

На правах рукописи



ПЕРФИЛЬЕВ АРТЕМ МИХАЙЛОВИЧ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЭНДОВАСКУЛЯРНОМУ
ЛЕЧЕНИЮ СПИНАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ**

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Рзаев Джамиль Афет оглы

Официальные оппоненты:

Шнякин Павел Геннадьевич

доктор медицинских наук,

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом постдипломного образования, заведующий

Алиев Вугар Али оглы

доктор медицинских наук,

Республиканского диагностического центра (Азербайджан, г. Баку), врач-нейрохирург

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

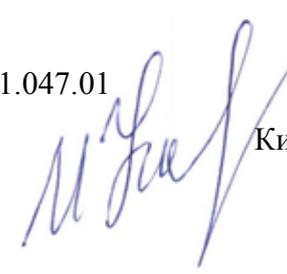
Защита состоится «22» декабря 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.047.01, созданного на базе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России, адрес сайта: <http://niito.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.047.01

доктор медицинских наук, доцент



Кирилова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Спинальные артериовенозные мальформации (СпАВМ) в настоящее время все еще представляют собой нерешенную проблему с неблагоприятным прогнозом при естественном течении заболевания. В случае выявления у пациента СпАВМ необходимо определить дальнейшую стратегию лечения с учетом полученной информации на основании жалоб, анамнеза заболевания, неврологического статуса и данных нейровизуализационных методов. Лечение пациентов с данной патологией представляет собой большие трудности, связанные с низкой частотой встречаемости, и как следствие, небольшого опыта практикующих хирургов, участвующих в лечении СпАВМ. Во всем мире продолжают дискуссии о возможностях радиохирургического, микрохирургического и эндоваскулярного лечения СпАВМ. Стремительно развиваются эндоваскулярные технологии, совершенствуются инструменты, эмболизирующие вещества, в связи с чем повышается сложность и радикальность операций.

Встречаемость СпАВМ составляет от 1 до 3 случаев на 1 млн населения в год (Thron A., 2001; Lad S. P., 2009).

Согласно классификации, предложенной Takai K., выделяют 5 типов СпАВМ (Takai K., 2017). Каждый тип СпАВМ представляет собой сосудистую аномалию спинного мозга, принципиально отличающуюся между собой ангиоархитектоникой, соответственно, характеризуется разными формами клинического течения заболевания и эффективностью проводимого лечения.

По данным ранее проведенных исследований (Тиссен Т. П. и соавт., 2018), эндоваскулярные операции в настоящее время позволяют во многих случаях добиться хороших клинических результатов лечения этой группы пациентов. Для эмболизации спинальных АВМ используют различные эмболизирующие вещества: адгезивные и/или неадгезивные композиции, поливинилацетатные эмболы, микроспирали (Carlson A. P. et al., 2007; Corkill R. A. et al., 2017; Lundqvist C. et al., 1990; Narvid J. et al., 2008; Song J. K. et al., 2001).

Большую сложность в лечение представляют собой СпАВМ II, III типов, и в настоящее время нет единого мнения о стратегии их лечения. Множество анатомических вариантов СпАВМ II и III типов считаются неоперабельными. Сложная сосудистая анатомия СпАВМ не всегда позволяет определить функциональную значимость афферента, который был выбран для эмболизации. В связи с чем необходимы дополнительные технологии, которые позволят во время операции принять правильное тактическое решение. Появляются работы, указывающие на необходимость проведения нейрофизиологического мониторинга и провокационных фармакологических тестов (НФМ и ПТ) во время эндоваскулярного лечения СпАВМ

(Перфильев А. М. и соавт., 2020; Berenstein A. et al., 1984; Sala F. et al., 2000; Sala F. et al., 2007). Однако в настоящее время не существует критериев отбора пациентов для использования данной технологии при эмболизации СпАВМ. Остаются не выясненными вопросы, касающиеся дифференцированного подхода к эндоваскулярному лечению СпАВМ. Недостаточно хорошо изучены технические особенности самой эндоваскулярной эмболизации и ее безопасности.

Степень разработанности темы диссертации. В настоящее время не существует единой стратегии лечения СпАВМ. Эндоваскулярная эмболизация СпАВМ, как сравнительно молодой, но очень перспективный метод лечения этой патологии представляет значительный интерес для изучения. В научной литературе опубликованы единичные работы о радикальности эндоваскулярного лечения СпАВМ в зависимости от типов мальформаций, эмболизирующих материалов. Нет системных данных, отражающих особенности клинического течения заболевания и его исходов после лечения в зависимости от продолжительности симптомов и типа СпАВМ. Нигде в научной литературе не описаны и не определены критерии включения пациентов для проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Не описана тактика хирурга во время операции, с учетом интерпретации результатов мониторинга. В настоящее время не существует ни одного алгоритма эндоваскулярного лечения СпАВМ, отражающего дифференцированный подход к лечению различных типов мальформаций.

Цель исследования. Разработать алгоритм дифференцированного подхода к эндоваскулярному лечению спинальных артериовенозных мальформаций.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения заболевания в зависимости от типа спинальных артериовенозных мальформаций.
2. Определить критерии отбора пациентов для интраоперационного проведения нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов на основании селективной спинальной ангиографии.
3. Определить тактику эндоваскулярной эмболизации спинальных артериовенозных мальформаций с учетом результатов интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов
4. Оценить радикальность эндоваскулярного лечения спинальных артериовенозных мальформаций и динамику миелопатии в раннем и отдаленном послеоперационном периодах на основании данных селективной спинальной ангиографии и МРТ-исследования.
5. Оценить клинические результаты предложенного дифференцированного подхода к эндоваскулярному лечению спинальных артериовенозных мальформаций в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Научная новизна

