица	Верхняя высота лица	Ширина орбиты	Высота орбиты	Высота носа	Ширина носа	Максилло- фронтальная ширина	Симметрическая ширина
1 Группа (< 13мес)	До	7,68 ± 2,14	63,62 ± 3,89	36,99 ± 3,49	30,61 ± 1,81	34,8 ± 2,4	27,51 ± 2,76	16,92 ± 1,76	23,21 ± 1,49	9,86 ± 1,54
контрольная группа		7,9 ± 1,79	62,95 ± 3,47	39,73 ± 2,42	30,89 ± 1,48	28,77 ± 2,32	28,53 ± 1,67	16,83 ± 0,76	15,41 ± 1,57	9,19 ± 1,08
p		0,59	0,35	<b>0,03</b>	0,61	<b>0,00004</b>	0,11	0,89	<b>0,00001</b>	0,25
1 Группа (< 13мес)	После	13,17 ± 3,07	68,61 ± 4,38	39,87 ± 3,32	32,79 ± 1,62	35,69 ± 3,24	29,97 ± 2,6	17,82 ± 1,69	24,07 ± 1,79	10,82 ± 1,85
контрольная группа		13,6 ± 3,2	66,59 ± 3,89	42,85 ± 2,49	33,29 ± 1,79	30,38 ± 2,34	31,79 ± 2,18	17,77 ± 1,43	17,01 ± 1,51	9,21 ± 1,19
p		0,69	0,38	<b>0,034</b>	0,52	<b>0,0004</b>	<b>0,04</b>	0,92	<b>0,00001</b>	<b>0,01</b>
II – 2 Группа (> 13мес)	До	25 ± 8,51	67,52 ± 8,65	42,82 ± 5,03	34,46 ± 2,78	34,09 ± 2,61	29,98 ± 3,16	16,17 ± 2,07	24,46 ± 3,56	10,79 ± 2,24
контрольная группа		24,6 ± 8,89	70,67 ± 5,27	46,81 ± 4,57	34,29 ± 2,03	31,35 ± 2,3	34,31 ± 2,52	18,29 ± 1,49	17,84 ± 1,7	9,24 ± 1
p		0,79	0,17	0,09	0,45	<b>0,02</b>	<b>0,003</b>	0,02	<b>0,002</b>	0,13
II – 2 Группа (> 13мес)	После	31,22 ± 7,64	68,58 ± 8,13	46,41 ± 4,29	35,28 ± 2,41	34,77 ± 1,82	32,06 ± 1,96	17,19 ± 1,59	24,45 ± 2,58	11,39 ± 2,48
контрольная группа		32,2 ± 8,59	74,72 ± 4,26	48,93 ± 3,52	35,69 ± 1,18	30,99 ± 1,88	35,8 ± 1,89	19,75 ± 1,23	18,66 ± 2,35	9,42 ± 1,57
p		0,86	0,06	0,21	0,76	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,0006</b>	<b>0,03</b>
Всего	До		65,13 ± 5,82	39,72 ± 5,12	32,23 ± 2,78	34,3 ± 2,59	28,65 ± 3,11	16,71 ± 1,93	23,76 ± 2,37	10,14 ± 1,72
	После		68,69* ± 5,44	42,14 ± 4,7	33,78* ± 2,15	35,18 ± 2,71	30,89* ± 2,62	17,61 ± 1,79	24,28 ± 2,04	10,97 ± 1,94
p – статистическая значимость (Манна-Уитни тест)										