

УДК 616.89-08

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.61268>

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ ПРИ КАРТИРОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© О.А. Топоркова, М.В. Александров, М.М. Тастанбеков

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова), Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оценивается влияние структурной эпилепсии на частоту интраоперационных судорожных приступов при картировании функционально значимых зон коры головного мозга в ходе резекции внутримозговых новообразований. В основу работы положен анализ результатов интраоперационных нейрофизиологических исследований в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени профессора А.Л. Поленова. За период 2019–2020 гг. было проведено 87 интраоперационных картирований функционально значимых зон коры головного мозга в ходе резекций внутримозговых новообразований: 79 картирований моторной коры и 16 картирований слухоречевых зон при операциях с пробуждением. При картировании двигательных зон коры частота приступов составила 5,1%, при картировании слухоречевых зон с пробуждением — 18,75%. Деление случаев интраоперационных судорожных приступов на две группы: приступы, возникающие при моторном картировании, и приступы, связанные с картированием слухоречевых зон, — отражает различия в факторах, оказывающих влияние на возбудимость коры головного мозга. При моторном картировании стимуляция происходит на фоне общей анестезии в отличие от операций с пробуждением. Интенсивность стимуляции при слухоречевом картировании выше, чем при моторном картировании. Формально сила тока, используемая при моторном картировании, значительно выше, чем при картировании слухоречевых зон. В целом при развитии интраоперационных судорожных приступов сила тока стимуляции коры не превышает средние значения, требуемые для стимуляции функционально значимых зон коры. Показано, что наличие структурной эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, не может рассматриваться как предиктор развития интраоперационных судорожных приступов при выполнении моторного картирования как в условиях общей анестезии, так и при хирургии с пробуждением для картирования слухоречевых зон.

Ключевые слова: интраоперационный нейрофизиологический мониторинг; моторное картирование; структурная эпилепсия; нейрофизиология; нейрохирургия; функционально значимые зоны коры.

Как цитировать:

Топоркова О.А., Александров М.В., Тастанбеков М.М. Интраоперационный судорожный синдром при картировании функционально значимых зон коры головного мозга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 39–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.61268>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.61268>

INTRAOPERATIVE SEIZURES OCCURRENCE IN CORTICAL MAPPING OF ELOQUENT AREAS

© O.A. Toporkova, M.V. Aleksandrov, M.M. Tastanbekov

Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A.L. Polenov (branch of the V.A. Almazov National Medical Research Center),
St. Petersburg, Russia

ABSTRACT: The effect of structural epilepsy on the frequency of intraoperative convulsive seizures is assessed when mapping functionally significant areas of the cerebral cortex during resection of intracerebral neoplasms. The work is based on the analysis of the results of intraoperative neurophysiological studies at the Polenov Neurosurgical Institute. For the period 2019–2020 87 intraoperative mappings of eloquent cortex were carried out during resections of intracerebral neoplasms: 79 mappings of the motor cortex and 16 mappings of auditory-speech areas during operations with awakening. When mapping the motor zones of the cortex, the frequency of seizures was 5.1%, while mapping the auditory-speech zones with awakening — 18.75%. The division of cases of intraoperative convulsive seizures into two groups: seizures arising from motor mapping and seizures associated with the mapping of auditory zones — reflects differences in factors that affect the excitability of the cerebral cortex. In motor mapping, stimulation occurs against the background of general anesthesia, unlike waking operations. The intensity of stimulation in auditory mapping is higher than in motor mapping in motor mapping. Formally, the current used in motor mapping is significantly higher than in mapping auditory zones. In general, with the development of intraoperative convulsive seizures, the current intensity of cortical stimulation does not exceed the average values required to stimulate functionally significant cortical zones. The presence of epileptic syndrome in patients with intracerebral tumors cannot be considered as a predictor of intraoperative seizure development when performing motor mapping under general anesthesia as well as during surgery with awakening for mapping of motor or auditory verbal zones.

Keywords: intraoperative neurophysiological monitoring; motor mapping; structural epilepsy; neurophysiology; neurosurgery; eloquent cortex.