1. Систематизированы клинические и диагностические данные при лечении СпАВМ для оптимизации хирургической тактики.
2. Впервые определены показания для интраоперационного применения провокационных тестов и нейрофизиологического мониторинга, основанные на результатах селективной спинальной ангиографии.
3. Впервые предложен алгоритм дифференцированного подхода к эндоваскулярному лечению СпАВМ, учитывающий ангиоархитектонику мальформации, результаты интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Предложенные критерии отбора пациентов для проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов на основании проведенного анализа селективной спинальной ангиографии (ССА) позволяют снизить вероятность развития неврологического дефицита у пациентов со СпАВМ при эндоваскулярном лечении.
2. Полученные данные в результате интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов позволяют определить дифференцированную тактику эндоваскулярной эмболизации СпАВМ и минимизировать риски ишемических осложнений в результате эндоваскулярного лечения.
3. Разработанный алгоритм эндоваскулярного лечения СпАВМ, основанный на предоперационном анализе ангиоархитектоники мальформации, интраоперационных данных нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов, позволяет повысить эффективность и безопасность лечения пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования. Работа базируется на основании ретроспективного анализа результатов эндоваскулярного лечения 72 пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями, проходивших лечение в клинике ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск) с 2014 по 2021 год. Сформированы группы пациентов, согласно предложенному алгоритму дифференцированного подхода к эндоваскулярному лечению СпАВМ. Оценка эффективности лечения, основанного на предложенном алгоритме, проведена на основании анализа клинических, инструментальных методов обследования в разрезе сформированных групп. В ходе исследования применены общенаучные стандартные методы статистического и сравнительного анализов, табличные и графические визуализации данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Тяжелые неврологические расстройства в большей степени характерны для спинальных артериовенозных мальформаций I, II, V типов и не зависят от длительности течения заболевания. В большинстве случаев у пациентов со II типом мальформаций выявлена апоплектическая форма заболевания, которая связана с перенесенным интрамедуллярным кровоизлиянием.

2. Особенности ангиоархитектоники спинальных артериовенозных мальформаций ассоциированы с высоким риском осложнений, связанных с эмболизацией функционально значимых артерий спинного мозга, в связи с чем являются показанием для интраоперационного проведения нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов.

3. Высокая радикальность эндоваскулярного лечения достигается у пациентов с I, IV и V типами спинальных артериовенозных мальформаций и достоверно выше в группе согласно разработанному алгоритму.

4. Пациенты, оперированные согласно предложенному алгоритму, имеют значимое улучшение клинической картины в раннем и отдаленном послеоперационном периодах и низкие риски развития осложнений.

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

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на: Конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2017); Российско-Китайском нейрохирургическом конгрессе (Уфа, 2017); 8-м Всероссийском съезде нейрохирургов (Санкт-Петербург, 2018); 9-м Всероссийском съезде нейрохирургов (Москва, 2021); Заседании Сибирской ассоциации нейрохирургов (Краснодар, 2022); Сибирско-Казахстанском симпозиуме (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического лечения повреждений и заболеваний органов грудной и брюшной полости, органов головы, шеи и опорно-двигательного аппарата», номер государственной регистрации 121061700005-9.

Внедрение результатов исследования. Разработанный алгоритм эндоваскулярного лечения пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями внедрен в работу отделения сосудистой нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск), в учебный процесс кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus, PubMed).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 135 источниками, из которых 126 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 35 таблиц и 26 рисунков.

Личный вклад автора. Цель и задачи исследования разработаны совместно с научным руководителем. Автором лично проведен поиск и анализ литературы по теме диссертации, собраны материалы по клиническим данным на основе обработанных историй болезни у 72 пациентов. Изучены диагностические данные с целью определения классификации спинальных артериовенозных мальформаций и тактики эндоваскулярного лечения. Автором лично прооперировано 60 пациентов, проведен анализ полученных результатов лечения и их интерпретация.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цели и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Представлен аналитический обзор литературы, в котором изложены данные о сосудистой анатомии спинного мозга, история диагностики, развитие представлений и основные системы классификаций СпАВМ. Установлена проблема отсутствия особенностей клинического течения заболевания в зависимости от типов мальформаций. Проведен анализ основных методов лечения СпАВМ, где отображена проблема отсутствия алгоритма эндоваскулярного лечения СпАВМ. В главе описаны принципы применения НФМ и ПТ, а также актуальность разработки критериев включения пациентов для проведения мониторинга.

Глава 2. Представляет материал и методы клинического исследования.

Общая характеристика пациентов. За период с 01.01.2014 по 01.02.2021 гг. в клинике ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Новосибирск) проведено лечение 72 пациентам со спинальными артериовенозными мальформациями разных локализаций и типов. Большая часть пациентов представлена мужчинами – 46 (64 %); женщин было 26 (36 %). Возраст пациентов варьировал от 13 до 80 и составил 47,6/51 [35; 60] года. Здесь и далее формат представления данных среднее/медиана [интерквартильный размах].

Проведен ретроспективный анализ результатов клинических, инструментальных исследований и эндоваскулярного лечения больных в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

На основании проведенной селективной спинальной ангиографии перед планируемым эндоваскулярным лечением все пациенты были разделены на 5 типов СпАВМ согласно классификации Takai К., 2017 (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов с различными типами СпАВМ по уровням поражения

Уровень поражения	Типы СпАВМ (Takai К., 2017)					Общее количество
	I	II	III	IV	V	
ШОП	1 (1 %)	5 (7 %)	2 (3 %)	0	2 (3 %)	10 (14 %)
ГОП	30 (42 %)	10 (14 %)	1 (1 %)	8 (11 %)	4 (5 %)	53 (73 %)
ПОП	2 (3 %)	2 (3 %)	0	3 (4 %)	2 (3 %)	9 (13 %)
Общее количество	33 (46 %)	17 (24 %)	3 (4 %)	11 (15 %)	8 (11 %)	72 (100 %)

Все пациенты, включенные в исследование, не имели тяжелой сопутствующей патологии, которая могла бы исказить клиническую картину основного заболевания.

Клинические методы исследования. Всем пациентам перед операцией и при выписке из стационара проводили клиничко-неврологическое обследование. Оценка результатов хирургического лечения проведена в первые сутки после операции, через 3 месяца и в отдаленном периоде (катамнез) в сроки от 5 до 44 месяцев (медиана катамнеза составила 15,9 [8,4; 18,9] месяца). Были выделены три клинические формы течения заболевания согласно классификации М. G. Yasargil: апоплектическая, интермиттирующая и прогрессирующую (Скоромец, А. А. и соавт., 2003).

Оценка функционального статуса (двигательная и мочевыделительная функция) пациентов была выполнена с использованием шкалы ALS – Aminoff and Logue (Aminoff, M. J. et al., 1974). Также оценивали расстройства чувствительности.

