

УДК 616.831-006.328..615.28“313”

## Хіміотерапія менінгіоми. Реалії та перспективи (огляд літератури)

Главацький О.Я., Кондратюк В.В., Максим С.С.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна

За даними світової літератури наведені результати застосування хіміотерапії у хворих з менінгіомою різного ступеня анаплазії. Відображені результати деяких експериментальних досліджень і клінічного застосування хіміопрепаратів різних груп. Обґрунтовані можливості використання хіміотерапії в зв'язку з наявністю в тканині менінгіоми рецепторів до різних факторів росту.

**Ключові слова:** менінгіома, хіміотерапія, фактори росту.

Місце хіміотерапії в комплексному антибластичному лікуванні менінгіоми головного мозку чітко не визначене, і всі питання, пов'язані з нею, перебувають у стадії теоретичного обґрунтування та пілотних розробок. Основу хіміотерапії складають препарати природного та синтетичного походження, механізм дії яких спрямований на знищення клітин пухлини або пригнічення їх проліферативної активності. Термін “хіміотерапія” в нейроонкології асоціюється, насамперед, з лікуванням злоякісних пухлин мозку гліального походження. В той же час, використання потенційних можливостей хіміотерапії безумовно виправдане при рецидивуючій та злоякісній менінгіомі, а також доброякісній менінгіомі за її мультифокального росту. При цьому лікувальний процес повинен супроводжуватись детальним аналізом структурних, біологічних особливостей пухлини, загальних і специфічних реакцій організму [1]. Рандомізовані дослідження хіміочутливості та хіміотерапії менінгіоми в світовій нейрохірургічній практиці не проводили, критерії оцінки ефективності антибластичної хіміотерапії менінгіоми не визначені [3].

Проте, існують окремі повідомлення [7, 22] про застосування радіонуклідних методів дослідження для оцінки ефективності консервативного антибластичного лікування новоутворень головного мозку, зокрема, не тільки гліоми, а й невриноми та менінгіоми. Серед них слід відзначити позитронну емісійну томографію з  $^{11}\text{C}$ -метіоніном, а також однофотонну емісійну томографію з  $^{111}\text{In}$ -октреотидом,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотидом та  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксіізобутилізонітрилом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  МІБІ). В основі застосування цих радіофармпрепаратів лежить здатність відображати експресію рецепторів клітин пухлини, а також їх метаболічну та проліферативну активність. Крім того,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  МІБІ запропонований для оцінки хіміорезистентності пухлин, оскільки встановлено високу кореляцію між швидкістю вими-

вання цього радіоіндикатора з новоутворення та наявністю в клітинах пухлини Р-глікопротеїну, вміст якого є одним з показників її чутливості до хіміопрепаратів.

При вивченні біології злоякісного росту встановлено, що менінгіома характеризується клональною, кінетичною, метаболічною та структурною гетерогенністю [4]. Тобто, однотипні за локалізацією та морфологічною будовою пухлини мають різну чутливість до іонізації, цитостатиків, гормональних препаратів, імунотерапії [27, 57]. Менінгіома — гормонозалежна пухлина. У більшості спостережень в тканині менінгіоми виявляють рецептори прогестерону, естрогену та інші. Проте, без імуністохімічного аналізу пухлини з визначенням рецепторів того чи іншого гормону призначати антигормональну терапію не доцільно. Нині індивідуальну чутливість пухлини до медикаментозного лікування прогнозують на основі лабораторних тестів, які мають загальну назву онкобіограма. Найточнішим є лабораторний прогноз резистентності пухлини до цитостатиків та гормонотерапії [2]. Отже, перспективним є новий напрямок протипухлинної терапії — спрямованої фармакокорекції проліферативної активності клітин, їх диференціювання та апоптозу. У виникненні пухлини провідну роль відіграють дві групи генів: протоонкогени (запускають процеси проліферації в клітині) [15,55] та супресори пухлин (блокують мітогенний сигнал і запускають апоптоз) [42,49]. Крім того, в злоякісній пухлині утворюються білки, які запобігають апоптозу [13,19,23]. Серед факторів, що спричиняють неконтрольовану проліферацію клітин пухлини — рецептор фактора росту епідермісу (EGF) [10,11,17], фактор росту фібробластів (FGF) [47], фактор росту ендотелію судин (VEGF) [54], інсулінподібний фактор росту (IGF) [32], трансформуючий фактор росту (TGF- $\alpha$ ) [32] та інші [8,18,43,44,51,52,57]. Всі ці фактори росту в різному співвідношенні містяться в тканині