To cite this article:

Toporkova OA, Aleksandrov MV, Tastanbekov MM. Intraoperative seizures occurrence in cortical mapping of eloquent areas. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):39–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.61268>

Received: 18.04.2021

Accepted: 20.05.2021

Published: 23.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

При локализации патологического новообразования в проекции функционально значимых зон коры головного мозга резекция должна выполняться по принципу «физиологической дозволенности», сформулированному Н.Н. Бурденко [1]. В соответствии с этим принципом в современной интраоперационной нейрофизиологии широко применяется интраоперационное картирование двигательных зон и картирование слухоречевых зон при пробуждении пациента [2–4]. Интраоперационное моторное картирование (МК) — нейрофизиологическая методика, основанная на прямой электростимуляции двигательных зон коры и регистрации вызванных ответов с мышц-мишеней [1, 5, 6]. Если в ходе мониторинга требуется сохранять такие высшие корковые функции, как речь, пространственное чувство, стереогнозис, динамическая оценка сохранности исследуемых функций возможна только при выполнении операции с пробуждением пациента в процессе удаления опухоли [7–10].

Картирование функционально значимых зон может осложняться развитием интраоперационных судорожных приступов (ИСП). В литературе последних 10 лет идет активный поиск возможных факторов, способствующих развитию ИСП. Ясной и общепризнанной концепции эпилептогенеза при интраоперационной электростимуляции коры пока не сформулировано. Одним из факторов, который мог бы объяснить патологическую возбудимость коры головного мозга, является наличие структурной эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями. R.P. Lesser, H.W. Lee, W.R.S. Webber, et al. [11], G. Spena, P. Schucht, K. Seidel, et al. [12] сообщают о повышенном риске ИСП во время картирования коры у пациентов, страдающих эпилепсией, однако в работах M.V. Simon, C. Michaelides, S. Wang, et al. [13], A. Szelényi, B. Joksimović, V. Seifert [14] такой корреляции не обнаруживается.

Цель исследования — оценить влияние структурной эпилепсии на частоту интраоперационных судорожных припадков при картировании функционально значимых зон коры головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен медико-статистический анализ результатов интраоперационных нейрофизиологических исследований в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова (РНХИ) в 2019–2020 гг. Анализировалась частота ИСП, возникавших во время интраоперационного картирования при выполнении резекций новообразований в проекции функционально значимых зон коры головного мозга.

Для выполнения МК использовалась монополярная стимуляция трейнами: 4 импульса частотой 500 Гц

с межстимульным интервалом 1–2 мс, частота следования трейнов 0,25–1 Гц. Стимуляция начиналась с силы тока 1 мА и далее повышалась с шагом 1–2 мА до получения моторного ответа от мышц-мишеней. Моторные ответы регистрировали с помощью подкожных игольчатых электродов, устанавливаемых на контралатеральной стороне тела над *m. abductor pollicis brevis*, *m. abductor digiti minimi*, *m. tibialis anterior*, *m. abductor hallucis*. При отсутствии ответов от мышц-мишеней при силе тока 30 мА считалось, что зона коры не является двигательной.

Для исключения ложноотрицательных результатов картирования двигательных зон контролировался уровень нервно-мышечной передачи с помощью методики стимуляции периферического нерва пачкой из четырех стимулов (train-of-four — TOF). Стимуляция выполнялась пачкой из четырех электрических стимулов длительностью 500 мкс и интенсивностью 30–50 мА (выше моторного порога), подаваемых с частотой 1–2 Гц. Стимуляционные игольчатые электроды располагались в проекции *n. medianus*. Регистрация осуществлялась игольчатыми электродами, установленными над *m. abductor pollicis brevis*. МК выполнялось при уровне TOF выше 70%.

Стимуляция слухоречевых зон проводилась биполярно с применением парадигмы по Пенфилду: непрерывная стимуляция в течение 1–2 с прямоугольными стимулами, следующими с частотой 50 Гц [1]. Стимуляция выполнялась при силе тока 1–10 мА. При выполнении слухоречевых тестов фиксировались симптомы выпадения.

Для верификации эпилептиформной активности при выполнении стимуляции коры выполнялась электрокортикография (ЭКГ). Регистрация осуществлялась корковыми электродными полосками AdTech (Соединенные Штаты Америки). Полоса пропускания составила 0,5–35 Гц. ЭКГ анализировалась в реальном масштабе времени визуально-логически.

Регистрация нейрофизиологических параметров выполнялась на аппаратно-программном комплексе IOM ISIS фирмы Inomed (Германия).