Инструментальные методы исследования. С целью оценки наличия и динамики миелопатии выполняли МРТ спинного мозга до операции, на момент выписки из стационара,

через 3 месяца после операции, а также путем сбора катamnестических данных. Для определения типа СпАВМ, критериев отбора для проведения НФМ и ПТ, а также для оценки радикальности эмболизации мальформаций выполняли ССА. Селективную ангиографию выполняли на ангиографах «Siemens Artis Zee» и «General Electric Innova 620». Для оценки радикальности эмболизации СпАВМ всем пациентам сразу после операции и через 3 месяца выполняли контрольную ССА. По степени радикальности эндоваскулярного лечения СпАВМ были выделены три группы пациентов: группа пациентов, которым выполнена парциальная эмболизация – менее 90 % выключение мальформации, субтотальная эмболизация – более 90 % и тотальная эмболизация – 100 % облитерация АВМ. Если после 100 % облитерации СпАВМ, через 3 месяца и более диагностировали контрастирование мальформации, то такой случай считали рецидивом заболевания.

Нейрофизиологический мониторинг с применением провокационных фармакологических тестов. Эндоваскулярное лечение СпАВМ всем больным проводили под общей анестезией. Нейрофизиологический мониторинг выполняли на аппаратах Cadwell Cascade Elite (США), Medtronic NIM-ECLIPSE System (США), Нейрософт Нейро-ИОМ (Россия) путем регистрации моторных вызванных потенциалов (МВП) и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). В ходе оперативного вмешательства был использован стандартный, общепринятый протокол ведения нейрофизиологического мониторинга функции кортикоспинального тракта (МВП) и мониторинга функции задних столбов спинного мозга (ССВП) (Niimi Y. et al., 2000; Deletis V., 2002; Sala F. et al., 2007). Для исследования неврологических функций провокационные тесты проводили путем суперселективного интраартериального последовательного введения фармакологических препаратов (пропофола 5 мг и лидокаина 20 мг) перед эмболизацией согласно стандартным протоколам (Sala F. et al., 2007; Feliciano C. et al., 2010; Jahangiri F. et al., 2014) через микрокатетер в афферент СпАВМ. На основании литературных данных, тест с пропофолом или лидокаином считали положительным, если после введения препарата амплитуды МВП и ССВП снижались на 50 % и более от исходных значений или латентность сенсорных ответов увеличивалась на 10 % и более от исходных значений (Yadla S. et al., 2009; Li X. et al., 2018; Li X. et al., 2019). Если после введения пропофола тест был отрицательным, проводили тест с лидокаином. Если тест был положительным, то выполняли более дистальную микрокатетеризацию афферента или катетеризировали другой афферент СпАВМ (при наличии условий), а затем проводили повторные провокационные тесты. Если тест был отрицательным, то выполняли эмболизацию мальформации. Данные по количеству пациентов, которым применялся интраоперационный НФМ и ПТ, приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Частота проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при различных типах СпАВМ

Интраоперационное проведение НФМ и ПТ	Типы СпАВМ					Общее количество пациентов
	I	II	III	IV	V	
Проводились	8 (11 %)	7 (10 %)	2 (3 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	19 (26 %)
Не проводились	25 (35 %)	10 (14 %)	1 (1 %)	10 (14 %)	7 (10 %)	53 (74 %)

Различные анатомические варианты, связанные с особенностями ангиоархитектоники СпАВМ, определили необходимость дифференцированного подхода к эндоваскулярному лечению.

Формирование групп пациентов на основании предлагаемого дифференцированного подхода к эндоваскулярному лечению спинальных артериовенозных мальформаций. Для анализа результатов лечения пациентов со СпАВМ ретроспективно были сформированы следующие группы (Рисунок 1).

Группа 1. Диагностика и лечение проводились в рамках предлагаемого алгоритма. В группу вошли 63 пациента, которым на основании данных селективной спинальной ангиографии определены показания для применения нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов.

Группа 2. Оценка результатов диагностики и лечения пациентов выявила несоблюдение концепции в лечении СпАВМ согласно разработанного алгоритма. Группа сформирована из 9 пациентов, которым было показано интраоперационное применение НФМ и ПТ, но они не проведены. Это те пациенты, которые были прооперированы до момента внедрения НФМ и ПТ в практику эндоваскулярного лечения СпАВМ. Группа была сформирована ретроспективно и стала контрольной.

Оценка эффективности лечения, основанного на предложенном алгоритме, будет проведена на основании сопоставления результатов лечения групп 1 и 2.

На основании данных селективной спинальной ангиографии, где определены критерии отбора для проведения НФМ и ПТ, группа 1 была разделена на две подгруппы:

- подгруппа 1.1 – 42 пациента, которым НМФ не показан;
- подгруппа 1.2 – 21 пациент, которым НМФ показан.

С учетом неврологического статуса пациентов в подгруппе 1.2 выделены еще две подгруппы: 1.2А и 1.2Б. Подгруппу 1.2А составили 2 пациента, которым НФМ был показан, но не проведен в связи с клинической картиной, которая характеризовалась отсутствием

каких-либо движений и чувствительности в нижних конечностях, а также отсутствием ответов с мышц-мишеней по данным НФМ до проведения операции. Подгруппа 1.2Б сформирована из 19 пациентов, которым был показан и успешно проведен НФМ и ПТ.

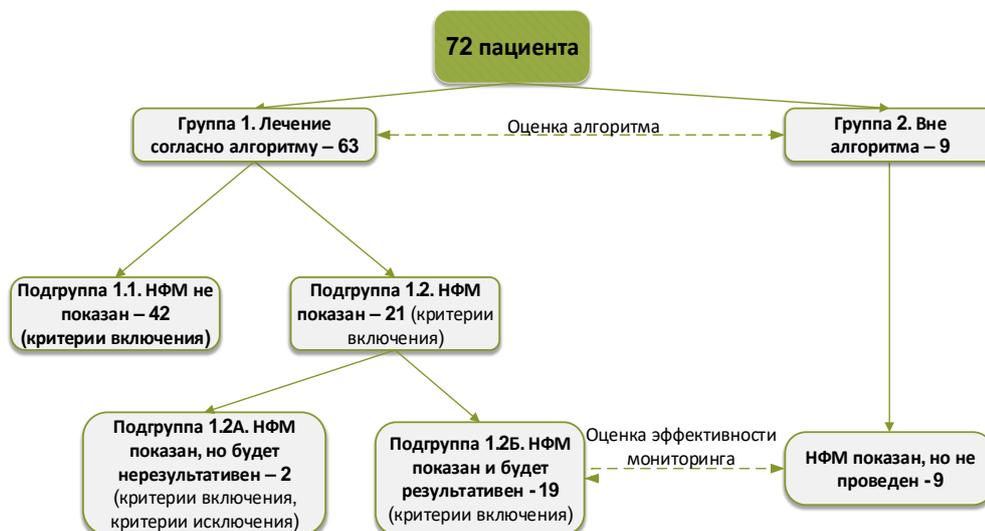


Рисунок 1– Схема формирования групп исследования

Для максимально корректной оценки эффективности НФМ и ПТ также проводили сравнение результатов лечения между подгруппой 1.2Б и группой 2. Пациенты обеих групп имели схожие варианты ангиоархитектоники СпАВМ и особенности клинического течения заболевания.