менінгіоми різного ступеня анаплазії [15], зокрема EGF — в усіх хворих [12]. Білок VEGF впливає не тільки на ріст судин пухлини, він є основним чинником, що зумовлює перитуморозний набряк мозку [29,37,39]. Протинабряковий ефект глюкокортикоїдів пов'язаний з пригніченням вироблення клітинами менінгіоми VEGF до 32% [56].

Поштовхом до проведення експериментальних досліджень з вивчення хіміочутливості менінгіоми, наявності рецепторів гормонів, виявлення рецепторів до факторів росту було і є, що навіть після радикального видалення конвексимальної менінгіоми рецидив через 5, 10 і 15 років спостерігали відповідно у 7%, 20% і 32% хворих [25], а після субтотального видалення — продовження росту пухлини у 37, 55 і 91% пацієнтів з високою частотою повторного втручання — відповідно у 25, 44 і 84% [34]. Ймовірність виникнення рецидиву менінгіоми залежить від її гістобіологічних особливостей, локалізації та обсягу хірургічного втручання [5,6,46]. Так, за наявності менінгіоми типової, атипичної та анапластичної структури (за класифікацією ВООЗ) рецидив через 5 років виявляли відповідно у 3, 38 і 78% хворих [25]; за наявності сфеноїдальної менінгіоми через 5 і 10 років після її тотального видалення рецидив виник відповідно у 34 і 54% хворих [34]. O.De Jesus і співавтори [16] з приводу менінгіоми печеристої пазухи оперували 119 хворих, тотальне видалення — у 61%, рецидив через 5 років виник у 19% з них, після часткового видалення — у 38%. За матеріалами клініки Mayo (581 первинно оперований хворий з менінгіомою) S.L. Stafford і співавтори [48] показали, що ймовірність продовження росту пухлини збільшується у чоловіків віком до 40 років після її часткового видалення, при розташуванні пухлини в оптохіазмальній ділянці, а також підвищенні мітотичного індексу менінгіоми. При спостереженні протягом 10 років частота рецидивів становила 25% — після тотального і 61% — часткового видалення пухлини.

Оскільки злоякісна пухлина втрачає клітинні фактори, що пригнічують проліферацію, увага багатьох дослідників прикута до фармакологічних засобів, здатних відновлювати молекулярні компоненти антипроліферативного сигнального каскаду клітин. B.Salhia і співавтори [40] обґрунтували застосування веротоксину при злоякісній менінгіомі. В експериментальній частині роботи препарат вводили в пухлину лабораторним мишам. За даними імуногістохімічних досліджень встановлене збільшення частоти апоптозу і суттєве зменшення проліферації клітин пухлини. Автори вважають за доцільне використання веротоксину за наявності злоякісних

і агресивних пухлин. Y.S. Park і співавтори [36] вивчали цитотоксичний ефект ацетил-11-кетобета-босвелієвої кислоти (ACBA), отриманої з натуральної сировини — дерева *Boswellia serrata*, на клітини менінгіоми. Підґрунтям до застосування цієї сполуки став той факт, що пентациклічні тритерпени справляють антипроліферативний і цитотоксичний вплив на тканини пухлин.

Вчені багатьох науково-дослідних центрів проводять дослідження з вивчення чутливості менінгіоми до хіміопрепаратів різних класів [26,28,30,33,53]. Так, T. Tsuchida і співавтори [53] вивчали вплив цисплатину на культуру клітин менінгіоми і відзначили його високу цитотоксичну дію.