Данные представлены в формате $\bar{X}_{cp} \pm \sigma$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для оценки достоверности различий в несвязанных парных выборках использован *t*-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий эмпирического и теоретического распределения случаев ИСП был применен критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использована программа SPSS Statistics, версия 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период 2019–2020 гг. было проведено 87 интраоперационных картирований функционально значимых зон коры головного мозга в ходе резекций внутримозговых новообразований. Выполнено 79 картирований моторной коры и 16 картирований слухоречевых зон

при операциях с пробуждением. Среднее значение силы тока при выполнении МК составило $21,6 \pm 7,6$ мА, при картировании речевых зон — $6,9 \pm 3,4$ мА.

За анализируемый период было зарегистрировано 7 случаев ИСП при картировании функционально значимых зон коры. В тех случаях, когда операция осложнялась развитием ИСП, сила тока стимуляции не превышала средних значений, необходимых для картирования моторной коры и картирования слухоречевых зон при операциях с пробуждением (табл. 1).

Во время операций с пробуждением пациентов с целью картирования речевых зон с использованием методики биполярной стимуляции судорожные приступы произошли у 3 пациентов, что составило 18,75% от всех

операций с использованием методики биполярной стимуляции (табл. 2). При картировании двигательных зон коры на фоне общей анестезии судороги наблюдались в 4 случаях, что составило 5,1% от всех операций с применением МК. Однако полученная разница в частоте развития ИСП при МК и при картировании слухоречевых зон не является статистически значимой.

В европейском мультицентровом исследовании были проанализированы результаты интраоперационного картирования, выполненные в 15 медицинских центрах нейрохирургии Европы [12]. Проанализированы 2098 наблюдений, из них в 1235 (58,8%) случаях картирование проводилось под общей анестезией, в 863 (41,1%) — при пробуждении. Частота случаев ИСП в разных центрах

Таблица 1. Интраоперационный судорожный синдром: характеристика обследованных больных

Table 1. Intraoperative seizures: characteristics of the examined patients

Пол / возраст, лет	Диагноз / степень анаплазии	Наличие структурной эпилепсии / прием АЭП	Условия выполнения картирования	Параметры кортикальной стимуляции	
				Полярность	Сила тока, мА
Ж / 26	Астроцитома левой теменной доли / Grade II	Нет	TBBA	Монополярная	21
Ж / 31	Астроцитома правой островковой доли / Grade II	Да / Депакин 750 мг/сут.	TBBA	Монополярная	7
Ж / 47	Менингиома верхнего сагиттального синуса / Grade II	Да / Депакин-хроно 1000 мг/сут.	Ингаляционная анестезия	Монополярная	19
Ж / 31	Астроцитома правой лобной доли / Grade II	Да / Карбамазепин 600 мг/сут.	TBBA	Монополярная	22
М / 45	Глиобластома левой лобной доли / Grade IV	Нет	Краниотомия в сознании	Биполярная	6
М / 48	Глиобластома левой височной доли / Grade IV	Да / Депакин-хроно 1000 мг/сут.	Краниотомия в сознании	Биполярная	8
М / 27	Олигодендроглиома левых лобной и островковой долей / Grade II	Нет	Краниотомия в сознании	Биполярная	8

Примечание: * TBBA — тотальная внутривенная анестезия пропофолом, фентанилом, клофелином; АЭП — антиэпилептические препараты.

Таблица 2. Частота интраоперационных судорожных приступов при интраоперационном картировании функционально значимых зон коры головного мозга, абс. (%)

Table 2. Frequency of intraoperative seizures during intraoperative mapping of eloquent cortex, abs. (%)

Количество наблюдений	Моторное картирование под общей анестезией		Картирование слухоречевых зон при пробуждении	
	без иктального события	с иктальным событием	без иктального события	с иктальным событием
Общее из них:	75 (94,9)	4 (5,1)	13 (81,25)	3 (18,75)
при структурной эпилепсии	37 (46,8)	3 (4,1)	10 (62,5)	1 (6,25)
без эпилептического синдрома	38 (48,1)	1 (1,4)	3 (18,75)	2 (12,5)
Всего	79 (100)		16 (100)	
χ^2	0,44 ($p > 0,05$)		0,49 ($p > 0,05$)	

варьировала от 2,5 до 54%. Тем не менее в среднем при картировании слухоречевых зон при пробуждении ИСП развивались значительно чаще ($n = 155$; 18,6%), чем при выполнении МК на фоне общей анестезии ($n = 109$; 8,8%).

В работах G. Spena, et al. [12, 15] приводятся аналогичные данные о частоте ИСП при картировании функционально значимых зон коры. При слухоречевом картировании в сознании частота ИСП составила 11,2%, при картировании двигательных зон — 8,2%.