Инструменты и эмболизующие материалы, используемые для эндоваскулярного лечения спинальных АВМ. Эндоваскулярное оперативное лечение выполняли в условиях рентгеноперационной на ангиографах: «Siemens Artis Zee», «General Electric Innova 620». Для доставки эмболизующих материалов были использованы микрокатетеры с отделяемым кончиком или без отделяемого кончика, микропроводники. В качестве эмболизующих материалов были использованы: адгезивные композиции, неадгезивные композиции, микроспирали. В отдельных случаях потребовалось выполнить эмболизацию в условиях баллон-ассистенции.

Статистические методы обработки полученных данных. Статистическую обработку данных производили с помощью программного обеспечения R [R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.] и Excel (Microsoft Office 2016).

Глава 3. В главе описана клиничко-диагностическая характеристика пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями.

Оценка основных клинических симптомов до проведения операции. Основные клинические симптомы у пациентов на момент поступления в стационар представлены в таблице 3, где легкое нарушение двигательной функции соответствует ALS (двигательная функция) 1-2, средней степени ALS 3, грубые нарушения ALS 4-5; частичное нарушение функции тазовых органов соответствует ALS (мочевыделительная функция) 1-2, грубое нарушение ALS 3.

Таблица 3 – Частота клинических симптомов при различных типах СпАВМ

Симптомы		I тип (n = 33)	II тип (n = 17)	III тип (n = 3)	IV тип (n = 11)	V тип (n = 8)
Нарушение двигательной функции по ALS	нет нарушений	0	4 (23 %)	1 (33 %)	1 (9 %)	2 (25 %)
	легкое нарушение	8 (24 %)	3 (18 %)	1 (33 %)	5 (46 %)	0
	средней степени	9 (27 %)	0	0	3 (27 %)	1 (12 %)
	грубые нарушения	16 (49 %)	10 (59 %)	1 (33 %)	2 (18 %)	5 (63 %)
Нарушение ФТО по ALS	нет нарушений	4 (12 %)	6 (35 %)	2 (67 %)	2 (18 %)	2 (25 %)
	частичное нарушение	16 (48 %)	6 (35 %)	1 (33 %)	7 (64 %)	2 (25 %)
	грубые нарушения	13 (40 %)	5 (30 %)	0	2 (18 %)	4 (50 %)
Расстройства чувствительности	нет нарушений	2 (6 %)	1 (6 %)	1 (33 %)	1 (9 %)	2 (25 %)
	гипестезия	28 (85 %)	11 (65 %)	2 (67 %)	9 (82 %)	3 (37,5 %)
	анестезия	3 (9 %)	5 (29 %)	0	1 (9 %)	3 (37 %)
	нейропатический болевой синдром	7 (21 %)	3 (18 %)	1 (33 %)	2 (18 %)	3 (38 %)
Другие симптомы	головокружения	0	0	0	1 (9 %)	1 (12,5 %)
	синкопальные состояния	0	0	1 (33 %)	0	0
	пульсирующий шум в шее	0	0	0	0	1 (12,5 %)

Не выявлено прямой зависимости между длительностью симптомов заболевания и тяжестью неврологических расстройств по шкале ALS. Коэффициент корреляции Спирмана для ALS (двигательная функция) составил 0,17 ($p = 0,16$), для ALS (мочевыделительная функция) – 0,06 ($p = 0,62$).

Из данных, приведенных в таблице 4, прогрессирующая форма течения заболевания наиболее характерна для СпАВМ I типа, интермиттирующая форма для IV типа, апоплектическая для II и III типов, что объясняется особенностями патогенеза разных анатомических вариантов мальформаций.

Таблица 4 – Клинические формы течения заболевания в зависимости от типов СпАВМ

Клинические формы заболевания	I тип СпАВМ	II тип СпАВМ	III тип СпАВМ	IV тип СпАВМ	V тип СпАВМ
Прогрессирующая	26 (79 %)	4 (23 %)	2 (67 %)	4 (36 %)	5 (62 %)
Интермиттирующая	7 (21 %)	1 (6 %)	0	7 (64 %)	3 (38 %)
Апоплектическая	0	12 (71 %)	1 (33 %)	0	0

Кровоизлияния встречались при II – 12 пациентов (71 %), III – 1 пациент (33 %), IV – 2 пациента (18 %) и V – 1 пациент (12 %) типах СпАВМ. В 77 % случаев апоплектическая форма заболевания связана с наличием кровоизлияния в анамнезе, а прогрессирующая и интермиттирующая формы в 95 % и 78 % случаев, соответственно, не связаны с кровоизлиянием.

Наличие миелопатии у пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями до операции. По данным МРТ шейного, грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника на Т2-взвешанных изображениях у некоторых пациентов со СпАВМ визуализированы гиперинтенсивные участки паренхимы, наличие которых говорит о миелоишемии и отеке спинного мозга. В таблице 5 показано распределение случаев с диагностированной миелопатией у пациентов со СпАВМ разных типов.

Таблица 5 – Наличие миелопатии у пациентов со СпАВМ до операции

Миелопатия	I тип СпАВМ	II тип СпАВМ	III тип СпАВМ	IV тип СпАВМ	V тип СпАВМ
Есть	33 (100 %)	13 (76 %)	1 (33 %)	8 (73 %)	6 (86 %)
Нет	0	4 (24 %)	2 (67 %)	3 (27 %)	1 (14 %)
ИТОГО	33 (100 %)	17 (100 %)	3 (100 %)	11 (100 %)	7* (100 %)
Примечание: * – у одного пациента отсутствуют данные МРТ					

Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов. Критерии включения для проведения НФМ и ПТ (таблица 6) были определены путем анализа данных ССА с целью предотвращения возможной окклюзии

функционально значимых артерий спинного мозга при эмболизации СпАВМ и, как следствие, развития неврологического дефицита.