U.M. Schrell і співавтори [43] повідомили про результати клініко-експериментального дослідження впливу сураміну на клітини менінгіоми. За їх даними, препарат справляв інгібуючий вплив на клітинну проліферацію менінгіоми у фазі S і G2/M до 40–70%.

W.P. Mason і співавтори [31] у 20 хворих з менінгіомою, в тому числі 6 — з численними пухлинами, протягом 8 тиж проводили хіміотерапію з використанням гідроксисечовини. Стабілізація процесу відзначена у 16 пацієнтів, у хворих з менінгіомою печеристої пазухи — зменшення пухлини на 37%. Про результати тривалого лікування хворих з менінгіомою головного мозку з застосуванням гідроксисечовини повідомили H.B. Newton і співавтори [35], M.A. Rosental і співавтори [38], R. Herken і співавтори [24], U.M. Schrell і співавтори [45]. F. Giordano і співавтори [20] описали спостереження регресу спінальної менінгіоми у хворої віком 65 років після лікування есенціальної тромбоцитемії протягом 10 років з використанням гідроксисечовини.

M.D. Groves і співавтори [21] для лікування злоякісної менінгіоми застосували цисплатин, дакарбазин, доксорубіцин та інтерферон-альфа. D.J. Stewart і співавтори [50] вводили інтраартеріально цисплатин і внутрішньовенно — доксорубіцин пацієнтам з неоперабельною менінгіомою. M. Bernstein і співавтори [9] проводили поліхіміотерапію пацієнту з карциномою прямої кишки (фторурацил, левамизол, фолінієва кислота), відзначене зменшення і менінгіоми.

Оскільки терапевтичний ефект цитостатичної терапії обернено пропорційний масі тканини пухлини, її доцільно проводити за невеликих розмірів процесу новоутворення, а також попередньо призначити так зване циторедуктивне лікування — зменшення пухлинного навантаження шляхом здійснення радикального або паліативного хірургічного втручання, променевої терапії [14,41]. Однією з найважливіших

задач сучасної хіміотерапії є обґрунтування нової стратегії на засадах досягнень молекулярної онкології, що дозволить не лише елімінувати клітини пухлини, гальмувати її ріст, а й знижувати токсичну дію пошкоджувального агенту на організм та активізувати його власні захисні реакції.

Закінчуючи огляд, слід зауважити, що при використанні антибластичної хіміотерапії в лікуванні менингіоми різного ступеня анаплазії є багато невирішених питань. Проте, беручи до уваги наведені в літературі результати успішного практичного застосування хіміотерапії менингіоми, слід сподіватись, що проведення цілеспрямованих досліджень у цьому напрямку сприятиме створенню нових лікарських засобів і методів, ефективних саме при менингіомі головного мозку.