Таким образом, частота развития ИСП в РНХИ при выполнении нейрофизиологического мониторинга близка к минимальным значениям частоты этого показателя, о чем сообщают ведущие нейрохирургические центры Европы.

Деление случаев ИСП на две группы: припадки, возникающие при МК, и припадки, связанные с картированием слухоречевых зон, — отражает различия в факторах, оказывающих влияние на возбудимость коры головного мозга. При МК стимуляция происходит на фоне общей анестезии, в отличие от операций с пробуждением. Интенсивность стимуляции при слухоречевом картировании выше, чем при МК. Формально сила тока, используемая при МК, значительно выше, чем при картировании слухоречевых зон. Однако, по нашим расчетам, мощность прямой стимуляции при использовании трейнов по 3–5–7 стимулов существенно ниже, чем при непрерывной стимуляции в течение 2–5 с током меньшей силы, но высокой частотой. Аналогичного мнения о меньшей проэпилептогенной активности трейновой стимуляции придерживаются A. Széleányi, B. Joksimović, V. Seifert [14].

Выявлено, что у части больных, у которых развились ИСП, внутримозговая опухоль была ассоциирована со структурной эпилепсией. В группе больных с МК таких наблюдений было три, в группе с картированием слухоречевых зон — одно. Была сформулирована гипотеза о том, что полученное распределение не носит случайный характер и, следовательно, вероятность развития ИСП в группе больных со структурной эпилепсией выше, чем у больных без эпилептического синдрома. Сравнение теоретического и эмпирического распределения с расчетом критерия χ^2 не позволило отвергнуть выдвинутую гипотезу: распределение частоты ИСП в группах больных с наличием или отсутствием эпилептического синдрома носит случайный характер как при выполнении МК, так и при картировании слухоречевых зон.

Таким образом, полученные результаты не позволяют считать наличие структурной (симптоматической) эпилепсии фактором, повышающим риск развития судорожного синдрома при интраоперационном картировании коры.

ВЫВОДЫ

1. Частота интраоперационных судорожных припадков при картировании слухоречевых зон при краниотомии в сознании составила 18,75%, при картировании двигательных зон коры под общей анестезией — 5,1%.

2. Наличие структурной эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, не является предиктором развития судорожных припадков как при выполнении моторного картирования в условиях общей анестезии, так и при хирургии с пробуждением для картирования слухоречевых зон.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров М.В., Чикуров А.А., Топоркова О.А., и др. Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии. СПб.: СпецЛит, 2019.
2. Saito T., Muragaki Y., Maruyama T., et al. Intraoperative functional mapping and monitoring during glioma surgery // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2014. Vol. 55. No. 1. P. 1–13. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0215
3. Simon M.V. Intraoperative neurophysiologic sensorimotor mapping—a review // *J. Neurol. Neurophysiol.* 2013. Vol. 4. No. 2. DOI: 10.4172/2155-9562.s3-002
4. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. No. 20. P. 2559–2565. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4818
5. Dineen J., Simon M.V. Neurophysiological tests in the operating room. In: Simon M.V., ed. *Intraoperative Neurophysiology: A comprehensive guide to monitoring and mapping*. NY: Springer Publishing Company, Demos Medical, 2019. P. 1–57.
6. Улитин А.Ю., Александров М.В., Малышев С.М., и др. Эффективность интраоперационного моторного картирования при резекции опухолей центральных извилин // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2017. Т. 9. № 1 С. 57–62.
7. Ilmberger J., Ruge M., Kreth F.-W., et al. Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis // *J. Neurosurg.* 2008. Vol. 109. No. 4. P. 583–592. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0583
8. Picht T., Kombos T., Gramm H.J., et al. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2006. Vol. 148. No. 2. P. 127–138. DOI: 10.1007/s00701-005-0706-0
9. Simon M.V. An introduction to functional mapping. In: Simon M.V., ed. *Intraoperative Neurophysiology: A comprehensive guide to monitoring and mapping*. NY: Springer Publishing Company, Demos Medical, 2019. P. 235–244.
10. Zyryanov A., Zelenkova V., Malyutina S., Stupina E. The contributions of the arcuate fasciculus segments to language processing: evidence from brain tumor patients // *Russ. J. Cogn. Sci.* 2019. Vol. 6. No. 1. P. 25–37.
11. Lesser R.P., Lee H.W., Webber W.R.S., et al. Short-term variations in response distribution to cortical

stimulation // *Brain*. 2008. Vol. 131. No. 6. P. 1528–1539. DOI: 10.1093/brain/awn044

12. Spena G., Schucht P., Seidel K., et al. Brain tumors in eloquent areas: A European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis // *Neurosurg. Rev.* 2017. Vol. 40. No. 2. DOI: 10.1007/s10143-016-0771-2.