Таблица 6 – Критерии включения пациентов для проведения интраоперационного НФМ и ПТ

Типы СпАВМ	Критерии включения
I, V	В регионе артериовенозной фистулы: на том же уровне, на уровень выше или ниже, или с противоположной стороны верифицирована радикулотомедуллярная артерия
II, III	Невозможно детально идентифицировать ангиоархитектонику СпАВМ (точки перехода артерий узла мальформации в дренирующие вены не визуализируются, отсутствует визуализация спинальных артерий дистальнее узла АВМ) или ангиоархитектоника СпАВМ идентифицирована, но интранидальная микрокатетеризация крайне затруднена в связи с деформацией афферентных артерий.
IV	Артериовенозная фистула имеет высокий поток* и дистальная часть ПспА и/или ЗспА не прослеживается
Примечание: * – Высокий поток характеризуется аномально расширенным, более чем в два раза афферентом, напрямую связанным с варикозно деформированной дренирующей веной.	

Нейрофизиологический мониторинг с провокационными тестами проведен у 19 пациентов (в ходе 19 операций). МВП регистрировали у 19 пациентов, ССВП у 15 пациентов. Во всех случаях, после положительного провокационного теста, выполняли смену позиции микрокатетера, которая включала более дистальную катетеризацию афферента или катетеризацию другого афферента мальформации. Затем проводили повторные тесты с пропофолом и лидокаином, при получении отрицательного результата тестов у 19 пациентов была проведена эмболизация мальформации.

В ранее опубликованных работах ряда исследователей результат провокационного теста считался положительным, если МВП снижались на 50 % (Yadla S. et al., 2009; Li X. et al., 2018; Li X., et al., 2019). В нашей работе мы проверили приверженность данного критерия и проанализировали связь между нарастанием послеоперационного неврологического дефицита и уменьшением амплитуды МВП и ССВП. Данная оценка проведена на момент выписки пациентов из стационара и через 3 месяца после операции.

При оценке ближайших результатов, принимая за критерий наличия патологии уменьшение амплитуды МВП до 50 %, выявлено 18 истинно отрицательных и 1 ложноотрицательный тест. Чувствительность метода регистрации МВП вычислить не удалось в связи с отсутствием истинно положительных результатов провокационного теста.

Специфичность равна 100 %, если за критерий патологии принять снижение МВП на 50 %. Соответственно, снижение амплитуды МВП до 50 % является однозначным пороговым значением для проведения эмболизации.

Анализ технических особенностей эндоваскулярных операций. Эндоваскулярное лечение выполнено у 72 пациентов. Проведена 91 эндоваскулярная операция. Тактика выполнения эндоваскулярных вмешательств учитывала анатомические особенности мальформации. При сложной ангиоархитектонике АВМ даже парциальная её эмболизация может вызвать нежелательное перераспределение кровотока в сторону снижения или повышения перфузии спинного мозга. В подобных случаях хирургическое вмешательство было выполнено в два или в три этапа с интервалами около 3 месяцев, что предполагало возможность постепенной адаптации медуллярного кровотока к новым условиям. В таблице 7 представлено количество этапов операций в зависимости от типов СпАВМ.

Таблица 7 – Количество этапов эндоваскулярных операций при СпАВМ

Количество этапов операции	I тип	II тип	III тип	IV тип	V тип
1 этап (79 %)	27 (82 %)	13 (76 %)	0	9 (82 %)	8 (100 %)
2 этапа (15 %)	6 (18 %)	2 (12 %)	1 (33 %)	2 (18 %)	0
3 этапа (6 %)	0	2 (12 %)	2 (67 %)	0	0

Количество этапов оперативного лечения напрямую зависело от количества афферентов артериовенозной мальформации, коэффициент корреляции Спирмана: $r = 0,65$ ($p < 0,001$).

Выбор эмболизирующего агента для эндоваскулярного лечения всегда определялся интраоперационно и во многом зависел от ангиоархитектоники СпАВМ. Для эмболизации СпАВМ наиболее часто использовалась адгезивная композиция в 69 % проведенных операций. Неадгезивная композиция была использована в 21 % операций и только микроспираль использовали в 1 % случаев.

Глава 4. В главе изложена оценка результатов эндоваскулярного лечения спинальных артериовенозных мальформаций.

Радикальность эндоваскулярного лечения спинальных артериовенозных мальформаций. В таблице 8 отражена степень радикальности эндоваскулярной эмболизации СпАВМ, которая была оценена сразу после её выполнения посредством селективной спинальной ангиографии.

Таблица 8 – Ангиографическая оценка радикальности эндоваскулярной эмболизации СпАВМ

Радикальность эмболизации	I тип СпАВМ	II тип СпАВМ	III тип СпАВМ	IV тип СпАВМ	V тип СпАВМ
Парциальная	0	6 (35 %)	1 (33 %)	0	0
Субтотальная	2 (6 %)	5 (30 %)	2 (67 %)	1 (9 %)	1 (12 %)
Тотальная	31 (94 %)	6 (35 %)	0	10 (91 %)	7 (88 %)

Максимальная радикальность достигнута у пациентов со СпАВМ I (94 %), IV (91 %) и V (88 %) типов. Тотальная окклюзия у пациентов со СпАВМ II типа выполнена в 35 % случаев. Низкий процент радикальности у данного типа СпАВМ объясним сложной ангиоархитектоникой с наличием транзитных афферентов из ПспА и/или ЗспА. Спинальные артериовенозные мальформации III типа в 67 % случаев выключены субтотально, а полной облитерации АВМ данного типа не достигнуто ни у одного пациента.

Мальформации III типа крайне редки и почти не поддаются лечению. Поэтому в случаях, когда тотальная окклюзия мальформации без риска осложнений невозможна, субтотальная или парциальная эмболизация должна быть направлена на устранение потенциально опасных структурных элементов мальформации, таких как потоковые или интранидальные аневризмы. С целью снижения ишемии спинного мозга, связанных с синдромом обкрадывания выполнялась эмболизация высокопоточковых АВФ в структуре самой мальформации.