#### Список літератури

1. Зозуля Ю.А., Верхоглядова Т.П., Шамаев М.И., Мальшева Т.А. Гистобиологические принципы классификации опухолей нервной системы и ее клиническое значение // Укр.нейрохірург. журн. — 2001. — №1. — С.32–38.
2. Ищенко Р.В. Методика капельно-плазменного культивирования опухолевой ткани для экспресс-определения индивидуальной чувствительности к химиопрепаратам // Онкология. — 2002. — Т.4, №1. — С.15–17.
3. Козлов А.В. Нехирургические методы в комплексе лечения менингиом // Вopr.нейрохирургии. — 2001. — №2. — С.29–33.
4. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — Т.65. — С.5–33.
5. Adegbite A.B., Khan M.I., Paine K.W.E., Tan L.K. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment // J. Neurosurg. — 1983. — V.58. — P.51–56.
6. Akeyson E.W., McCutcheon I.E. Management of benign and aggressive intracranial meningiomas // Oncology. — 1996. — V.10, N5. — P.747–759.
7. Baldari S., Restifo P.G., Cosentino S., Minutoli F. Investigation of brain tumours with <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPET // Q. J. Nucl. Med. — 2002. — V.46, N4. — P.336–345.
8. Bello L., Zhang J., Nikas D.C. et al.  $\alpha(v)\beta3$  and  $\alpha(v)\beta5$  integrin expression in meningiomas // Neurosurgery. — 2000. — V.47. — P.1185–1195.
9. Bernstein M., Villamil A., Davidson G. et al. Necrosis in a meningioma following systemic chemotherapy: Case report // J. Neurosurg. — 1994. — V.81. — P.284–287.
10. Camby I., Nagy N., Rombaut K. et al. Influence of epidermal growth factor and gastrin on the cell proliferation of human meningiomas versus astrocytic tumors maintained as ex vivo tissue cultures // Neuropeptides. — 1997. — V.31. — P. 217–225.
11. Carroll R.S., Black P.M., Zhang J. et al. Expression and activation of epidermal growth factor receptors in meningiomas // J. Neurosurg. — 1997. — V.87. — P.315–323.
12. Crombet T., Torres O., Rodriguez V. Phase I clinical evaluation of a neutralizing monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor in advanced brain tumor patients: preliminary study // Hybridoma. — 2001. — V.20, N2. — P.131–136.
13. Das A., Tan W.L., Smith D.R. Expression of the inhibitor of apoptosis protein survivin in benign meningiomas // Cancer Lett. — 2003. — V.193, N2. — P.217–223.
14. Davis C. Surgical and non-surgical treatment of symptomatic intracranial meningiomas // Brit. J. Neurosurg. — 1995. — V.9. — P.295–302.
15. Detta A., Kenny B.G., Smith C. et al. Correlation of proto-oncogene expression and proliferation in meningiomas // Neurosurgery. — 1993. — V.33. — P.1065–1074.
16. De Jesus O., Sekhar L.N., Parikh H.K. et al. Long-term follow up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression, and quality of life // Neurosurgery. — 1996. — V.39. — P.915–920.
17. Dmitriev I., Kashentseva K., Rogers B.F. et al. Ectodomain of coxsackievirus and adenovirus receptor genetically fused to epidermal growth factor mediates adenovirus targeting to epidermal growth factor receptor-positive cells // J. Virol. — 2000. — V.74. — P.6875–6884.
18. Donnini S., Machein M.R., Plate K.H., Weich H.A. Expression and localization of placenta growth factor and PlGF receptors in human meningiomas // J. Pathol. — 1999. — V.189. — P.66–71.
19. Evan G.I., Vousden K.H. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer // Nature. — 2001. — V.411. — P.342–348.
20. Giordano F., Savarino A., Pagni C.A. Spinal meningioma during hydroxyurea therapy. A paradoxical case report // Neurol. Sci. — 2002. — V.23, N3. — P.127–129.
21. Groves M.D., DeMonte F., Yung W.A.K. Chemotherapeutic treatment of aggressive meningeal tumors (abstract) // Skull Base Surg. — 1995. — V.5, suppl.1. — P.2.
22. Hellwig D., Samnick S., Reif J. et al. Comparison of tc-99m depreotide and in-111 octreotide in recurrent meningioma // Clin. Nucl. Med. — 2002. — V.27, N11. — P.781–784.
23. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis // Nature. — 2000. — V.407. — P.770–776.
24. Herken R., Merker H.J., Krowke R. Investigation of the effect of hydroxyurea on the cell cycle and the development of necrosis in the embryonic CNS of mice // Teratology. — 1978. — V.18. — P.103–118.
25. Jääskeläinen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients // Surg. Neurol. — 1986. — V.25. — P.461–469.
26. Johnson M.D., Woodard A., Okediji E.J. et al. Lovastatin is a potent inhibitor of meningioma cell proliferation: evidence for inhibition of a mitogen associated protein kinase // J. Neurooncol. — 2002. — V.56, N2. — P.133–142.