13. Simon M.V., Michaelides C., Wang S., et al. The effects of EEG suppression and anesthetics on stimulus thresholds in functional cortical motor mapping // *Clin. Neurophysiol.* 2010. Vol. 121. No. 5. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.01.002

14. Szelényi A., Joksimović B., Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy // *J. Clin. Neurophysiol.* 2007. Vol. 24. No. 1. DOI: 10.1097/01.wnp.0000237073.70314.f7

15. Spena G., Garbossa D., Panciani P.P., et al. Purely subcortical tumors in eloquent areas: Awake surgery and cortical and subcortical electrical stimulation (CSES) ensure safe and effective surgery // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013. Vol. 115. No. 9. P. 1595–1601. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.006

REFERENCES

1. Alexandrov MV, Chikurov AA, Toporkova OA, et al. *Nejrofiziologicheskij intraoperacionnyj monitoring v nejroxirurgii*. St. Petersburg: Spetslit LLC; 2019. (In Russ.).

2. Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, et al. Intraoperative functional mapping and monitoring during glioma surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;55(1):1–13. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0215

3. Simon MV. Intraoperative neurophysiologic sensorimotor mapping—a review. *J Neurol Neurophysiol.* 2013;4(2). DOI: 10.4172/2155-9562.s3-002

4. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2559–2565. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4818

5. Dineen J, Simon MV. *Neurophysiological tests in the operating room*. In: Simon MV., ed. *Intraoperative Neurophysiology: A comprehensive guide to monitoring and mapping*. NY: Springer Publishing Company, Demos Medical; 2019:1–57.

6. Ulitin AY, Alexandrov MV, Malyshev SM, et al. Efficacy of intraoperative motor mapping for resection of brain tumors located in the central gyrus region. *Russian Neurosurgical Journal Named After Professor Polenov*. 2017;9(1):57–62. (In Russ.).

7. Ilmberger J, Ruge M, Kreth F-W, et al. Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis. *J Neurosurg.* 2008;109(4):583–592. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0583

8. Picht T, Kombos T, Gramm HJ, et al. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(2):127–138. DOI: 10.1007/s00701-005-0706-0

9. Simon MV. *An introduction to functional mapping*. In: Simon MV, ed. *Intraoperative Neurophysiology: A comprehensive guide to monitoring and mapping*. NY: Springer Publishing Company, Demos Medical; 2019:235–244.

10. Zyryanov A, Zelenkova V, Malyutina S, Stupina E. The contributions of the arcuate fasciculus segments to language processing: evidence from brain tumor patients. *Russ J Cogn Sci.* 2019;6(1):25–37.

11. Lesser RP, Lee HW, Webber WRS, et al. Short-term variations in response distribution to cortical stimulation. *Brain*. 2008;131(6):1528–1539. DOI: 10.1093/brain/awn044

12. Spena G, Schucht P, Seidel K, et al. Brain tumors in eloquent areas: A European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis. *Neurosurg Rev.* 2017;40(2). DOI: 10.1007/s10143-016-0771-2

13. Simon MV, Michaelides C, Wang S, et al. The effects of EEG suppression and anesthetics on stimulus thresholds in functional cortical motor mapping. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(5). DOI: 10.1016/j.clinph.2010.01.002

14. Szelényi A, Joksimović B, Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2007;24(1). DOI: 10.1097/01.wnp.0000237073.70314.f7

15. Spena G, Garbossa D, Panciani PP, et al. Purely subcortical tumors in eloquent areas: Awake surgery and cortical and subcortical electrical stimulation (CSES) ensure safe and effective surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1595–1601. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.006

ОБ АВТОРАХ

***Ольга Александровна Топоркова**, врач функциональной диагностики; e-mail: fata-morgana0@yandex.ru

Михаил Всеволодович Александров, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: mdoktor@yandex.ru

Малик Маратович Тастанбеков, доктор медицинских наук; e-mail: m.m.tastanbekov@gmail.com

AUTHORS INFO

***Olga A. Toporkova**, diagnostician; e-mail: fata-morgana0@yandex.ru

Mikhail V. Aleksandrov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: mdoktor@yandex.ru

Malik M. Tastanbekov, doctor of medical sciences; e-mail: m.m.tastanbekov@gmail.com