Проведено сравнение радикальности лечения СпАВМ в группах 1 и 2. В группе 1 самый высокий процент радикальности. Тотальная эмболизация в группе 1 достигнута в 79 % случаев по сравнению с группой 2, где тотальная эмболизация выполнена в 44 % ($p = 0,043$). Высокую радикальность в группе пациентов, которые были оперированы согласно алгоритму (группа 1) можно объяснить правильной оценкой вероятности развития послеоперационных осложнений и, как следствие, более управляемой эмболизацией. При сравнении радикальности между группами 1.2Б и 2 статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,524$), но в процентном соотношении в подгруппе 1.2Б радикальность была выше, чем в группе 2 (63 % и 44 % соответственно). Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что применение НФМ и ПТ не влияет на радикальность в лечение СпАВМ.

Клинико-неврологические результаты лечения. В целом, у всех пациентов после лечения отмечено улучшение функционального статуса как по двигательной, так и по мочевыделительной функции. Но на момент выписки не отмечено значимой положительной динамики, хотя уровень статистического отличия результатов для ALS (двигательная функция) составляет $p = 0,057$, а для ALS (мочевыделительная функция) $p = 0,036$. Через 3 месяца после операции и в более отдаленном периоде наблюдения отмечается более значимый сдвиг

клинической картины в сторону улучшения ($p < 0,005$ для всех случаев). В связи с полученными данными можно сделать вывод, что для значимого регресса неврологической симптоматики после операции необходимо 3 месяца.

Сравнение функционального статуса ALS между группами в послеоперационном периоде представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение функционального статуса между группами в послеоперационном периоде по ALS.

Период	Улучшение	Без динамики	Ухудшение	p
Сравнение групп 1 – 2 ALS (двигательная функция)				
Выписка	22 % – 11 %	76 % – 56 %	2 % – 33 %	0,007
3 месяца	54 % – 44 %	46 % – 22 %	0 % – 33 %	0,002
Катамнез	57 % – 40 %	40 % – 0 %	3 % – 60 %	0,003
Сравнение групп 1.2Б – 2 ALS (двигательная функция)				
Выписка	32 % – 11 %	63 % – 56 %	5 % – 33 %	0,154
3 месяца	67 % – 44 %	33 % – 22 %	0 % – 33 %	0,057
Катамнез	45 % – 40 %	45 % – 0 %	10 % – 60 %	0,063
Сравнение групп 1 – 2 ALS (мочевыделительная функция)				
Выписка	16 % – 0 %	84 % – 89 %	0 % – 11 %	0,090
3 месяца	48 % – 44 %	52 % – 33 %	0 % – 22 %	0,015
Катамнез	43 % – 40 %	57 % – 60 %	0 % – 0 %	1,000
Сравнение групп 1.2Б – 2 ALS (мочевыделительная функция)				
Выписка	16 % – 0 %	84 % – 89 %	0 % – 11 %	0,191
3 месяца	44 % – 44 %	56 % – 33 %	0 % – 22 %	0,125
Катамнез	36 % – 40 %	64 % – 60 %	0 % – 0 %	1,000

Сопоставление результатов в группах 1 и 2 по ALS (двигательная функция) показывает отличие с высоким уровнем статистической значимости функционального статуса по периодам после операции в пользу группы пациентов с разработанным алгоритмом (группа 1). Сравнение групп 1.2Б (подгруппа с рекомендованным НФМ и ПТ) и 2 (группа вне алгоритма) не показало отличий с уровнем статистической значимости $p = 0,05$. При сопоставлении ALS (мочевыделительная функция) группа 2 отличается от групп 1 и 1.2Б также главным образом из-за наличия пациентов с ухудшением состояния. Однако малая вариабельность шкалы и небольшое число пациентов не позволили получить статистически значимых результатов.

Динамика миелопатии у пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями по данным МРТ-исследования. У большинства пациентов со СпАВМ на момент обращения в клинику по данным МРТ исследования определяется миелопатия. В 100 % случаев она диагностирована у пациентов со СпАВМ I типа, в 76 % случаев у пациентов со СпАВМ II типа, 33 % III типа, 73 % IV типа и 86 % у пациентов со СпАВМ V типа. Полный регресс миелопатии на момент выписки не отмечен ни у одного из пациентов. Изменения в сторону регресса миелопатии наблюдаются через 3 месяца и более после эндоваскулярного лечения СпАВМ. Полученные данные только подтверждают тот факт, что более чем в половине случаев при успешном лечении, миелопатия у пациентов со СпАВМ может быть обратимой. Также наши результаты соответствуют литературным данным, где указывается регресс миелопатии через 1–4 месяца после лечения (Willinsky R. et al., 1995; Horikoshi T. et al., 2000).

Осложнения эндоваскулярного лечения спинальных артериовенозных мальформаций. Из всей когорты прооперированных пациентов ($n = 72$) развилось 5 осложнений (7 %). Высокий процент осложнений с перманентным неврологическим дефицитом был выявлен в группе 2 – это 4 пациента из 9 (44 %). В подгруппе 1.2Б осложнение развилось у 1 пациента (2 % от общего количества пациентов в группе 1 или 5 % от количества пациентов в подгруппе 1.2Б), где неврологический дефицит был легкой степени тяжести и носил транзиторный характер. Высокий процент осложнений в группе 2 – 4 пациента из 9 (44 %), послужил необходимостью внедрения НФМ и ПТ для эндоваскулярного лечения СпАВМ. В рамках ретроспективного анализа были сформулированы критерии отбора (показания) пациентов для проведения НФМ и ПТ. Результативность разработанных критериев подтверждена сопоставлением числа осложнений в группах 1.2Б и 2 ($p = 0,001$).

Рецидивы спинальных артериовенозных мальформаций после эндоваскулярного лечения. Рецидивы были верифицированы у 7 % пациентов только в группе 1. И в 3 случаях из 5 это были пациенты со СпАВМ I типа. В одном случае пациент со СпАВМ V типа и один пациент со СпАВМ II типа. При анализе ангиограмм: у пациентов с рецидивами мальформаций I и V типов, после эмболизации, отмечена окклюзия афферентных сосудов без проникновения эмболизирующего вещества в проксимальные отделы дренирующей вены. А рецидив у пациента со СпАВМ II типа мы объяснили полиафферентным строением мальформации, что могло способствовать отсроченному формированию патологической сети мальформации в обход ранее эмболизированной.