27. Kaba S.E., DeMonte F., Bruner J.M. et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B // *Neurosurgery*. — 1997. — V.40. — P.271-275.
28. Kyritsis A.P. Chemotherapy for meningiomas // *J. Neurooncol.* — 1996. — V.29, N3. — P.269-272.
29. Lopes M.B.S. Angiogenesis in brain tumors // *Microsc. Res. Tech.* — 2003. — V.60. — P.225-230.
30. Mañillo A., Díaz P., Blanco A. Proportion of S-phase tumor cells measured by flow cytometry is an independent prognostic factor in meningioma tumors // *Cytometry*. — 1999. — V.38 — P.118-123.
31. Mason W.P., Gentili F., Macdonald D.R. et al. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma // *J. Neurosurg.* — 2002. — V.97. — P.341-346.
32. McCutcheon I.E., Flyvbjerg A., Hill H. et al. Antitumor activity of the growth hormone receptor antagonist pegvisomant against human meningiomas in nude mice // *J. Neurosurg.* — 2001. — V.94. — P.487-492.
33. Mirimanoff R.O., Dosoretz D.E., Linggood R.M. et al. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection // *J. Neurosurg.* — 1985. — Vol.62. — P.18 — 24.
34. Newman S.A. Meningiomas: A quest for the optimum therapy // *J. Neurosurg.* — 1994. — V.80. — P.191-194.
35. Newton H.B., Slivka M.A., Stevens C. Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma // *J. Neurooncol.* — 2000. — V.49, N2. — P.165-170.
36. Park Y.S., Lee J.H., Bondar J. et al. Cytotoxic action of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) on meningioma cells // *Planta Med.* — 2002. — V.68, N5. — P.397-401.
37. Pistolesi S., Fontanini G., Boldrini L. et al. The role of somatostatin in vasogenic meningioma associated brain edema // *Tumori*. — 2003. — V.89, N2. — P.136-140.
38. Rosenthal M. A., Ashley D. L., Cher L. Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea // *J. Clin. Neurosci.* — 2002. — V.9, N2. — P.156-158.
39. Saaristo A., Karpanen T., Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis // *Oncogene*. — 2000. — V.19. — P.6122-6129.
40. Salhia B., Rutka J.T., Lingwood C. et al. The treatment of malignant meningioma with verotoxin // *Neoplasia*. — 2002. — V.4, N4. — P.304-311.
41. Sharif S., Brennan P., Rawluk D. Non-surgical treatment of meningioma: a case report and review // *Brit. J. Neurosurg.* — 1998. — V.12. — P.369-372.
42. Schmitt C.A., Lowe S.W. Apoptosis and therapy // *J. Pathol.* — 1999. — V.187. — P.127-137.
43. Schrell U.M., Gauer S., Kiesewetter F. et al. Inhibition of proliferation of human cerebral meningioma cells by suramin: effects on cell growth, cell cycle phases, extracellular growth factors, and PDGF-BB autocrine growth loop // *J. Neurosurg.* — 1995. — V.82. — P.600-607.
44. Schrell U.M., Rittig M.G., Anders M. et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. I. Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway // *J. Neurosurg.* — 1997. — V.86, N5. — P.845-852.
45. Schrell U.M., Rittig M.G., Anders M. et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea // *J. Neurosurg.* — 1997. — V.86, N5. — P.840-844.
46. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1957. — V.20. — P.22-39.
47. Skaletz-Rorowski A., Muller J.G., Kroke A. et al. Lovastatin blocks basic fibroblast growth factor-induced mitogen-activated protein kinase signaling in coronary smooth muscle cells via phosphatase inhibition // *Europ. J. Cell. Biol.* — 2001. — V.80, N3. — P.207-212.
48. Stafford S.L., Perry A., Suman V.J. et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo clinic patients, 1978 through 1988 // *Mayo Clin. Proc.* — 1998. — V.73. — P.936-942.
49. Stambolic V., Mak T.W., Woodgett J.R. Modulation of cellular apoptotic potential: contributions to oncogenesis // *Oncogene*. — 1999. — V.18. — P.6094-6103.
50. Stewart D.J., Dahrouge S., Wee M. et al. Intraarterial cisplatin plus intravenous doxorubicin for inoperable recurrent meningiomas // *J. Neurol. Oncol.* — 1995. — V.24. — P.189-194.
51. Taut F.J., Zeller W.J. In vitro chemotherapy of steroid receptor positive human meningioma low-passage primary cultures with nitrosourea-methionine-steroid conjugates // *Clin. Neuropharmacol.* — 1996. — V.19, N6. — P.520-525.
52. Todo T., Adams E.F., Fahlbusch R. Inhibitory effect of trapidil on human meningioma cell proliferation via interruption of autocrine growth stimulation // *J. Neurosurg.* — 1993. — V.78. — P.463-469.
53. Tsuchida T., Matsudaira T., Yoshimura K. et al. Chemosensitivity of cultured meningiomas // *Hum. Cell*. — 1995. — V.8, N4. — P.155-156.
54. Yamasaki F., Yoshioka H., Hama S. et al. Recurrence of meningiomas Influence of vascular endothelial growth factor expression // *Cancer*. — 2000. — V.89. — P.1102-1110.
55. Yazaki T., Takamiya Y., Costello P. C. et al. Inhibition of angiogenesis and growth of human non-malignant and malignant meningiomas by TNP-470 // *J. Neurooncol.* — 1995. — V.23, N1. — P.23-29.
56. Yoshioka H., Hama S., Taniguchi E. et al. Peritumoral brain edema associated with meningioma influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply // *Cancer*. — 1999. — V.85. — P.936-944.
57. Zhang Z. J., Muhr C., Wang J. L. Interferon-alpha inhibits the DNA synthesis induced by PDGF and EGF in cultured meningioma cells // *Anticancer Res.* — 1996. — V.16, N2. — P.717-723.