Таким образом, исходя из полученных результатов проведенного исследования, предложен алгоритм эндоваскулярного лечения спинальных АВМ, который представлен на рисунке 2. Пациенты из группы 1 (алгоритма) показали наилучшие результаты лечения

продемонстрировав значимое клиническое улучшение, высокую радикальность и существенно низкий процент осложнений по сравнению с группой 2 (вне алгоритма).

ВЫВОДЫ

1. Особенности клинического течения спинальных артериовенозных мальформаций I, II и V типов являлись тяжелые расстройства движений в виде грубых парезов и плегий конечностей (соответственно в 49 %, 59 % и в 63 % случаев); грубые нарушения функции мочевыделения чаще встречались у пациентов с мальформациями I и V типов (соответственно в 40 % и в 50 % случаев), гипестезии наиболее часто встречались у пациентов с I и IV типами мальформаций (85 % и 82 % случаев соответственно). Прогрессирующая форма течения заболевания встречалась наиболее часто у пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями I (79 %), III (67 %) и V (62 %) типов. Интермиттирующая форма была наиболее частой у пациентов с IV (64 %) типом мальформаций; апоплектическая форма выявлена только у пациентов с мальформациями II (71 %) и III (33 %) типов, при этом в 77 % наблюдений она была обусловлена перенесенным интрамедуллярным кровоизлиянием.

2. Эндоваскулярное лечение спинальных артериовенозных мальформаций с применением нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов показано при ангиографической визуализации радикулотомедуллярной артерии в области артериовенозной фистулы для I и V типов, при сложной ангиоархитектонике мальформаций II и III типов и при отсутствии визуализации дистальной части спинальной артерии в связи с артериовенозной фистулой высокого потока при мальформациях IV типа.

3. При положительном провокационном тесте со снижением моторных и/или соматосенсорных вызванных потенциалов более чем на 50 %, показана дистальная катетеризация афферента мальформации, а если она невозможна, то выбирается другой афферент с повторным выполнением провокационного теста. При отсутствии другого афферента эмболизация не проводится в связи с высоким риском нарастания неврологического дефицита.

4. Применение разработанного алгоритма повысило радикальность эндоваскулярного лечения спинальных артериовенозных мальформаций с 44 до 79 % ($p = 0,043$), в том числе при мальформациях I типа радикальность составила 94 %, IV типа – 91 % и V типа – 88 %. Невысокая радикальность лечения получена у пациентов с мальформациями II и III типов (35 % и 0 % соответственно). Регресс МРТ-признаков миелопатии прослеживается не ранее 3 месяцев после проведенного эндоваскулярного лечения.

5. Использование предложенного алгоритма эндоваскулярного лечения спинальных артериовенозных мальформаций увеличило частоту клинических результатов с улучшением

двигательной функции в раннем послеоперационном периоде с 11 до 22 % ($p = 0,007$) и с 40 до 57 % ($p = 0,003$) по данным катамнеза (Me 15,9 мес.), а также снизило частоту ухудшений с 33 % до 2 % ($p = 0,007$) в раннем послеоперационном периоде и с 60 до 3 % ($p = 0,003$) в катамнезе; значимых различий в группах пациентов по функции мочевого выделения не выявлено; рецидивы спинальных артериовенозных мальформаций развились в 7 % случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам со спинальными артериовенозными мальформациями необходимо проводить МРТ-исследование для выявления миелопатии и селективную спинальную ангиографию для определения типа мальформации и показаний к проведению интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов.

2. Пациентам, которым не показан нейрофизиологический мониторинг и провокационные тесты проводится стандартная техника эмболизации спинальных артериовенозных мальформаций.

3. Для снижения риска развития ишемических осложнений при эмболизации спинальных артериовенозных мальформаций необходимо проведение нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов по показаниям, основанным на изучении ангиоархитектоники мальформации согласно полученным данным селективной спинальной ангиографии.

4. При наличии показаний для проведения нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов выполняется суперселективная катетеризация афферента спинальной артериовенозной мальформации, и проводится провокационный тест путем последовательного введения пропофола 5 мг и затем лидокаина 20 мг. Снижение амплитуды моторных вызванных потенциалов до 50 % позволяет выполнить эмболизацию спинальной артериовенозной мальформации из данного афферента.

5. При положительном провокационном тесте, выполняется смена позиции микрокатетера наиболее дистально или выполняется поиск другого афферента. Затем провокационный тест повторяется. Отрицательное значение теста позволяет провести эмболизацию из выбранного афферента.

6. При полиафферентном строении спинальной артериовенозной мальформации необходимо планировать лечение в два или три этапа, особенно это касается мальформаций II и III типов.

7. С целью снижения риска развития рецидива спинальных артериовенозных мальформаций I и V типов необходимо проведение эмболизации с окклюзией проксимального отдела дренирующей вены.

8. Значимый регресс неврологической симптоматики стоит ожидать не ранее 3 месяцев с момента проведенного лечения.

9. Для контроля динамики миелопатии, функционального статуса и радикальности эмболизации рационально проводить контрольное обследование: МРТ, клиничко-неврологическую оценку и селективную спинальную ангиографию не ранее, чем через три месяца с момента операции.

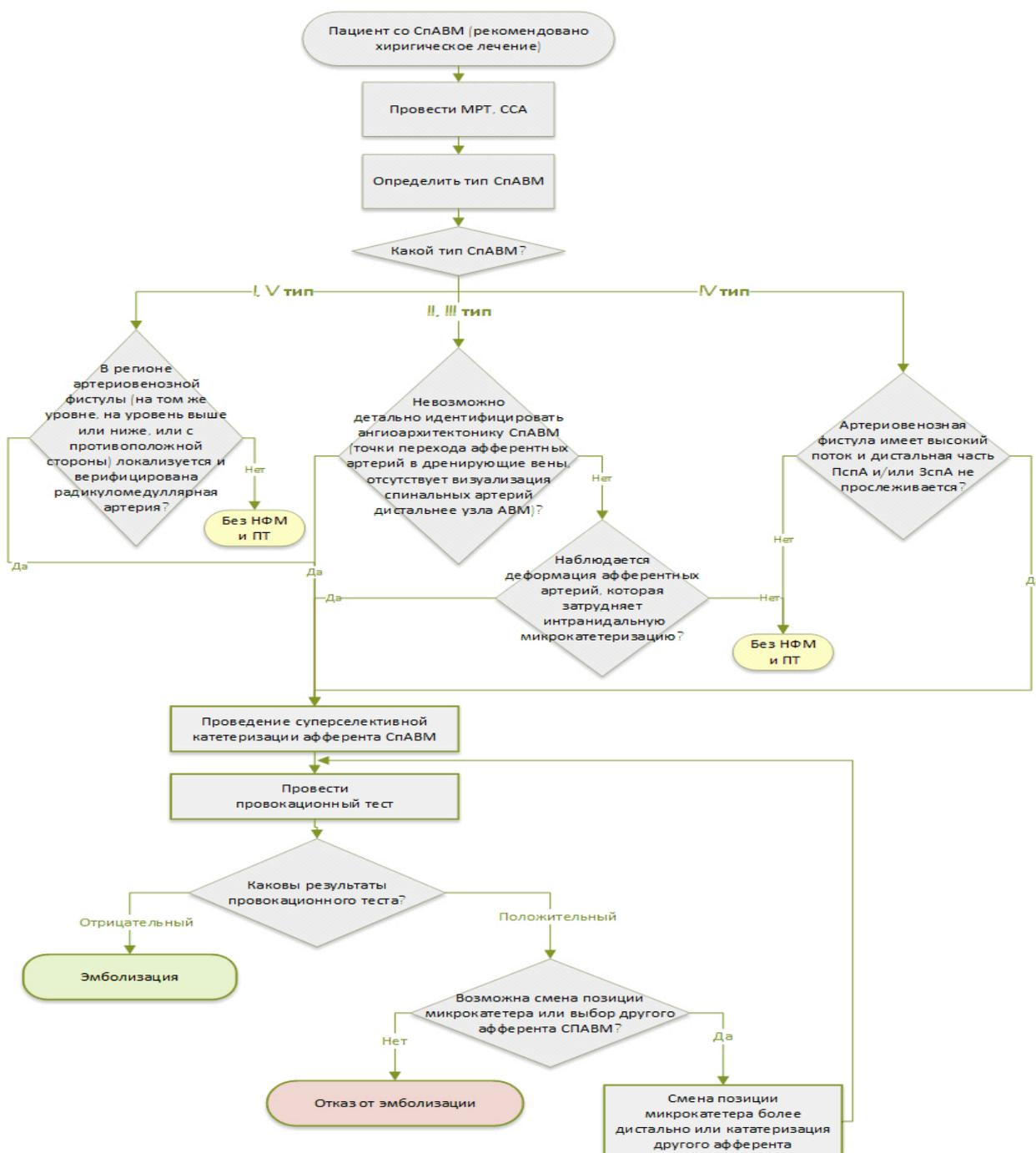


Рисунок 2 – Алгоритм дифференцированного подхода к эндоваскулярному лечению спинальных артериовенозных мальформаций

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Эндоваскулярная эмболизация спинальной интрамедуллярной артериовенозной мальформации на шейном уровне. Клинический случай и обзор литературы / **А. М. Перфильев**, В. С. Киселев, Н. В. Чищина, Д. А. Рзаев // **Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко.** – 2020. – Т. 84, № 3. – С. 82–87. DOI.org/10.17116/neiro20208403182
2. Возможности эндоваскулярной эмболизации артериовенозных мальформаций спинного мозга с применением нейрофизиологического мониторинга и провокационных фармакологических тестов / **А. М. Перфильев**, Н. В. Чищина, В. С. Киселев, Д. А. Рзаев // **Нейрохирургия.** – 2020. – Т 22, № 2. – С. 14–24. DOI.org/10.17650/1683-3295-2020-22-2-14-24
3. **Перфильев, А. М.** Классификации артериовенозных мальформаций спинного мозга. Обзор литературы / **А. М. Перфильев**, Д. А. Рзаев, В. С. Киселев // **Нейрохирургия.** – 2020. – Т 22, № 4. – С. 129–135. DOI.org/10.17650/1683-3295-2020-22-4-129-135
4. **Перфильев, А. М.** Алгоритм эндоваскулярного лечения пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями / **А. М. Перфильев**, Д. А. Рзаев // **Инновационная медицина Кубани.** – 2023. – № 3. – С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-5-12>
5. **Перфильев, А. М.** Эндоваскулярное лечение спинальных артериовенозных мальформаций / **А. М. Перфильев**, В. С. Киселев, А. В. Дубовой // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», Санкт-Петербург. – 2017. – С. 197.
6. **Перфильев, А. М.** Эндоваскулярное лечение спинальных артериовенозных мальформаций / **А. М. Перфильев**, В. С. Киселев, А. В. Дубовой // Материалы I Российско-Китайского конгресса нейрохирургов, Уфа. – 2017. – С. 136.
7. Эндоваскулярное лечение спинальных артериовенозных мальформаций / **А. М. Перфильев**, В. С. Киселев, А. В. Дубовой [и др.] // Материалы VIII Всероссийского съезда нейрохирургов, Санкт-Петербург. – 2018. – С. 194.
8. Эндоваскулярное лечение спинальных артериовенозных мальформаций / **А. М. Перфильев**, В. С. Киселев, Д. А. Рзаев [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда нейрохирургов, Москва. – 2021. – С. 268–269.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ	артериовенозная мальформация
АВФ	артериовенозная фистула
ГОП	грудной отдел позвоночника
ДАВФ	дуральная артериовенозная фистула
Зспа	задняя спинальная артерия

МВП	моторные вызванные потенциалы
НФМ	нейрофизиологический мониторинг
ПОП	поясничный отдел позвоночника
ПспА	передняя спинальная артерия
ПТ	провокационные тесты
СпАВМ	спинальная артериовенозная мальформация
ССА	селективная спинальная ангиография
ССВП	соматосенсорные вызванные потенциалы
ФТО	функция тазовых органов
ШОП	шейный отдел позвоночника
Ме	медиана катамнеза
ALS	Aminoff and Logue Scale
РСТ	Pressure cooker technique

Подписано в печать 19.10.2023 г.

Формат 60x90/16. Объем 2,65 п.л., 1,1 авт.л.

Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman

Заказ 17511 Тираж 130 экз.

Отпечатано в полном соответствии с авторским оригиналом

В типографии ФГБОУ ВО «НГТУ» Минобрнауки России

г. Новосибирск, ул. Проспект Карла Маркса, 20 корпус 2а

телефон: 8-383-346-08-57

E-mail: typography@publish.nstu.ru