**Химиотерапия менингиомы. Реалии и перспективы (обзор литературы)***Главацкий А.Я., Кондратюк В.В., Макеев С.С.*

По данным мировой литературы приведены результаты применения химиотерапии у больных с менингиомой различной степени анаплазии. Отображены результаты некоторых экспериментальных исследований и клинического применения химиопрепаратов различных групп. Обоснованы предпосылки к назначению химиотерапии в связи с наличием в ткани менингиомы рецепторов к различным факторам роста.

**Chemotherapy of meningiomas. Realities and prospects***Glavatsky A.Ya., Kondratyuk V.V., Makeev S.S.*

Meningioma is one of the popular benign brain tumors. The authors present the evidence that meningiomas respond to chemotherapy in patients with recurrent and unresectable meningiomas. Inhibition of neovascularization is one potential strategy for treating these hypervascular tumors. High levels of growth factors and their receptors have been demonstrated in human tumors. Meningiomas are characterized by overexpression of epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor, platelet derived growth factor.

---

**Коментарій**

к статье Главацкого А.Я., Кондратюка В.В., Макеева С.С. “Хіміотерапія менингіоми. Реалії та перспективи”

Работа посвящена очень интересной проблеме — химиотерапии менингиомы головного мозга. Как правило, эта опухоль доброкачественная и требует радикального хирургического лечения. Однако выявляют менингиомы различной степени анаплазии, вплоть до менингосаркомы. Именно в такой ситуации показано комбинированное лечение, включая химиотерапию. К сожалению, вопросы антибластического лечения анапластической менингиомы находятся в стадии пилотных разработок, поэтому обобщение данных литературы, посвященных химиотерапии менингиомы, интересно и актуально.

Авторы объединили в одну проблему различные формы менингиомы — злокачественную, анапластическую, рецидивирующую, множественные. По-видимому, при рассмотрении вопроса химиотерапии этих форм менингиомы требуются разные подходы как к выбору препаратов, их сочетанию, дозам, способам введения. Рассмотрение вопроса химиотерапии каждой из отмеченных форм менингиомы, безусловно, повысило бы ценность литературного обзора.

*Профессор Ю.А. Орлов  
руководитель клиники детской нейрохирургии  
Института нейрохирургии им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины*