

Ассоциация нейрохирургов России
Межрегиональная общественная организация
«Общество по детской нейрохирургии»
Общество детских неврологов
при Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области
ФГБУ «Российский научно-исследовательский
нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
НЕЙРОХИРУРГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА
Pediatric Neurosurgery and Neurology

№ 1 (35) 2013

Издается с 2002 г.
Выходит 4 раза в год
ISSN 1680-6786

Издатель

Издательство «Нестор-История»
197110, Санкт-Петербург, Петрозаводская ул., д. 7
Тел: (812)235-15-86
E-mail: nestor_historia@list.ru
www.nestorbook.ru

Ответственный за номер проф. Ю. А. Орлов.

Перепечатка материалов допускается только
с письменного разрешения редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

Тираж 1000 экз.

Редакционная коллегия

Хачатрян В. А., проф. (Санкт-Петербург) — главный редактор

Гармашов Ю. А., проф. (Санкт-Петербург) — зам. главного редактора

Гузева В. И., проф. (Санкт-Петербург) — зам. главного редактора

Артарян А. А., проф. (Москва)

Батышева Т. Т., д.м.н., проф. (Москва)

Берснев В. П., проф. (Санкт-Петербург)

Гайдар Б. В., д.м.н., проф., акад. РАМН (Санкт-Петербург)

Горбунова В. Н., проф. (Санкт-Петербург)

Горельшев С. К., проф. (Москва)

Кондаков Е. Н., проф. (Санкт-Петербург)

Кондратьев А. Н., проф. (Санкт-Петербург)

Мацко Д. Е., проф. (Санкт-Петербург)

Меликян А. Г., д.м.н. (Москва)

Орлов Ю. А., проф. (Киев)

Симерницкий Б. П., проф. (Москва)

Скоромец А. П., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Скрипченко Н. В., проф. (Санкт-Петербург)

Трофимова Т. Н., проф. (Санкт-Петербург)

Щербук Ю. А., проф., член-корр. РАМН (Санкт-Петербург)

Arnold H., проф. (Lübeck)

Choi J. U., проф. (Seoul)

Jurkiewicz J., проф. (Warszawa)

Kato Y., проф. (Toyoake)

Marchac D., проф. (Paris)

Samii M., проф. (Hannover)

Tomita T., проф. (Chicago)

Редакционный совет

Акшулаков С. К., проф. (Астана)

Балязин В. А., проф. (Ростов-на-Дону)

Белогурова М. Б., проф. (Санкт-Петербург)

Белопасов В. В., проф. (Астрахань)

Иова А. С., проф. (Санкт-Петербург)

Ковтун О. П., проф. (Екатеринбург)

Кузенкова Л. М., д.м.н., проф. (Москва)

Лазебник Т. А., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Ларионов С. Н., д.м.н. (Омск)

Мирсадыков Д. А., д.м.н. (Ташкент)

Музлаев Г. Г., проф. (Краснодар)

Мытников А. М., проф. (Москва)

Отеллин В. А., проф., член-корр. РАМН (Санкт-Петербург)

Саввина И. А., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Семенова Ж. Б., д.м.н. (Москва)

Стариков А. С., проф. (Рязань)

Талабаев М. В., к.м.н. (Минск)

Чмутин Г. Е., д.м.н. (Москва)

Секретариат

Самочерных К. А., к.м.н. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Пирская Т. Н., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Лившиц П. Б. (Санкт-Петербург) — директор проекта

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Журнал включен в научную электронную библиотеку eLIBRARY.RU.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Подписку на журнал можно оформить по Каталогу российской прессы «Почта России» в региональном указателе «Санкт-Петербург и Ленинградская область», индекс 16346.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Ежегодная научно-практическая конференция «Поленовские чтения» традиционно проводится на базе первого в мире Нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова весной и давно уже стала ожидаемым событием для нейрохирургов России, стран СНГ и многих других регионов мира.

В рамках этой конференции обсуждаются новые достижения неврологической науки, обобщаются результаты исследований ученых и практикующих врачей РФ и стран СНГ. Систематически проводятся школы-конференции и мастер-классы для неврологов и нейрохирургов с участием ведущих ученых мира, направленные на обобщение, популяризацию и внедрение новых достижений в теоретической и практической нейрохирургии.

В рамках «Поленовских чтений» всегда проводятся конференции (секции) по нейропедиатрии. Традиционно обсуждаются вопросы диагностики и лечения пороков развития нервной системы, эпилепсии, возрастных аспектов нейронкологии, цереброваскулярной патологии, черепно-мозговых травм, дегенеративных заболеваний нервной системы и др. Рассматриваются также проблемы патогенеза и рациональной тактики лечения перинатальных кровоизлияний, родовых травм, современные аспекты профилактики, диагностики и лечения нейрохирургической патологии впренатальном или интранатальном периоде.

В работах нейропедиатрических секций принимают активное участие ведущие детские нейрохирурги и неврологи страны и мира. На заседаниях этой секции во время «Поленовских чтений» были решены многие организационные вопросы, в том числе создание журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста» (2001), организация «Российского общества детской нейрохирургии» (2007), основание «Евразийской ассоциации детских нейрохирургов» (2009).

В итоге в 2002 г. началось издание международного журнала по нейропедиатрии на базе клиники нейрохирургии детского возраста Нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова, в дальнейшем к этой работе присоединились Российское общество детских нейрохирургов, основанное в 2008 г. (Екатеринбург), и Евразийская ассоциация детских нейрохирургов, созданная в 2012 г. (Киев, Украина).

В разные годы на конференциях, помимо обсуждения общих научно-практических и организационных проблем детской неврологии и нейрохирургии, проводились тематические секции, посвященные частным актуальным вопросам специальности, а также организационно-педагогическим аспектам. Детская секция «Поленовских чтений», как правило, многогранна, географический охват мероприятия весьма значителен. При этом отмечается расширение географии представительств и увеличение численности участников конференции по нейропедиатрии, а в последние годы стало традицией проведение школы-конференции и мастер-класса по актуальным проблемам детской нейрохирургии с международным участием.

В связи с вектором структурных изменений в системе оказания нейрохирургической помощи в стране, в частности переоснащением и модернизацией областных и городских нейрохирургических отделений, созданием современных федеральных многопрофильных нейрохирургических центров, расширением объема нейрохирургической помощи в этих учреждениях, значение подобных обучающих конференций увеличивается.

Очевидна важная роль «Поленовских чтений» в координации работы детских неврологических и нейрохирургических служб, в распространении результатов научных исследований, в подготовке кадров нейрохирургов и внедрении новых достижений в повседневную практику лечения нейрохирургических больных.

Наш журнал традиционно освещает этапы подготовки, ход проведения и отчет об итогах конференций нейрохирургов и детских нейрохирургов в разных странах мира. В ближайших номерах журнала будут опубликованы наиболее важные сообщения по детской нейрохирургии.

По решению Правления Евразийской ассоциации детских нейрохирургов в рамках конференции будет проводиться ежегодный Пленум Правления ассоциации, отчет о котором также будет опубликован в журнале.

Уважаемые коллеги, мы призываем принять активное участие в работе ежегодных конференций «Поленовские чтения», распространяя и развивая лучшие традиции отечественной и мировой нейрохирургии.

Редколлегия

СОДЕРЖАНИЕИстория**ПЕРВОЕ АРМЯНСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ДЕТСКОЙ
НЕЙРОХИРУРГИИ**

С. Г. Зограбян, М. М. Мартиросян, Н. О. Даллакян 6

Диагностика**КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-
ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ
У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ I ТИПА**А. В. Кияев, О. А. Львова, О. В. Корякина, Л. Г. Черных,
Т. М. Манучарян, А. В. Акулова, Т. А. Щинова 11**ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ
С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ
СТВОЛА МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА
И ПОВЫШЕННЫМ ЛАКТАТОМ
ПРИ МР-СПЕКТРОСКОПИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ)**

В. И. Гузева, Е. А. Ефет, О. М. Николаева 16

Неврология**РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО
ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ ДЕТЕЙ
С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**В. Г. Помников, Т. К. Муртазина, Ш. А. Шихахметова,
К. Э. Лебедев 23**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА
СПИРАЛЬНОЙ КИНЕЗИОТЕРАПИИ
У ДЕТЕЙ С ДЦП**Е. В. Аронскинд, Е. А. Зюзгина, О. П. Ковтун, О. А. Львова,
В. Н. Шершнев, Е. А. Дугина, Е. С. Зотова, А. С. Попова,
Е. Н. Тихомирова, П. Ш. Никифорова 30**ДИНАМИКА ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ
И УРОВНЯ АУТОАНТИЛЕЙ К РЕЦЕПТОРАМ
ГЛУТАМАТА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ
ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ
ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС**

Г. П. Правдухина, А. П. Скоромец 35

**ЦИТОКИНЫ И ИНТРАТЕКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ:
ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ**Н. В. Скрипченко, В. В. Малиновская, Г. Ф. Железникова,
Н. В. Матюнина 40**БОЛЕЗНЬ МОЯ-МОЯ – ЕДИНСТВЕННАЯ
И ДОСТАТОЧНАЯ ПРИЧИНА ДЛЯ ОСТРОГО
НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ?**

О. А. Львова, В. В. Гусев, О. П. Ковтун 50

CONTENTSHistory**FIRST ARMENIAN DEPARTMENT OF PEDIATRIC
NEUROSURGERY**

S.G. Zograbyan, M. M. Martirosyan, N. O. Dallakyan 6

Diagnosis**CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTIC
OF POLYNEUROPATHY IN CHILDREN
WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1**A.V.Kiyaev, O.A.Lvova, O. V. Koryakina, L.G.Chernykh,
T.M.Manucharyan, A.V.Akulov, T.A.Shchinova 11**LEUCOENCEPHALOPATHY WITH BRAINSTEM
AND SPINAL CORD INVOLVEMENT AND HIGH
LACTATE AT MR-SPECTROSCOPY. CASE REPORT**

V.I. Guzeva, E. A. Efet, O. M. Nikolaeva 16

Neurology**THE RESULTS OF MEDICAL AND SOCIAL
EXAMINATION OF CHILDREN WITH EPILEPSY
IN THE TYUMEN REGION**V. G. Pomnikov, T. K. Murtazina, Sh. A. Šihahmedova,
K. A. Lyebedev 23**ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF THE METHOD
OF SPIRAL KINEZIOTHERAPYA AT CHILDREN
WITH CEREBRAL PALSY**E. V. Aronskind, E. A. Zyuzgina, O. P. Kovtun, O. A. Lvova,
V. N. Shershnev, E. A. Dugin, E. S. Zotova, A. S. Popova,
E. N. Tikhomirov, P. Sh. Nikiforova 30**DYNAMICS OF PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT
AND LEVELS OF AUTOANTIBODIES
TO GLUTAMATE RECEPTORS HAVE CHILDREN
WITH PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC LESIONS
OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

G. P. Pravdukhina, A. P. Skoromets 35

**CYTOKINES AND INTRATHECAL HOMEOSTASIS:
CAUSE AND EFFECT INTERACTION**N. V. Skripchenko, V. V. Malinovskay, G. F. Zheleznikova,
N. V. Matiunina 40**IS MOYA-MOYA THE ONLY AND SUFFICIENT
REASON FOR STROKE?**

O. A. Lvova, V. V. Gusev, O. P. Kovtun 50

Нейрохирургия

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО АБСЦЕССА
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ У РЕБЁНКА
Д. А. Мирсадыков, М. М. Абдумажитова, О. А. Усманханов,
Э. Ш. Халикулов..... 57

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА УШИБОВ
ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ**
Е. В. Левитина, А. Г. Немков, Е. В. Захарчук, Д. Г. Пичугов 64

Обзоры

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
ДИАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГИПОКСИЙ
У НОВОРОЖДЕННЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Ю. В. Ветчинкина, А. П. Скоромец 69

**КОНФЕРЕНЦИЯ НЕЙРОХИРУРГОВ
«ДОСТИЖЕНИЯ НЕЙРОХИРУРГИИ
ПОСЛЕДНЕГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ»
(25–27.09.2012)..... 75**

Neurosurgery

**CLINICAL OBSERVATION OF INTRAMEDULLARY
ABSCESS WITH RELAPSE COURSE IN INFANT**
D. A. Mirsadykov, M. M. Abdumazhitova, O. A. Usmanhanov,
E. S. Halikulov..... 57

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRAIN INJURIES
AND STROKES IN CHILDREN**

E. V. Levitina, A. G. Nemkov, E. V. Zaharchuk, D. G. Pichugov 64

Reviews

**CURRENT STATE OF A DIAGNOSTICS OF HYPOXIC
ISCHEMIC CEREBRAL LESIONS OF THE NEWBORN
(LITERATURE REVIEW)**
Yu.V.Vetchinkina, A.P.Skoromets 69

**CONGRESS OF UKRAINE NEUROSURGEONS
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
“ACHIEVEMENTS OF NEUROSURGERY
OF THE LAST DECADE” TOOK PLACE IN KIEV
ON SEPTEMBER 25–27, 2012** 75

© С.Г. Зограбян, М.М. Мартиросян, Н.О. Даллакян, 2012

ПЕРВОЕ АРМЯНСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ДЕТСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ

Посвящается 25-летнему юбилею
отделения детской нейрохирургии МЦ «Сурб Аствацамайр»

С.Г. Зограбян, М.М. Мартиросян, Н.О. Даллакян

МЦ «Сурб Аствацамайр», Ереван, Армения

В работе описано становление единственного в Армении отделения детской нейрохирургии, функционирующего в стенах МЦ «Сурб Аствацамайр» (МЦ «Св. Богоматери») Еревана. Описаны этапы развития отделения. Основным направлением научно-практической деятельности является разработка эффективных методов диагностики и лечения сочетанных ЧМТ, пороков развития ЦНС, внутричерепных спонтанных кровоизлияний у новорожденных и детей грудного возраста.

Ключевые слова: отделение нейрохирургии детского возраста, юбилей детского отделения нейрохирургии МЦ «Сурб Аствацамайр», история развития.

Formation of the unique department of pediatric neurosurgery in Armenia placed in the MC «Surb Astvatsamayr» (MC «St. Madonna») in Yerevan is discussed in the paper. Stages of development of the department are described. The main direction of scientific practical activities is development of effective methods of diagnostic and treatment of the combined TBI, developmental anomalies of CNS, intracranial spontaneous hemorrhages at newborns and patients in early childhood.

Key words: department of pediatric neurosurgery, anniversary of pediatric neurosurgery department of MC «Surb Astvatsamayr», history of development.



Рис. 1. Детский медицинский центр «Сурб Аствацамайр»

В 2011 г. исполнилось 25 лет со дня создания первого и единственного на сегодняшний день отделения нейрохирургии детского возраста в Республике Армения, функционирующего на базе МЦ «Сурб Аствацамайр» (МЦ «Св. Богоматери») г. Еревана (рис. 1).

За этот период времени заложены, сохраняются и развиваются профессиональные традиции, накоплен существенный опыт клинической работы, проведены научные исследования, внедрены новые методики лечения.

В настоящее время 40-коекное отделение детской нейрохирургии МЦ «Сурб Аствацамайр» фактически является центром детской нейрохирургической службы страны (рис. 2).

В отделении решаются проблемы диагностики и лечения детей с пороками развития нервной системы, черепно-мозговой травмой, опухолями мозга, родовыми кровоизлияниями, эпилепсией и т. п. В среднем отделение обслуживает около 600 детей в год, из них 60 % составляют больные с нейротравмами, 23 % — с разными формами гидроцефалии, 12 % — с пороками развития ЦНС, 5 % — с прочими патологическими состояниями, требующими

нейрохирургического лечения. Оперативная активность отделения составляет 27–28%, больше половины из них приходится на пороки развития ЦНС.

Благодаря высокому техническому оснащению и широкому использованию современных методов нейровизуализации (КТ, МРТ, НСГ) значительно улучшились диагностические возможности отделения, касающиеся выявления пороков развития ЦНС (кисты, гидроцефалия), внутричерепных кровоизлияний, сложных форм спинальной дизрафии и т.п. Это в свою очередь позволило проводить адекватное лечение, значительно улучшая прогноз и исход заболевания. Отделение курирует нейротравматологические подразделения г. Еревана, Гюмри, Армавира, Эчмиадзина, Гориса, Сисиана и других городов страны, при необходимости осуществляет консультацию и непосредственное хирургическое и медикаментозное лечение, функционирует санитарная авиация, а также постоянный консультативный телемост. Отделение также является учебной базой Ереванского государственного медицинского университета. За время его существования сотрудниками отделения опубликовано 70 научных статей, 12 рационализаторских предложений, получены права на 2 изобретения.

Научные исследования по различным актуальным вопросам детской нейрохирургии проводились на кафедре неврологии и нейрохирургии Государственного института усовершенствования врачей Армении, организованной в 1958 г. основоположником нейрохирургии в Армении проф. С. Г. Зограбяном (рис. 3).

Под его руководством были защищены 1 докторская и 1 кандидатская диссертации по детской нейрохирургии.

Возвращаясь к истокам создания отделения в частности и развития детской нейрохирургической службы страны в целом, следует указать, что до 1986 г. вся нейрохирургическая помощь детям и взрослым в стране оказывалась в трех клинических подразделениях г. Еревана: первом в Армении гражданском нейрохирургическом отделении на 30 коек в системе Института травматологии и восстановительной хирургии (организовано в 1946 г.), нейрохирургическом



Рис. 2. Вид отделения детской нейрохирургии в настоящее время



Рис. 3. Основатель нейрохирургической службы Армении профессор С. Г. Зограбян

отделении на 60 коек в составе Республиканской больницы и 20-коекном отделении при городской больнице № 2. Руководил последним врач-нейрохирург доц. Р. И. Оганезов, который впоследствии основал детскую нейрохирургическую службу Армении. В 1983 г. в связи



Рис. 4. Первый заведующий отделением нейрохирургии детского возраста, доцент Р.И. Оганезов

с увеличением количества больных и учитывая ряд известных нейрохирургических патологий, в составе хирургического отделения детской клинической больницы №3 были выделены отдельные палаты детской нейрохирургии, а с 1986 г. начало функционировать отделение детской нейрохирургии на базе клинической больницы №4 г. Еревана.

Развитие нейрохирургии детского возраста в Армении прочно связано с именем доц. Р.И. Оганезова (рис. 4), который организовал первое в стране отделение детской нейрохирургии и успешно руководил им в течение последующих 29 лет (с 1986 по 2005 г.).

Роберт Иванович Оганезов закончил ординатуру на кафедре нейрохирургии Ленинградского ГИДУВа (зав. кафедрой проф. А.Г. Земская), защитил кандидатскую диссертацию «Патогенез фокальной эпилепсии» под руководством проф. С.Г. Зограбяна; впоследствии работал нейрохирургом в Ереванском НИИ травматологии и ортопедии, был научным секретарем института, с 1983 до 1986 г. возглавлял отделение нейрохирургии в Больнице скорой помощи для взрослых. Среди первых детских нейрохирургов Армении были также М.М. Мартиросян и Л.С. Мовсисян.



Рис. 5. Руководитель отделения, д.м.н. М.М. Мартиросян (в центре) и врачи отделения (слева направо – Э.А. Асатрян, А.А. Назаретян, Ж.Г. Малхасян, В.С. Матевосян)

В 1994 г. своим основным составом детское нейрохирургическое отделение было переведено в детскую клиническую больницу №3, которая получила статус детской клинической больницы скорой помощи (ДКБСП). Сегодня ДКБСП переименована в медицинский центр «Сурб Аствацамайр» (медицинский центр «Св. Богоматери»).

С 2006 г. и по настоящее время отделением руководит д.м.н. Маргар Мартиросович Мартиросян (рис. 5), который начал свою работу в отделении нейрохирургии детского возраста в 1983 г. под руководством Р.И. Оганезова; в 1997 г. защитил кандидатскую диссертацию по теме «Краниопластика у детей», а в 2004 г. – докторскую диссертацию по теме «Сочетанная черепно-мозговая травма у детей» (науч. конс. проф. С.Г. Зограбян).

В первые годы своего становления ново-организованное отделение в основном занималось нейротравмами и пороками развития ЦНС. В декабре 1988 г., в дни разрушительного Спитакского землетрясения, поток пациентов с нейротравмами особенно увеличился. В зоне бедствия оказывалась квалифицированная помощь в местных лечебных учреждениях, однако для оказания специализированной нейрохирургической помощи пострадавшие дети

переводились в столицу республики. В течение первых 3 дней из зоны бедствия были госпитализированы 62 ребенка.

Необходимо с большой благодарностью упомянуть помочь наших грузинских и российских коллег. Специалисты из Московского нейрохирургического института им. Н. Н. Бурденко, медицинских центров г. Ленинграда, работая бок о бок с нашими врачами под руководством академика А. Н. Коновалова, помогли решить организационные вопросы, сделали основные операции, впоследствии оказали шефскую помощь в разработке системы последующей реабилитации. Анализ данных, полученных при оказании медицинской помощи больным, пострадавшим в результате землетрясения, позволил выделить в классификации ЧМТ еще одну нозологическую форму – синдром сдавления головы. Был выявлен ряд особенностей, как диагностических (трудности выявления и трактовки неврологических нарушений при отеке лица, длительном сдавлении и/или переломах костей конечностей, перекрытии и симуляции общеорганизменных и общемозговых симптомов), так и лечебных (массовое поступление пострадавших, преобладание сочетанных и комбинированных повреждений, ограничение возможности хирургических действий из-за местных повреждений мягких тканей и т. д.). Опыт отделения был обобщен в ряде публикаций, а также отражен в трехтомном руководстве по нейротравматологии под редакцией акад. А. Н. Коновалова, выпущенном в 2001 г.

В течение всего первого десятилетия функционирования отделения основные научные и практические работы были связаны с детскими острыми травмами. В частности, был разработан метод первичной пластики костного дефекта черепа измельченной аутокостью, который позволил свести до минимума необходимость вторичной краинопластики, улучшить функциональные результаты хирургического лечения, а также уменьшить расходы на лечение. В дальнейшем этот метод пластики измельченной аутокостью был разработан и успешно применен для вторичной краинопластики.



Рис. 6. Главный врач МЦ «Сурб Аствацамайр», Н. О. Даллакян

Руководство медцентра уделяет особое внимание развитию и дальнейшему улучшению качества оказываемой нейрохирургической помощи детям страны. Во второй половине 90-х после распада СССР с улучшением экономики, возросшим строительством и интенсификацией транспорта изменился и характер детского травматизма. В нем значительно повысилась доля сочетанной черепно-мозговой травмы, которая и стала объектом дальнейших научно-практических разработок. Кроме того, в условиях продолжающихся реформ в сфере здравоохранения Армении становилось все более очевидно, что на сегодняшний день одной из наиболее актуальных и первоочередных задач является эффективное решение организационных вопросов.

С учетом вышеизложенного директор медицинского центра, доцент кафедры детской хирургии Ереванского государственного медицинского университета, главный детский хирург Еревана Н. О. Даллакян (рис. 6) завершает докторскую диссертацию по проблеме «Организация нейрохирургической помощи детям с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой в РА». Работа проводится в рамках

научно-практического сотрудничества между Медицинским центром и детской нейрохирургической клиникой РНХИ (научные консультанты проф. С. Г. Зограбян, Научный центр здоровья РА, и проф. В. А. Хачатрян, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова).

Следует сказать, что детская нейрохирургическая служба Армении функционирует в условиях тесного творческого сотрудничества с клиниками г. Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга. Постоянное курирование детской нейрохирургической службы РА в течение последних 15 лет осуществляется рук. отд. нейрохирургии детского возраста РНХИ проф. В. А. Хачатрян. С 1997 г. действует договор о творческом сотрудничестве между РНХИ и МЦ «Святой Богоматери». В его рамках 5 сотрудников МЦ «Святой Богоматери» РА прошли повышение квалификации на базе клиники нейрохирургии детского возраста РНХИ (в соответствии с договором об экономическом и культурном сотрудничестве между мэриями г. Санкт-Петербурга и Еревана); защищена 1 кандидатская и продолжаются исследования для 1 докторской и 1 кандидатской диссертаций по актуальным проблемам детской нейрохирургии (нейротравма, родовые кровоизлияния, пороки развития ЦНС).

В работе детской нейрохирургической службы оказывает содействие и постоянную помощь Арашатская Епархия Армянской Апостольской Церкви, медицинский комитет Парламента РА (М. Мхитарян) и меценаты г. Еревана, Москвы и Санкт-Петербурга.

Работающие на базе нейрохирургической службы республики с 1996 г. детские нейрохирурги Армении входят в состав Всемирной ассоциации нейрохирургов.

На всех этапах развития научно-практической деятельности армянская детская нейрохирургия тесно сотрудничала с подобными учреждениями бывших советских республик – РФ, Украины, Казахстана, Узбекистана, Грузии, Белоруссии. В клинике выступали

с лекциями, осуществляли показательные операции и консультации ведущие специалисты стран СНГ (проф. В. А. Хачатрян, Санкт-Петербург; проф. Ю. А. Орлов, Киев; проф. А. Г. Меликян, Москва; д.м.н. Д. Ю. Зиненко, Москва; и др.).

Детские нейрохирурги РА являются постоянными участниками научных конференций, проводимых в России, странах СНГ и мира. В свою очередь, специалисты РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, нейрохирургического института АМН РФ им. Н. Н. Бурденко, института нейрохирургии Украины им. А. П. Ромоданова, нейрохирургического института Казахстана и нейрохирургических учреждений Грузии и Узбекистана принимали участие в конференциях и симпозиумах, организованных в РА.

Единое традиционное понимание патологического процесса, еще сохранившиеся фрагменты ранее существующих систем и поэтапное течение диагностического и реабилитационного процесса, система диспансеризации, общность культурно-социального пространства, тесные индивидуальные контакты между ведущими специалистами РА и нейрохирургами и неврологами стран СНГ делают наше творчество международным, а контакты между специалистами разных стран не только легко реализуемыми, но и неизбежными. Дальнейшее развитие творческого, научно-практического сотрудничества между детскими нейрохирургическими и неврологическими подразделениями стран СНГ, на наш взгляд, не только полезно и желательно, но и необходимо. С этой точки зрения усилия, предпринимающиеся специалистами Украины, РФ, Узбекистана, Казахстана и других республик СНГ ради создания ассоциации нейрохирургов республик СНГ, детские нейрохирурги РА поддерживают и считают соответствующими лучшим традициям, современным тенденциям развития науки и социально-медицинским требованиям современности.

© Коллектив авторов, 2012

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

**А. В. Кияев, О. А. Львова, О. В. Корякина, Л. Г. Черных, Т. М. Манучарян,
А. В. Акулова, Т. А. Щинова**

Кафедра педиатрии и неонатологии ФПК и ПП, Екатеринбург, Россия

Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург, Россия

Отделение эндокринологии ГБУЗ СО ОДКБ № 1, Екатеринбург, Россия

В статье приведены данные анализа 61 истории болезни детей с сахарным диабетом I типа. Первые клинические признаки диабетической полинейропатии развиваются у детей при сроке заболевания более 1 года. Выраженность субъективных жалоб, клинической картины болезни и изменений, полученных при проведении ЭНМГ, напрямую связаны с суб- и декомпенсацей течения сахарного диабета (по уровню гликированного гемоглобина). Показаны варианты клинико-инструментальной диссоциации течения диабетической полинейропатии: половина больных (49,1%) имела полную картину (жалобы, клинические и ЭНМГ-признаки), у 18 детей (29,5%) выявлена доклиническая стадия поражения периферической нервной системы, которая характеризовалась только наличием изменений на ЭНМГ. Средний стаж сахарного диабета в группе детей с полной клинической картиной составил (4,2 ± 0,5) года.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, диабетическая полинейропатия, электронейромиография, дети.

The data about 61 cases of diabetic polyneuropathy in children are generalized. Authors showed starting symptoms appearance at the first year of diabetes mellitus, type I. Severity of subjective complaints, clinical features and ENMG-data directly related with the level of hemoglobin A1c. The researchers presents different variants of dissociative signs through diabetic polyneuropathy: 49,1% had the completed clinical picture, 29,5% – only ENMG changes. The average experience of illness in children with completed clinical presentation was (4,2 ± 0,5) years.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, children.

Введение

Сахарный диабет (СД) — распространенное эндокринное заболевание детского возраста, которое сопровождается развитием таких осложнений, как диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая полинейропатия (ДП). По данным эпидемиологических исследований, частота ДП у детей варьирует от 5 до 44%; с возрастом и с увеличением стажа заболевания растет и число пациентов, имеющих клинические и/или инструментальные признаки поражения периферических нервов [4, 7].

Диабетическая полинейропатия существенно снижает качество жизни больных, является фактором риска формирования язвенных дефектов в области стопы, синдрома диабетической стопы, нетравматических ампутаций, что

в совокупности с основным заболеванием предопределяет раннюю инвалидность при СД [1, 3, 8]. Во многом прогноз при ДП зависит от своевременности постановки диагноза, эффективности терапии основного заболевания и адекватности тактики врачебного сопровождения. Распространенность СД, частота развития диабетической полинейропатии и ее осложнений обусловливает необходимость дальнейшего изучения этой проблемы, разработки алгоритмов диагностики и ведения больных в детском возрасте.

Материалы и методы исследования

Нами проанализирована 61 история болезни детей в возрасте от 5 до 17 лет со стажем СД I типа более 1 года и диагностированной

диабетической полинейропатией, госпитализированных в эндокринологическое отделение ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в 2010–2011 гг. Соотношение девочек и мальчиков было равным (54 и 45,9% соответственно). Проведена оценка клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных. Статистическая обработка материала проводилась методами вариационной статистики с использованием программы MS Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Дебют СД в исследуемой группе наблюдался в возрасте от 1 года до 15 лет (в среднем в 7,8 лет). Стаж заболевания варьировал от 1 года до 15 лет (среднее значение – 5,8 лет). Распространенность ДП у детей допубертатного возраста со стажем заболевания до 4 лет составляет 15%, в то время как при длительности диабета от 5 до 9 лет – 44%, а у подростков, страдающих диабетом более 10 лет, – 77,7%. ДП определяет прогноз основного заболевания и смертность (автономная полинейропатия достоверно связана с повышением смертности от сердечно-сосудистых причин) [9].

Манифестация СД в состоянии кетоацидоза была у 53 больных (87%), кетоза – у 7 (11,4%), без кетоза – у 1-го пациента (1,6%). У всех больных отмечалось нестабильное течение СД с колебанием гликемии 5–17,2 ммоль/л до госпитализации и 4–15,3 ммоль/л при поступлении в стационар. Большинство наших пациентов были госпитализированы в состоянии декомпенсации, с выраженным превышением нормальных значений HbA1c, что увеличивало вероятность развития осложнений, в том числе со стороны нервной системы. При оценке уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) отмечено, что в среднем данный показатель составил 10,8%. Декомпенсация углеводного обмена выявлена у большинства детей (n = 45), что составляет 73,8% от всех наблюдавшихся в группе больных (табл. 1).

Исследование UKPDS [20] убедительно продемонстрировало, что уровень HbA1c

более 7% ассоциирован с резким возрастанием риска как микроваскулярных, так и нейропатических осложнений. В исследовании DCCT [19] были продемонстрированы положительные эффекты компенсации СД на течение его осложнений.

Жалобы неврологического характера предъявляли только 36% наших больных. Из них боли в нижних конечностях наблюдались у 8 (36,4%), повышенная утомляемость при ходьбе – у 4 (18,2%), боли в нижних конечностях в сочетании с повышенной утомляемостью и судорогами в икроножных мышцах – у 2 (9%), судороги в икроножных мышцах – у 7 (31,8%), жжение в ступнях – у 1 ребёнка (4,6%). Известно, что болевой синдром отмечается не у всех больных с ДП [14]. Чаще он возникает постепенно, локализуется в дистальных отделах нижних конечностей, протекает со спонтанными болями различной интенсивности, усиливающимися в вечерние иочные часы. Боли в ногах могут беспокоить пациента в течение весьма продолжительного времени, затягиваясь на годы и даже десятки лет.

В исследуемой группе всем детям было проведено электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование. Стаж СД у больных со впервые выявленными электронейромиографическими изменениями в нижних конечностях (n = 24) составил 4,2 года, из них только у 10 (41,6%) имелись жалобы, характерные для полинейропатии.

При разделении полинейропатий по патогенетическому принципу значительную нишу заняла аксональная дегенерация, которая зарегистрирована у 27 (52%), демиелинизирующая полинейропатия – у 12 детей (23%), смешанная – у 13 детей (25%). У 37 исследуемых (71%) отмечались симметричные изменения, у 15 больных (29%) регистрировались односторонние нарушения, что можно расценивать как симптоматику начального этапа заболевания. Только у 9 пациентов (14,7%) не выявлено инструментальных признаков поражения периферической нервной системы.

Проведён анализ результатов ЭНМГ-исследования в зависимости от стажа болезни

Таблица 1

Степень компенсации углеводного обмена у детей разного возраста в зависимости от уровня гликовированного гемоглобина (HbA1c)				
Возрастные группы	Степень компенсации углеводного обмена	Уровень HbA1c, %	Количество детей	Среднее значение HbA1c в исследуемой группе детей, %
Дошкольники (5–6 лет)	Компенсация	< 8,5	0	0
	Субкомпенсация	8,5–9,5	1	9,1
	Декомпенсация	> 9,5	0	0
Школьники (7–12 лет)	Компенсация	< 8,0	4	7,4
	Субкомпенсация	8,0–9,0	3	8,3
	Декомпенсация	> 9,0	15	11,9
Подростки (13–17 лет)	Компенсация	< 7,5	2	7,06
	Субкомпенсация	7,5–9,0	6	8,3
	Декомпенсация	> 9,0	30	11,7

Таблица 2

Характеристика ЭНМГ-изменений в зависимости от стажа сахарного диабета и уровня гликовированного гемоглобина (HbA1c)			
Показатель	Начальные изменения (n = 25)	Умеренные изменения (n = 20)	Выраженные изменения (n = 7)
Средний стаж СД	5,2 лет	5,6 лет	10 и более лет
Средний уровень HbA1c, %	10,6	10,8	11,1

и среднего уровня гликовированного гемоглобина (табл. 2). Выраженные нарушения проводимости регистрировались только у больных, имеющих средний стаж СД более 10 лет, при этом уровень HbA1c демонстрирует неуклонный рост по мере развития болезни, что коррелирует с инструментальными изменениями на ЭНМГ и подтверждает имеющиеся в литературе данные [5].

Интересны варианты клинико-инструментальной диссоциации, прослеженные у наших пациентов. Половина из них (49,1%) имела полную картину ДП (жалобы, клинические и ЭНМГ-признаки), средний стаж

сахарного диабета у них составил ($4,2 \pm 0,5$) года. В 8 случаях (13,1%) диагноз установлен с учетом жалоб и неврологической симптоматики при отсутствии изменений в результате инструментального обследования; у 18 детей (29,5%) выявлена доклиническая стадия поражения периферической нервной системы, которая характеризовалась только наличием изменений на ЭНМГ (табл. 3). Таким образом, можно утверждать, что лабораторные показатели и инструментальные критерии ДП в детском возрасте опережают субъективные ощущения у больных, могут служить поводом для ранней постановки диагноза, начала

Таблица 3

Показатели		Стаж до 3 лет		Стаж 3–5 лет		Стаж более 5 лет	
		n = 6		n = 31		n = 24	
		n	%	n	%	n	%
HbA1C	декомпенсация	5	83,3	29	93	22	91
	компенсация	1	16,6	2	6,4	2	8,3
ЭМГ	+	5	83,3	27	87	20	83
	-	1	16,6	4	12,9	4	16,8
Жалобы	+	1	16,6	15	48	6	25
	-	5	83,3	16	51	18	75

медикаментозного лечения и мер профилактики других осложнений сахарного диабета (трофических язв, синдрома диабетической стопы и т. д.).

Заключение

Для полноценной диагностики ДП в детском возрасте необходимо обследование больного с тщательной оценкой таких составляющих неврологического статуса, как все виды чувствительности, тестирование двигательной и вегетативной системы, а также проведение электронейромиографического (ЭНМГ) исследования на самых ранних стадиях болезни.

Первые клинические признаки диабетической полинейропатии развиваются у детей с сахарным диабетом I типа при сроке заболевания более 1 года, чаще всего проявляются в виде изменений на ЭНМГ нижних конечностей, что позволяет считать эту методику одной из важнейших в комплексе обследования, при постановке диагноза и решении вопроса о начале профилактического лечения больных. В начальной стадии заболевания у трети пациентов отмечалась асимметричность признаков нарушения проводимости по ЭНМГ. Выраженность субъективных жалоб, клинической картины

болезни и изменений, полученных при проведении ЭНМГ, напрямую связаны с суб- и декомпенсацией течения сахарного диабета.

По нашему мнению, дети с диагностированным сахарным диабетом I типа и стажем заболевания больше года нуждаются в обязательной консультации невролога и дальнейшем наблюдении 1 раз в полгода. Вопрос о необходимости и периодичности ЭНМГ и курсов нейрометаболической терапии должен решаться индивидуально, но не реже чем 1 раз в год. Разработка алгоритмов ранней и комплексной диагностики осложнений СД в детском возрасте требует дальнейшего совместного обсуждения с детскими эндокринологами. Своевременность мер профилактического и терапевтического характера позволит сократить их число и выраженность, отсрочить инвалидизацию маленьких пациентов по неврологическим проявлениям этого заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 10. – С. 57–64.
2. Галстян Г.Р., Анциферов М. Б. Лечение дистальной диабетической полинейропатии // Рос. мед. журнал. – № 8 (4). – 2000. – С. 201–204.

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

4. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. — Спецвыпуск. — 2010. — С. 2–8.

5. Карпович Е.И., Казаков Л.В., Крюкова Н.Е. [и др.] Диабетическая полиневропатия у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии. — 1999. — № 7. — С. 8–11.

6. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Диабетическая периферическая полиневропатия: современные представления о патогенезе и подходы к терапии // Фарматека, эндокринология. — 2010. — С. 1–7.

7. Кураева Т.Л., Светлова Г.Н., Ходжимирян Н.Л., Петеркова В.А. Тиоктацид БВ — таблетированная форма тиоктовой кислоты второго поколения в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков // Фарматека. — № 5. — 2006. — С. 136–141.

8. Левин О.С. Полинейропатии: клиническое руководство. — М.: МИА, 2005. — 496 с.

9. Львова О.А., Корякина О.В., Гусев В.В. Избранные лекции по неврологии детского возраста: руководство / Под ред. О.П. Ковтун. — Екатеринбург: УГМА, 2009. — С. 374–402.

10. Оболенский В.Н. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы // Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии. — М., 2005.

11. Попелянский Я.Ю. Полирадикулиты, полирадикулопатии, полиневриты, полиневропатии // Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей. — М.: Медпресс-информ, 2005. — С. 108–184.

12. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом мильгамма 100 // ЖНИП им. С. С. Корсакова. — 1999. — № 9. — С. 30–32.

13. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Российский медицинский журнал. — 1998. — № 6 (12). — С. 797–800.

14. Строков И.А., Пегасова О.М., Моргоеva Ф.Э. Клиника и лечение болевых форм диабетической полиневропатии // Российский медицинский журнал. — 2004. — № 2. — С. 23–27.

15. Booth A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end products: comparison with aminoguanidine // Biochem. Biophys. Res. Com. — 1996. — Vol. 220. — P. 113–119.

16. Haupt E., Ledermann H., Korpke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 43. — P. 71–77.

17. Selva la M. et al. Thiamine corrects delayed replication and decreased production of lactate and advanced glycation and products in bovine retinal and umbilical vein endothelial cells cultured under high-glucose conditions // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 1263–1268.

18. Nikolic A., Kacar A., Lavnic D. The effect of benfotiamine in the therapy of diabetic polyneuropathy // Srp. Arh. Celok. Lek. — 2009. — Vol. 137 (11–12). — P. 594–600.

19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329 (14). — P. 977–986.

20. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Strokov I. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32. — P. 1479–1484.



© В.И. Гузева, Е.А. Ефет, О.М. Николаева, 2012

ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОВЫШЕННЫМ ЛАКТАТОМ ПРИ МР-СПЕКТРОСКОПИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

В. И. Гузева, Е. А. Ефет, О. М. Николаева

Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектропсикии (leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation, LBSL) – наследственное заболевание нервной системы, относящееся к группе лейкоэнцефалопатий и характеризующееся медленно прогрессирующими мозжечковыми, пирамидными расстройствами, поражением задних столбов спинного мозга и высокоспецифичными изменениями при МРТ и магнитно-резонансной спектропсикии головного и спинного мозга. В статье представлен обзор литературы, посвященный истории описания данного заболевания, его генетическим основам, особенностям клинической картины, критериям диагностики. Представлено клиническое наблюдение заболевания у 5-летнего мальчика. Ввиду чрезвычайной редкости данной патологии его описание представляет особый интерес. Уникальность случая в несоответствии между грубыми изменениями, выявленными при магнитно-резонансной томографии головного мозга, и малосимптомным клиническим течением.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектропсикии, ген DARS2, аспартил-тРНК-синтетаза, клиника, диагностика.

Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL) – a hereditary disorder of the nervous system, one of the group of slowly progressive leukoencephalopathy characterized by cerebellar, pyramidal disorders, disorders involving the posterior columns of spinal cord and highly specific changes in MRI and magnetic resonance spectroscopy of the brain and spinal cord. The article reviews the literature on the history of the description of the disease, its genetic basis, clinical features and diagnostic criteria. The article presents a case of a 5-year old boy. Because of the extreme rarity of this disease it is a description of particular interest. The uniqueness of the case in the discrepancy between gross changes revealed by magnetic resonance imaging of the brain and asymptomatic course.

Key words: *leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation, gene DARS2, aspartyl-tRNA synthetase, symptoms, diagnosis.*

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектропсикии (Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation, LBSL) – наследственное заболевание нервной системы, относящееся к группе лейкоэнцефалопатий, характеризующееся медленно прогрессирующими мозжечковыми, пирамидными расстройствами, нарушениями, свидетельствующими о поражении задних столбов спинного мозга и высокоспецифичными изменениями при МРТ и магнитно-резонансной спектропсикии головного и спинного мозга [1, 18].

Заболевание обусловлено мутациями гена DARS2, который находится на участке 1q25.1,

то есть на длинном плече 1 хромосомы, первом субсегменте 5 сегмента 2 региона. Этот ген отвечает за образование в митохондриях фермента аспартил-тРНК-синтетазы, катализирующей присоединение аспарагиновой кислоты к специфической молекуле тРНК [10]. Существуют разнообразные мутации данного гена: нонсенс-мутации (точечная мутация в последовательности ДНК, которая приводит к появлению стоп-кодона), сплайсинговые (затрагивающие сайты сплайсинга), делеции [17]. Выделены наиболее частые мутации 228-20-21delTTinsC, c.492+2T>C и Cys152Phe [1, 10]. Таким образом, у большинства больных в клетках нарушается сплайсинг 3 экзона, что приводит к сдвигу рамки считываания и осо-

бой форме быстрой деградации дефектной мРНК (nonsense-mediated decay, NMD). В результате структура синтезируемого белка меняется и нарушается работа дыхательной цепи в митохондриях. У больных отмечается низкий уровень активности фермента аспартил-тРНК-сингтетазы, полное отсутствие данного фермента в клетках несовместимо с жизнью [20]. Нарушаются окислительно-восстановительные процессы в клетке, в результате чего происходит накопление лактата — продукта анаэробного окисления глюкозы.

Таким образом, LBSL относится к группе митохондриальных болезней, обусловленных мутациями ядерного генома. Для всех заболеваний этой группы характерно поражение в первую очередь органов и тканей с наиболее активным метаболизмом: скелетная мускулатура, сердечная мышца, печень, головной мозг. При исследовании активности ферментов у нескольких пациентов в культуре кожных фибробластов и лимфоцитах значимых нарушений не обнаружено, что свидетельствует о том, что дефект данного гена не приводит к нарушению синтеза белка во всех типах клеток. Также не найдено разницы в экспрессии гена в разных тканях, что могло бы объяснить преимущественное поражение нервной системы при этом заболевании [8, 10]. Пока остается загадкой причина специфического поражения нервной системы. Данный феномен в настоящее время активно изучается. В 2012 году проведено исследование с использованием репортерных генов в качестве маркеров, в результате которого выявлена разница в чувствительности к данной мутации: наибольший эффект на выключение З экзона выявлен в культуре нейрональных клеток. Коррекция мРНК с восстановлением ее структуры имела наименее выраженный эффект в клетках нервной системы по сравнению с другими клеточными группами. Это доказывает специфичное влияние данного гена на работу именно клеток нервной системы, не затрагивая при этом функции клеток других тканей. Важно отметить, что происходит поражение чувствительных и двигательных путей, то есть тел нейронов и их аксонов, а не миелиновой оболочки, олигодендроцитов

и астроцитов [17]. Данное заболевание наследуется аутосомно-рецессивно [10, 18]. Таким образом, вероятность наличия болезни среди сибсов probanda составляет 25%, 50% будут носителями, 25% здоровыми. Носительство не проявляется какой-либо неврологической симптоматикой [20]. У больных наблюдается две мутации в гене DARS2, находящиеся в гетерозиготном состоянии. Ранее считалось, что гомозиготность по данным мутациям несовместима с жизнью. Но в 2011 году опубликовано клиническое наблюдение случая гомозиготной мутации гена DARS2, отличающейся атипичной клинической картиной, наблюдалась индуцируемая физическими нагрузками атаксия и нехарактерная для данного заболевания арефлексия. Таким образом, заболевание оказалось не летальным, как считалось ранее, а протекало более доброкачественно [14].

Типичная клиническая картина, сочетающаяся со специфическими изменениями на МРТ и при МР-спектроскопии впервые описана в 2003 году у 8 пациентов, авторы высказали предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования данного заболевания [18]. В 2004 зарегистрировано снижение уровня N-ацетиласпартата и повышение уровня лактата в области поражения белого вещества у всех пациентов [7]. Заболевание проявлялось медленно прогрессирующей сенситивной атаксией, тремором с последующим возникновением спастичности. У одного 13-летнего пациента заболевание протекало асимптомно. В настоящее время появляются публикации о новых клинических случаях в разных странах [4, 7, 9, 10, 13, 15]. В 2007 году обнаружено снижение активности митохондриальной аспартил-тРНК-сингтетазы и выявлен ген, в котором происходит мутация при данном заболевании. Впервые отмечено, что активность данного фермента не меняется в культуре клеток фибробластов и лимфобластов [10].

В 2009 году в России описан 31 случай данного заболевания. Авторами предложено подразделить его на две формы в зависимости от возраста манифестиации основных клинических

проявлений — с ранним и поздним дебютом. Также было описано 4 новые мутации [8].

Активно ведется исследование генетической основы данного заболевания. В 2012 году в Китае впервые описана еще одна новая мутация G > A(p.Gly222Asp) [5. С. 665].

Начинается заболевание обычно в детском и подростковом возрасте. До появления первых симптомов двигательное и психоречевое развитие соответствует возрасту, прогрессирование относительно медленное, нет грубого интеллектуального дефицита, но двигательные расстройства постепенно нарастают и значительно инвалидизируют больных приблизительно ко второму-четвертому десятилетию жизни. Первыми симптомами обычно являются нарушение походки в результате изменения мышечного тонуса по спастическому типу, преимущественно в ногах. Сухожильные рефлексы при этом сохранены. В ряде случаев заболевание дебютирует с появления шаткости при ходьбе, эпилептических приступов и интеллектуальных нарушений, либо на фоне лихорадки или после перенесенной черепно-мозговой травмы с быстрой утратой ранее приобретенных навыков и частичным восстановлением утраченных функций. У большинства пациентов обнаруживают нарушение поверхностной и вибрационной чувствительности в дистальных отделах конечностей [1, 8, 10, 18]. Возможно развитие дизартрии [20]. Описан один случай атрофии зрительных нервов с прогрессирующим снижением остроты зрения у 23-летнего мужчины [11]. По мере прогрессирования заболевания происходит нарастание мышечного тонуса в руках, что приводит к развитию неловкости. На поздних стадиях болезни практически у всех пациентов выявляют когнитивный дефицит разной степени выраженности [8, 10, 15, 16]. Михайловой С.В и соавт. предложено в зависимости от сроков манифестации заболевания разделить на две клинические формы: с ранним (с конца первого года жизни до 3–4 лет) и поздним (от 4 лет и старше) дебютом. У больных LBSL с ранним дебютом первыми признаками чаще всего является регресс двигательных навыков с нарушениями мышечного тонуса по спастическому

типу, атактические и интеллектуальные расстройства присоединяются позднее. У больных с поздним началом (старше 4 лет) — мозжечковая и сенситивная атаксия, нарушение мышечного тонуса по спастическому типу преимущественно в ногах, полиневропатический, в редких случаях — психоорганический синдром. Выявлена зависимость скорости прогрессирования заболевания от срока начала болезни [8].

Заболевание прогрессирует медленно, но большинство больных на втором-третьем десятилетии жизни теряют способность самостоятельно передвигаться. Те же, у кого первые признаки заболевания появились на третьем десятилетии, долго сохраняют возможность полноценной жизни [20].

У большинства пациентов при исследовании сомато-сенсорных вызванных потенциалов путем стимуляции большеберцового и срединного нервов регистрируется снижение скорости проведения [16]. У больных с LBSL не выявляются изменения в ликворе [15, 16, 18]. МРТ головного мозга является основным методом, позволяющим заподозрить данное заболевание [19]. При LBSL происходит прогрессирующее поражение белого вещества как головного, так и спинного мозга. У большинства пациентов визуализируется диффузное поражение белого вещества, реже изменения имеют ограниченный характер и негомогенный («тигроидный») вид. При «мягких» формах болезни могут наблюдаться только отдельные локальные повреждения с различной степенью распространения и интенсивностью сигнала.

Описаны основные критерии диагностики: изменение МР-сигнала (в виде его снижения на Т1-взвешенных изображениях и повышение на Т2-взвешенных изображениях): 1) от белого вещества головного мозга, 2) от задних канатиков, где находятся проводники глубокой чувствительности, и заднего отдела бокового канатика, где проходит кортикоспинальный путь спинного мозга (достаточно визуализации данных изменений в шейном отделе спинного мозга), 3) от пирамид продолговатого мозга.

Дополнительные критерии диагностики: изменение МР-сигнала: 1) от области валика

мозолистого тела, 2) задней ножки внутренней капсулы, 3) области медиальной петли в стволе головного мозга, 4) верхних ножек мозжечка, 5) нижних ножек мозжечка, 6) ядер и путей тройничного нерва, 7) белого вещества мозжечка, преимущественно субкортикальных его областей.

Также к дополнительным критериям относится увеличение лактата в белом веществе головного мозга, выявляемое с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии [8].

Для постановки диагноза на основе МРТ необходимо соблюдение всех основных и по крайней мере одного вспомогательного критерия.

Повышение лактата при МР-спектроскопии выявляется у большинства, но не у всех пациентов [18]. Среднее значение лактата в норме — 0,2 ммоль/л, а у больных оно варьирует от 0,5 до 4,1 ммоль/л. При исследовании ликвора в большинстве случаев каких-либо отклонений не выявляется. Однако у нескольких пациентов выявлено незначительное повышение концентрации лактата. В нескольких наблюдениях зафиксировано его повышение в крови, составлявшее 2–3 ммоль/л при норме ниже 1,5 ммоль/л [18].

У пациентов, у которых при МРТ исследовании выявлены изменения, удовлетворяющие вышеперечисленным критериям, путем секвенирования необходимо провести анализ гена DARS2 [10].

Дифференциальная диагностика LBSL должна проводиться с различными заболеваниями нервной системы, протекающими с поражением белого вещества, лейкодистрофиями и воспалительными заболеваниями нервной системы. Для всех форм лейкодистрофий, так же как и для LBSL, характерны прогрессирующее течение, симметричность поражения, симптомы повреждения белого вещества центральной и периферической нервной систем. Большинство инфантильных форм лейкодистрофий или лейкоэнцефалопатий начинаются практически с рождения или в 1-м полугодии жизни, в то время как LBSL часто манифестирует с конца 1-го года жизни, пик манифестации приходится на 5–8 лет. В диф-

ференциально-диагностический круг должны быть включены инфантильные формы метахроматической лейкодистрофии, глобоидно-клеточная лейкодистрофия, болезнь Пелицеуса — Мерцбахера. Отличительными клиническими особенностями метахроматической и глобоидно-клеточной лейкодистрофий являются прогрессирующее снижение интеллекта вплоть до мутизма, развитие тяжелого эпилептического синдрома и быстрое наступление (в среднем через 1–2 года) терминальной стадии заболевания, для которой характерны дцеребрационная или декортикационная ригидность, бульбарный и псевдобульбарный синдромы, сухожильная гипо- и арефлексия. Инфантильная форма болезни Пелицеуса — Мерцбахера в отличие от LBSL манифестирует с рождения — наблюдаются ротаторный нистагм, трепор головы, хореоатетоз, задержка психомоторного развития, мышечная спастичность, мозжечковые расстройства, паркинсонизм [8].

Сочетание атаксии и изменений на МРТ белого вещества головного мозга, задних канатиков, области боковых кортикоспинальных путей может быть следствием В12-дефицитного состояния. Но при данном витаминодефицитном состоянии основные изменения происходят в спинном мозге.

Повышение лактата при МР-спектроскопии, в крови и ликворе в сочетании с атаксией и изменениями на МРТ характерно также для других разнообразных митохондриальных заболеваний. Но вовлечение канатиков спинного мозга и ствола характерно только для LBSL [19].

Лечение включает в себя разнообразные методы неспецифической терапии: занятия ЛФК, ФТЛ для предотвращения развития контрактур, нарушения осанки, занятия с логопедом. При возникновении судорог — противоэпилептическая терапия. Назначаются витамины и кофакторы, рекомендуемые для всех митохондриальных заболеваний.

Описан хороший эффект от применения ацетазоламида (Диакарба) у больного с гомозиготной мутацией гена DARS2 и атипичной клинической картиной заболевания [14].

Клиническое наблюдение

Артем С., 5 лет 11 мес., поступил с диагнозом «нейродегенеративное заболевание, лейкодистрофия».

Предъявлял жалобы на слабость в ногах, быструю утомляемость при ходьбе, повышенную возбудимость, плохой сон. Данные жалобы появились 2 года назад. За данный период состояние без ухудшения. Амбулаторно проведено МРТ головного мозга: МР-картина демиелинизирующего процесса головного мозга (лейкоэнцефалит?). Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1-й половины, ОРВИ. Роды 1-е срочные, самостоятельные, масса при рождении 3200 г, длина тела 52 см, крик сразу. Выписан из роддома в срок. Рост и развитие по возрасту. Дважды проведена ЭМГ: 1) аксональное поражение моторных волокон малоберцовых нервов $D > S$, 2) аксональное поражение в дистальных отделах. Тандемная масс-спектрометрия (ТМС) — без патологических изменений.

В неврологическом статусе: диффузная мышечная гипотония, признаков центрального или периферического пареза и чувствительных нарушений не выявлено, мозжечковые пробы выполняет удовлетворительно, патологических знаков нет.

В клиническом анализе крови патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови незначительное повышение уровня ЛДГ (ЛДГ = 532 МЕ/л, норма до 450 МЕ/л). Общий анализ мочи — без патологических изменений. Содержание кортизола, кортикотропина в крови — норма. Иммуноглобулины G и M к *Mycoplasma pneumoniae*, вирусу герпеса 1 типа, токсоплазме, вирусу Эпштейна — Барр в крови не найдены. Обнаружены IgG к цитомегаловирусу. Вирусологическое исследование (кровь): цитомегаловирус (ДНК), вирус простого герпеса ½ типа (ДНК), вирус Эпштейна — Барр (ДНК), вирус герпеса 6 типа (ДНК), клещевой энцефалит (РНК) — отрицательно.

Диагностика аутоиммунного синдрома (ИФА) — dsДНК (нативная) — IgG = 1,18 (норма 0–1,1) — незначительно повышен, ssДНК (денатурированная) — IgG = 1,55

(норма 0–1,1) — незначительно повышен, фосфолипиды клеточных мембран = 1,92 (норма 0–1,1) — незначительно повышен, основной белок миелина IgG = 2,03 (норма 0–1,1) — повышен, IgM = 2,73 (норма 0–1,1) — повышен. ЦИК в сыворотке крови 32 усл. ед. (норма до 54).

Вирусологическое исследование (ликвор): цитомегаловирус (ДНК), вирус простого герпеса ½ типа (ДНК), вирус Эпштейна — Барр (ДНК), вирус герпеса 6 типа (ДНК), энтеровирус (РНК) — отрицательно. Клинический и биохимический анализ ликвора без патологических изменений.

Основной белок миелина в ликворе = = 0,70 нг/мл (норма < 1,0 нг/мл). ЭКГ — ритм синусовый, редкий. ЭЭГ — вариант возрастной нормы.

МРТ головного мозга — выявленные МР-изменения более характерны для лейкодистрофии (рис. 1, 2, 3). В белом веществе полушарий головного мозга визуализируются обширные симметричные области гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2ВИ и FLAIR, гипointенсивного на Т1ВИ. Изменения выражены преимущественно в лобных и теменных долях. Кортикальные и субкортикальные отделы полушарий сохранены. В субкортикальных отделах правого полушария мозжечка выявлены аналогичные изменения МР-сигнала. Нельзя исключить зоны изменений в субкортикальных отделах левого полушария мозжечка. Отмечается изменение МР-сигнала в области задних отделов внутренней капсулы с обеих сторон.

Офтальмологическое обследование — диски зрительных нервов с четкими контурами, бледно-розовые, венулы расширены, полнокровные. Очаговых изменений не выявлено. Глубокие оптические среды прозрачные.

Электронейромиограмма — признаки снижения супрасегментарного влияния на шейно-стволовом уровне.

Проводился дифференциальный диагноз между острым диссеминированным лейкоэнцефалитом, лейкодистрофией метахроматической и лейкоэнцефалопатией с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом по МР-спектроскопии.

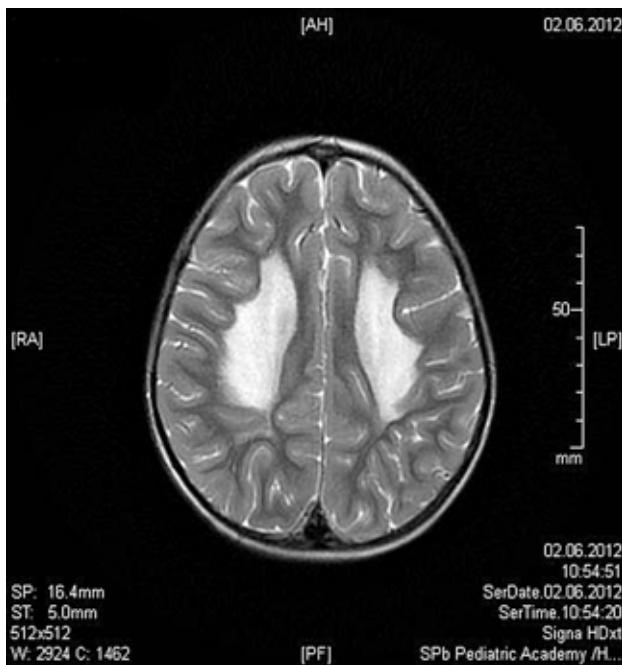


Рис. 1. Обширные симметричные области гиперинтенсивного сигнала. Кортикальные и субкортикальные отделы полушарий сохранены. Т2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости

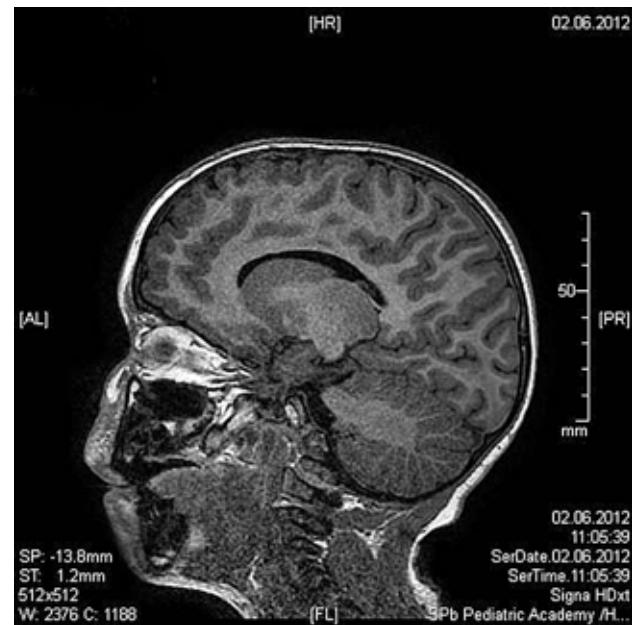


Рис. 2. Обширные симметричные области гиперинтенсивного сигнала. Т2-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости



Рис. 3. Область гиперинтенсивного сигнала в правой гемисфере мозжечка. Т2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости

Генетическое исследование: проведен частичный анализ гена DARS2. Путем прямого секвенирования проанализированы экзоны 3 и 5. Найдена мутация CX072638 c.228-20_21delTTinsC в гетерозиготном состоянии.

Заключение генетика: лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии. Рекомендовано лечение витаминами и ноотропными препаратами.

Для данного заболевания характерно наличие двух мутаций гена DARS2 в гетерозиготном состоянии. Но обнаружение одной из них полностью подтверждает диагноз, и поиск другой мутации в данном случае не является целесообразным. Ввиду чрезвычайной редкости данной патологии ее описание представляет особый интерес. Уникальность случая в несоответствии между грубыми изменениями, выявленными при магнитно-резонансной томографии головного мозга и малосимптомным клиническим течением. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным

поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом по МР-спектроскопии впервые описана менее десяти лет назад и остается еще много неизученных аспектов патогенеза и лечения этого заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. — М.: Издательство «Лимиттерра», 2011. — С. 324–331.
2. Bonnefond L. et al. Towards the full set of human mitochondrial aminoacyl tRNA synthetases: characterization of AspRS and TyrRS // Biochemistry. — 2005. — Vol. 44. — P. 4805–4816.
3. Paepe de B. et al. Diagnostic value of immunostaining in cultured skin fibroblasts from patients with oxidative phosphorylation defects // Pediat. Res. — 2006. — Vol. 59. — P. 2–6.
4. Huang Q.H., Xiao J.X., Wang J.M., Jiang Y.W., Wu Y. Clinical and genetic analysis of a family with leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2012. — Vol. 50(1). — P. 50–55. Chinese.
5. Linnankivi T., Lundbom N., Autti T. et al. Five new cases of a recently described leukoencephalopathy with high brain lactate // Neurology. — 2004. — Vol. 63. — P. 688–692.
6. Locatelli E.R., Laureno R., Ballard P., Mark A.S. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy // Can. J. Neurol. Sci. — 1999. — Vol. 26. — P. 60–63.
7. Mierzecka H., Knaap van der M.S., Schepers G.C., Bekiesinska-Figatowska M., Szczepanik E., Jurkiewicz E. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation in the first Polish patient // Brain Dev. — 2011. — Vol. 33(9). — P. 713–717. doi: 10.1016/j.braindev.2010.12.005. Epub 2011
8. Mikhailova S.V., Zakharova E.Iu., Banin A.V., Demushkina A.A., Petrukhin A.S. Clinical and molecular genetic diagnosis of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation in children // Zh. Nevrol. Psichiatr. im. S.S. Korsakova. — 2009. — Vol. 109(9). — P. 16–22. Review. Russian.
9. Petzold G.C., Bohner G., Klingebiel R. et al. Adult onset leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and normal lactate // J. Neurol. Neuropathol. Psychiatr. — 2006. — Vol. 77. — P. 889–891.
10. Schepers G.C., Klok van der T., Andel van R.J. et al. Mitochondrial aspartyl tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation // Nature Genet. — 2007. — Vol. 39. — P. 534–539.
11. Sen A., Wattamwar P.R., Thomas B., Nair M. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: a rare white matter disease with characteristic magnetic resonance imaging findings // Neurol. India. — 2010. — Vol. 58(6). — P. 958–960. No abstract available.
12. Seneca S. et al. A mitochondrial tRNA aspartate mutation causing isolated mitochondrial myopathy // Am. J. Med. Genet. A. — 2005. — Vol. 137. — P. 170–175.
13. Serkov S.V., Pronin I.N., Bykova O.V. et al. Five patients with a recently described novel leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate // Neuropediatrics. — 2004. — Vol. 35. — P. 1–5.
14. Synofzik M., Schicks J., Lindig T., Biskup S., Schmidt T., Hansel J., Lehmann-Horn F., Schöls L. Acetazolamide-responsive exercise-induced episodic ataxia associated with a novel homozygous DARS2 mutation // J. Med. Genet. — 2011. — Vol. 48(10). — P. 713–715. Epub 2011 Jul 11.
15. Távora D.G., Nakayama M., Gama R.L. et al. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high brain lactate: report of three Brazilian patients // Arq. Neuropsiquiat. — 2007. — Vol. 65. — P. 506–511.
16. Uluc K., Baskan O., Yildirim K.A. et al. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and high lactate: A genetically proven case with distinct MRI findings // J. Neurol. Sci. — 2008. — Vol. 273. — P. 118–122.
17. Berge van L., Dooves S., Berkel van C.G., Polder E., Knaap van der M.S., Schepers G.C. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation is associated with cell-type-dependent splicing of mtAspRS mRNA // Biochem. J. — 2012. — Vol. 441(3). — P. 955–962.
18. Knaap van der M.S., Voorn van der P., Barkhof F. et al. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate // Ann. Neurol. — 2003. — Vol. 53. — P. 252–258.
19. Knaap van der M.S., Valk J. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders. — Berlin: Springer Verlag, 2005. — 1084 p.
20. Knaap van der M.S., Schepers G.C. Leukoencephalopathy with Brain Stem and Spinal Cord Involvement and Lactate Elevation // Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., Adam M.P., editors. GeneReviews™ [Internet]. — Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2010.

© Коллектив авторов, 2012

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

В. Г. Помников, Т. К. Муртазина, Ш. А. Шихахметова, К. Э. Лебедев

Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей и экспертов, Санкт-Петербург, Россия
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Проведен анализ медико-социальных аспектов жизни детей, больных эпилепсией, в Тюменской области за 2006–2010 гг. Использованы клинические и данные дополнительных методов обследования, а также результаты первичного и повторного медико-социального освидетельствования детей. Рассмотрены структура первичной и повторной инвалидности детей вследствие эпилепсии по полу и возрасту, месту жительства. Выявлена потребность детей-инвалидов вследствие эпилепсии в реабилитационных мероприятиях в динамике за 2005–2008 гг. Показан процент потребности детей-инвалидов в медицинской, профессиональной, психолого-педагогической и социальной реабилитации. Выявлены проблемы, решение которых приведет к изменению ситуации в положительную сторону.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, инвалидность, реабилитация, медико-социальная экспертиза.

The analysis of the medico-social aspects of followed their sick children in the Tyumen region for 2006–2010. Clinical and additional examination methods results were used as well as the results of primary and repeated medical and social examination of children. Considered primary and secondary structure of disability due to epilepsy children by sex and age, type of terrain. Identified the need of disabled children due to epilepsy in rehabilitative activities for 2005–2008. Shown the percentage of children with disabilities in need of medical, professional, psychological, educational and social rehabilitation. Identified problems to be resolved that will change the situation in a positive way.

Key words: epilepsy, children, disability, rehabilitation, medical and social assessment.

Введение

По современным данным, распространенность эпилепсии в популяции составляет 5–10 случаев на 1000 населения. Заболеваемость в 1,5 раза выше у мужчин, чем у женщин, и зависит от возраста (до 10 лет впервые проявляется у 30 % больных, а старше 40 лет – лишь у 6 %) [1, 3]. Медико-социальное значение эпилепсии определяется распространностью, молодым возрастом, потенциально тяжелыми последствиями, осложнениями и недостаточной эффективностью лечения в 20–25 % случаев, существенным ограничением жизнедеятельности и социальной дезадаптацией многих больных, в том числе и в детском возрасте. Около 50 % из них со временем становятся инвалидами, причем более 50 % признаются нетрудоспособными. В 75 % случаев это лица в возрасте до 30 лет [2, 4].

Характеристика собственного материала и методика исследования

Проанализированы различные медико-социальные аспекты жизни больных детей с эпилепсией в Тюменской области за 2006–2010 гг. В исследование включены дети, проходившие освидетельствование в бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) с использованием данных дополнительных методов исследования. Проводился осмотр неврологом и реабилитологом каждого больного ребенка с эпилепсией, а также анализ ежегодных областных отчетов по МСЭ.

Результаты и их обсуждение

За период 2006–2010 гг. количество детей, первично признанных инвалидами, снизилось в два раза. Уровень первичной детской инвалидности в 2008 г. снизился по сравнению с 2006 в два раза: с 0,4 до 0,2 на 10 тыс. детского населения и в течение 2008–2010 гг. оставался стабилен (рис. 1).

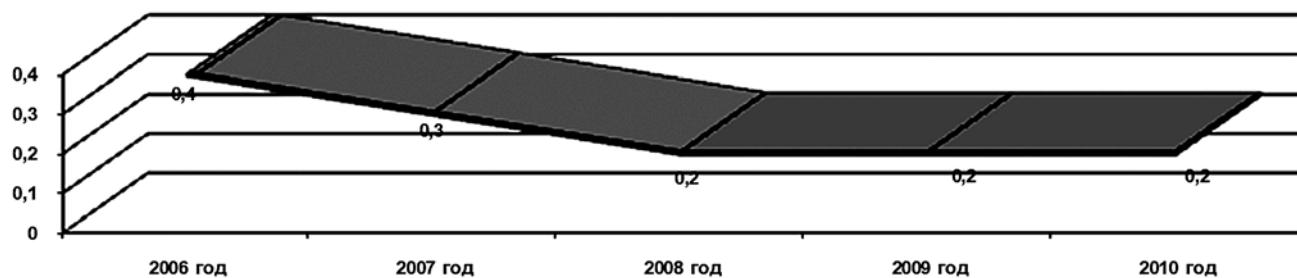


Рис. 1. Уровень первичной инвалидности детского населения с эпилепсией в Тюменской области, 2006–2010 гг. (на 10 тыс. населения)

Таблица 1

Год	Пол				Всего	
	мальчики		девочки			
	абс.	%	абс.	%		
2006	5	45,5	6	54,5	11	
2007	4	44,4	5	55,6	9	
2008	2	33,3	4	66,7	6	
2009	5	100,0	0	0	5	
2010	4	66,7	2	33,3	6	
Итого	20	100,0	17	100,0	37	

В структуре детской первичной инвалидности по полу в период 2006–2008 гг. преобладали девочки. Впервые в 2009 г. категория «ребенок-инвалид» в Тюменской области устанавливалась только мальчикам. В 2010 г. также преобладали мальчики, что составляло 66,7% (табл. 1).

При первичном освидетельствовании в 2006 г. инвалидность чаще всего устанавливалась в возрасте от 8 до 14 лет; в период с 2007 по 2010 г. лидирует самая младшая возрастная группа – от 0 до 3 лет (табл. 2). В течение последних нескольких лет специалисты здравоохранения области выявляют и направляют детей на МСЭ в раннем возрасте. Детям-инвалидам своевременно оказывается необходимая социальная помощь и комплексная реабилитация.

Анализ инвалидности по месту проживания показал, что при первичном освидетельствовании в течение 2006–2007 гг. преобладали дети, проживающие в сельской местности (табл. 3), а в 2009 и 2010 гг. уровень первичной детской инвалидности вследствие эпилепсии был выше среди детей, проживающих в городах области.

Уровень повторной детской инвалидности при эпилепсии имеет четкую тенденцию снижения: с 1,48 на 10 тыс. детского населения в 2006 до 0,71 на 10 тыс. детского населения в 2010 г. (рис. 2).

По итогам повторных освидетельствований в период 2006–2009 гг. в структуре инвалидности по полу преобладали девочки, на их долю приходилось от 56 до 61 %. В 2010 г. впервые категория «ребенок-инвалид» в Тюменской

Таблица 2

Структура первичной инвалидности граждан до 18 лет с эпилепсией по возрасту, 2006–2010 гг.

Год	Возраст								Всего	
	0–3 года		4–7 лет		8–14 лет		15–17 лет			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
2006	2	18,2	1	9,1	5	45,5	3	27,2	11	
2007	5	55,6	2	22,2	2	22,2	0	0	9	
2008	4	66,6	1	16,7	0	0	1	16,7	6	
2009	4	80,0	0	0	1	20,0	0	0	5	
2010	4	66,7	0	0	1	16,7	1	16,7	6	
Итого	19	–	4	–	9	–	5	–	37	

Таблица 3

Структура первичной инвалидности граждан до 18 лет с эпилепсией по месту проживания

Год	Город			Село			Всего
	абс.	%	на 10 тыс.	абс.	%	на 10 тыс.	
2006	2	18,2	0,13	9	81,8	0,76	11
2007	5	55,6	0,32	4	44,4	0,35	9
2008	2	33,3	0,13	4	66,7	0,36	6
2009	4	80,0	0,26	1	20,0	0,09	5
2010	4	66,7	0,25	2	33,3	0,18	6
Итого	17	–	–	20	–	–	37

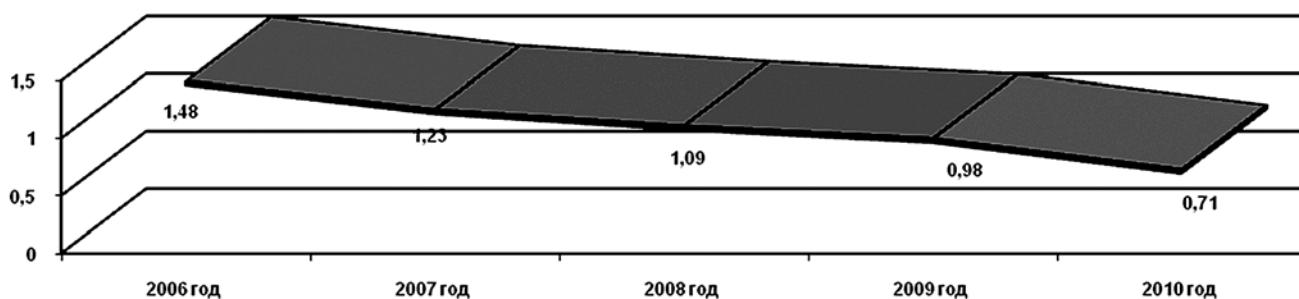


Рис. 2. Уровень повторной инвалидности детского населения с эпилепсией в Тюменской области, 2006–2010 гг. (на 10 тыс. населения)

Таблица 4

Структура повторной инвалидности граждан до 18 лет с эпилепсией по полу в 2006–2010 гг.				
Год	Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%
2006	18	43,9	23	56,1
2007	12	36,4	21	63,6
2008	12	41,4	17	58,6
2009	10	38,5	16	61,5
2010	10	52,6	9	47,4

Таблица 5

Структура повторной инвалидности граждан до 18 лет с эпилепсией по возрасту в 2006–2010 гг.								
Год	0–3 года		4–7 лет		8–14 лет		15–17 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2006	3	7,3	7	17,1	14	43,1	17	41,5
2007	2	6,1	5	15,2	14	42,4	12	36,4
2008	2	6,9	5	17,2	11	37,9	11	37,9
2009	3	11,5	4	15,4	14	53,8	5	19,2
2010	1	5,3	8	42,1	5	26,3	5	26,3

области чаще устанавливалась мальчикам, их доля составляла 52,6% (табл. 4).

При повторных освидетельствованиях в структуре инвалидности по возрасту в 2006–2007 и в 2009 гг. чаще всего инвалидность при эпилепсии устанавливалась от 8 до 14 лет; в 2008 г. лидировали две возрастные группы: от 8 до 14 и от 15 до 17 лет. В 2010 г. инвалидность повторно чаще устанавливалась в возрасте от 4 до 7 лет (табл. 5).

Анализ инвалидности по месту проживания показал, что при повторном освидетельствовании в течение 2006 и 2008–2010 гг. преобладали дети, проживающие в городах области, и только в 2007 г. категория «ребенок-инвалид» чаще устанавливалась детям, проживающим в сельской местности. При

этом в 2006–2007 гг. уровень повторной детской инвалидности был выше среди сельских жителей, а в 2009 и 2010 гг. его колебания составили от 0,73 до 1,61 на 10 тыс. соответствующего детского населения (табл. 6).

Также рассмотрена потребность детей-инвалидов с эпилепсией в реабилитационных мероприятиях в динамике за 2005–2008 гг. Согласно Федеральному закону «О социальной защите инвалидов РФ» [5] одной из функций федеральных учреждений МСЭ является разработка и коррекция индивидуальных программ реабилитации инвалидов (ИПР) с определением видов, форм, сроков и объемов мероприятий по медицинской, социальной, психолого-педагогической и профессиональной реабилитации.

Таблица 6

Структура повторной инвалидности граждан до 18 лет с эпилепсией по типу проживания в 2006–2010 гг.						
Год	Город			Село		
	абс.	%	на 10 тыс.	абс.	%	на 10 тыс.
2006	22	53,7	1,38	19	46,3	1,61
2007	16	48,5	1,03	17	51,5	1,49
2008	19	65,5	1,23	10	34,5	0,90
2009	15	57,7	0,97	11	42,3	1,00
2010	11	57,9	0,70	8	42,1	0,73

Формирование ИПР в Тюменской области проводится врачами-неврологами бюро МСЭ и специалистами реабилитационной группы после проведения реабилитационно-экспертной диагностики, целью которой является определение реабилитационного потенциала, прогноза, потребности в различных видах реабилитационных мероприятий.

При анализе результатов разработки ИПР детям-инвалидам с эпилепсией установлено, что процент разработки программ с 20% в 2005 г. вырос до 100% в 2007–2008 гг. По результатам экспертно-реабилитационной диагностики потребность инвалидов в мерах медицинской реабилитации по итогам освидетельствований 2005–2008 гг. составила 100%. Наиболее высокой является потребность в восстановительной реабилитации – 100%. Причем в медикаментозном лечении нуждается 100% инвалидов, в лечебной физкультуре потребность выявлена у 16,7–52,5% детей-инвалидов.

В профессиональной реабилитации нуждается от 65 до 83% детей-инвалидов возрастной группы от 15 до 18 лет. Из них в трудоустройстве нуждается от 16,6 до 50% детей-инвалидов. У данной категории детей в течение 2005 и 2007 гг. чаще устанавливалась возможность работать в обычных условиях производства: 66,7 и 80% соответственно. В 2006 г. в половине случаев определялась такая возможность.

По итогам разработки ИПР 2008 г. только у 20% детей-инвалидов с эпилепсией установлена возможность работать в обычных условиях производства, а в 80% случаев выявлена потребность детей-инвалидов в организации специально созданных условий труда, что свидетельствует о тяжести течения эпилепсии, а также сопутствующей патологии.

При анализе ИПР 2008 г. в профессиональной ориентации нуждалось 66,7% детей-инвалидов (в возрастной группе 15–17 лет). Потребность в профессиональном обучении определена у 41,7% инвалидов данной возрастной группы, из них в 60% случаев рекомендовано обучение в учреждениях среднего и начального профессионального образования и по 20% в системе органов социальной защиты населения и в условиях производства.

По результатам анализа потребности детей-инвалидов в психолого-педагогической реабилитации установлено, что 11–13% детей-инвалидов нуждается в получении дошкольного воспитания, из них в учреждениях для воспитанников с отклонениями в развитии от 60 до 100% детей. От 62 до 83% детей-инвалидов нуждается в получении общего образования, из них в образовательных учреждениях для воспитанников с отклонениями в развитии от 48 до 60%.

В мерах социальной реабилитации нуждается 100% детей-инвалидов. По итогам

Таблица 7

Потребность детей-инвалидов вследствие эпилепсии в реабилитационных мероприятиях в 2005–2008 гг.				
Результаты	2005	2006	2007	2008
Признано детьми-инвалидами	66	52	42	35
Разработано ИПР	59	49	42	35
Программа медицинской реабилитации	59	49	42	35
Программа профессиональной реабилитации	18	13	10	9
Программа психолого-педагогической реабилитации	45	39	30	31
Программа социальной реабилитации	58	49	44	36

Таблица 8

Показатели реабилитации детей-инвалидов с болезнями нервной системы и эпилепсией в 2004–2008 гг.					
Диагноз	2004	2005	2006	2007	2008
Болезни нервной системы	4,6	2,9	3,8	2,7	2,4
Эпилепсия	14,3	1,8	6,7	5,7	0

2008 г. до 44% детей нуждаются в реабилитации средствами физической культуры и спорта; от 60 до 80% этих детей нуждается в адаптивном обучении для осуществления бытовой и общественной деятельности; до 67% нуждается в социокультурной реабилитации (табл. 7).

Таким образом, в течение 2005–2008 гг. в главном бюро МСЭ по Тюменской области количество ИПР, разработанных детям-инвалидам, выросло с 89 до 100%, и их качество повысилось.

Показатель реабилитации детей-инвалидов с заболеваниями нервной системы по итогам освидетельствований 2008 г. является самым низким за последние пять лет — 2,4%, наибольшим он был в 2004 г. — 4,6%. Показатель реабилитации при эпилепсии аналогичен показателям реабилитации при заболеваниях нервной системы и был наибольшим в 2004 г. — 14,3%, затем резко снизился

до 1,8% в 2005 г. и после повышения в течение 2006–2007 гг. до 6,7–5,7% в 2008 г. стал равен нулю (табл. 8).

Заключение

Таким образом, при изучении состояния детской инвалидности вследствие эпилепсии в Тюменской области выявлены следующие особенности.

В структуре первичной детской инвалидности эпилепсия стабильно занимает второе место с долей от 5 до 13%.

Уровень первичной детской инвалидности в 2009–2010 гг. выше среди детей, проживающих в городах области.

Уровень повторной детской инвалидности выше среди сельских жителей.

В структуре первичной инвалидности по полу с 2006 по 2008 г. преобладали девочки,

а с 2009 г. преобладают мальчики, при повторной инвалидности преобладание мальчиков отмечается только в 2010 г.

В структуре первичной инвалидности по возрасту в последние годы лидирует младшая возрастная группа — от 0 до 3 лет, при повторной инвалидности в разные годы лидируют разные возрастные группы.

Стопроцентная разработка программ реабилитации детям-инвалидам с заболеваниями нервной системы, в том числе с эпилепсией, выявление специалистами МСЭ потребностей этих детей в реабилитационных мероприятиях, в том числе по сопутствующей патологии, при наличии ограничений жизнедеятельности, практически не влияют на показатели полной реабилитации. В результате проведения повторных освидетельствований выявлены проблемы, решение которых приведет к изменению ситуации в положительную сторону. Необходимо в законодательном порядке установить ответственность законных

представителей ребенка за отказ от его реабилитации, так как это ведет к причинению вреда его здоровью, а также разработать стандарт оказания реабилитационной помощи данной категории детей-инвалидов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Громов С.А., Липатова Л.В., Незнанов Н.Г. *Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение.* — СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. — 392 с.
2. Киселев В.Н. *Эпилепсия // Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы: Руководство для врачей / под ред. А.Ю. Макарова.* — СПб.: «Медлайн-Медиа», 2006. — С. 383–389.
3. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. *Эпилепсия, качество жизни, лечение.* — СПб: ИИЦ ВМА, 2005. — 294 с.
4. *Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации / под ред. М.В. Коробова, В.Г. Помникова.* — СПб: «Гиппократ», 2010. — 1026 с.
5. *Федеральный закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24 ноября 1995 г. № 181.*



© Коллектив авторов, 2012

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА СПИРАЛЬНОЙ КИНЕЗИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ДЦП

**Е. В. Аронскинд, Е. А. Зюзгина, О. П. Ковтун, О. А. Львова, В. Н. Шершинев,
Е. А. Дугина, Е. С. Зотова, А. С. Попова, Е. Н. Тихомирова, П. Ш. Никифорова**

Реабилитационный центр ООО «Здоровое детство», Екатеринбург, Россия

Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург, Россия

Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Детская клиническая больница восстановительного лечения НПЦ БОНУМ, Екатеринбург, Россия

В статье показаны результаты реабилитационного лечения 86 детей со спастическими формами детского церебрального паралича традиционными методами комплексной реабилитации (группа 1) и с применением кинезиотерапии в виде нейро-ортопедического костюма «ЕВА» (группа 2). Отмечена положительная динамика при оценке моторного коэффициента, баллов по шкале Эшурта и по Денверскому скрининг-тесту до и после проводимого лечения у участников обеих групп; с более выраженным эффектом у детей 2-й группы ($p < 0,005$). Наиболее значимо изменились показатели мышечного тонуса, появления и закрепления моторных навыков, речи.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, кинезиотерапия, реабилитация, нейро-ортопедический костюм.

The results of different kind of rehabilitation methods for children with cerebral palsy are presented. Authors examined 86 patients with the help of traditional approach (group 1) and kinesiotherapy (group 2). A trend in improved muscle tone, the appearance and consolidation of motor and language skills has been got. Using methods kinesiotherapy (air-neuro-orthopedic costumes) showed the better results up to Ashuort scale and Denver's test. The most significant changes were received in tonus and speaking estimation.

Key words: children cerebral palsy, the methods of rehabilitation

По данным ВОЗ, 10% всего населения Земли составляют люди с ограниченными возможностями здоровья, из них более 100 млн – это дети в возрасте до 16 лет [4]. Существенный вклад в формирование детской инвалидности вносят детские церебральные параличи (ДЦП). Эта группа двигательных нарушений обусловлена острым и/или хроническим повреждением структур центральной нервной системы в перинатальном периоде развития с последующим нарушением развития и становления у ребенка двигательной сферы [8, 10].

По сведениям территориального органа федеральной службы государственной статистики по Свердловской области количество состоящих на учете детей-инвалидов в возрасте 0–17 лет по болезням нервной системы составляет 3022–3097 человек в год. Среди

них 65–67% занимают церебральные параличи и другие паралитические синдромы. В связи с введением новых критериев живорожденности (с учетом экстремально низкой массой тела) ожидается увеличение уровня инвалидности по детскому церебральному параличу и другим заболеваниям центральной нервной системы [7].

Одним из важных подходов к коррекции двигательных расстройств при ДЦП является физическая реабилитация, которая начинается с первых месяцев жизни ребенка, сразу после постановки диагноза, и продолжается на протяжении всей жизни [2, 4]. К методам физической реабилитации относят спиральную кинезиотерапию в нейро-ортопедическом костюме «ЕВА». В основе этой медицинской технологии лежат нейрофизиологические механизмы

проприоцептивного нервно-мышечного проторения. Когда пациент находится в костюме, в паретических мышцах происходят повышающие реакции в ответ на их активное сокращение в специфических спиральных моделях движения, исполняемых в проксимально-дистальном направлении в определенной последовательности и в зависимости от степени нарушенного двигательного контроля [3]. Нейро-ортопедический костюм «ЕВА» увеличивает эффективность кинезиотерапии на 20–30 %, способствует снижению мышечного тонуса (при спастических парезах). Это облегчает взаимодействие пациента и кинезиотерапевта, увеличивает объем движений в паретичных конечностях и дает дозированную нагрузку при выполнении упражнений.

Цель исследования – оценить эффективность лечения детей с детским церебральным параличом методом спиральной кинезиотерапии в нейро-ортопедическом костюме «ЕВА» в сравнении с традиционными методами реабилитации.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением состояло 86 пациентов с синдромом детского церебрального паралича средней и тяжелой степени в возрасте с 1 года до 17 лет. Проведена оценка состояния, статистическая обработка и сравнительный анализ анамнестических сведений, данных неврологического осмотра, а также результатов инструментального обследования.

Критериями исключения являлись: органическое поражение головного мозга другой этиологии (инфаркт, черепно-мозговая травма, последствия перенесенной нейроинфекции, врожденные пороки развития головного мозга и пр.), дети в возрасте до одного года.

Для объективизации результатов проводимого лечения использовали клинико-анамнестический метод, модифицированную шкалу Эшвортса (Modified Ashworth scale) для оценки спастичности, оценку нервно-психического развития проводили по Денверскому скрининг-тесту, оценку моторного развития оценивали с помощью моторного коэффициента (MQ).

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от полученного лечения: группа 1 (n=44) получала традиционные методы реабилитации (массаж, лечебная физкультура, физиотерапия, иглорефлексотерапия, гидротерапия) на базе специализированного отделения восстановительного лечения №4 НПЦ «Бонум»; группа 2 (n=42) – больные, проходившие лечение методом спиральной кинезиотерапии в нейро-ортопедическом костюме «ЕВА» в реабилитационном центре «Здоровое детство».

В ходе оценки исследования в каждой группе было выделено по 2 подгруппы: участники в подгруппе 1а (n=38) имели ДЦП средней степени тяжести и 1б (n=6) – тяжелой степени. По этому же принципу в подгруппу 2а (n=26) вошли пациенты с ДЦП средней степени тяжести и 2б (n=16) – тяжелой степени, получавшие лечение методом спиральной кинезиотерапии в нейро-ортопедических костюмах «ЕВА».

Все полученные данные были статистически обработаны с использованием критерия z и степени его достоверности.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст детей в группе 1 составил 4,2 лет (1,3–17 лет), в группе 2 – 3,7 лет (1,2–14 лет), что является сопоставимыми показателями. При распределении больных по полу выявлено некоторое преобладание мальчиков в обеих группах: в 1 группе – 54,5 % (n=24), во 2 группе – 61,9 (n=26). Отягощенный акушерский анамнез зафиксирован у 100 и 95,2 % матерей детей 1 и 2 группы соответственно.

При сравнении моторного коэффициента (MQ) до и после проводимого лечения у участников обеих групп отмечалась положительная динамика, с более выраженным эффектом у детей 2 группы ($p < 0,05$). Наиболее значительно изменились показатели мышечного тонуса, появления и закрепления моторных навыков, речи (табл. 1).

При оценке нервно-психического развития по Денверскому скрининг-тесту отмечалось

Таблица 1

Динамика моторного коэффициента (MQ) и Денверского скрининг-теста нервно-психического развития у детей с ДЦП обеих групп						
Шкала	1 группа (n=44)	1а группа (n=38)	1б группа (n=6)	2 группа (n=42)	2а группа (n=26)	2б группа (n=16)
MQ до лечения	0,39	0,41	0,29	0,31	0,37	0,21
MQ после лечения	0,41	0,42	0,32	0,33	0,39	0,24
Разница MQ	0,01	0,01	0,03	0,03*	0,02	0,03
Денверский скрининг-тест нервно-психического развития						
Симптоматика	1 группа (n=44)	1а группа (n=38)	1б группа (n=6)	2 группа (n=42)	2а группа (n=26)	2б группа (n=16)
Грубые моторные навыки до лечения	31,4	35,7	4	8,8	10,5	5,9
Грубые моторные навыки после лечения	31,9	36,3	4,7	14,6	13,7	8,1
Разница	0,5	0,6	0,7	5,8*	3,2*	2,2*

* $p < 0,05$ при сравнении показателей двух групп

улучшение в обеих группах, более выраженное у детей раннего возраста (до 3 лет), что подтверждает целесообразность и эффективность раннего начала реабилитации (табл. 1). В 1 группе положительная динамика отмечалась у половины больных (54,5%, n=24), из них 83,3% (n=20) в подгруппе 1а и 16,7% (n=4) пациентов в подгруппе 1б. В группе 2 улучшение зарегистрировано у 66,7% (n=24) малышей, из них у 61,54% (n=16) и у 62,5% (n=10) детей в 2а и 2б подгруппах соответственно ($p < 0,05$). Наиболее значимое изменение показателей отмечалось у детей второй группы в формировании грубых моторных навыков.

Нами зарегистрировано снижение выраженности спастичности по шкале Эшвурта как в целом, так и при сравнении больных исследуемых групп (табл. 2).

Таким образом, намечается тенденция к снижению выраженности феноменологии спастичности, появлению и закреплению моторных навыков при использовании метода спиральной

кинезиотерапии в нейро-ортопедическом костюме «ЕВА». Критерий достоверности при сравнении показателей двух выбранных групп не достигнуто, что, возможно, связано с недостаточным объемом выборки пациентов. Полученная в пилотном исследовании динамика оцениваемых параметров, патогенетическая обоснованность и системность предлагаемых лечебных мероприятий является базой для продолжения изучения эффективности предложенного метода двигательной реабилитации.

Заключение

Лечение пациентов с ДЦП должно носить ранний, систематический и постоянный характер [5, 7, 9]. Для выстраивания системы помощи таким детям, привлечения инновационных технологий, улучшения качества жизни и социальной адаптации больных должна работать мультидисциплинарная бригада [3, 6]. Среди многообразия современных

Таблица 2

Оценка эффективности методов лечения детей с ДЦП по шкале Эшвурта (Modified Ashworth scale) в динамике лечения													
Баллы	1 группа (n=44)		1а группа (n=38)		1б группа (n=6)		2 группа (n=42)		2а группа (n=26)		2б группа (n=16)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
До лечения													
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	4,54	2	5,26	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	4	9,09	4	10,53	0	0	2	4,76	2	7,69	0	0	0
2	6	13,65	4	10,53	2	33,33	4	9,52	2	7,69	2	12,5	
3	12	27,27	10	26,31	2	33,33	14	33,33	6	23,08	8	50	
4	20	45,45	18	47,37	2	33,33	22	52,38	16	61,54	6	37,5	
После лечения													
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	4	9,09	4	10,53	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	2	4,54	2	5,26	0	0	4	9,52	4	15,38	0	0	0
2	6	13,65	4	10,53	2	33,33	8	19,05	2	7,69	6	37,51	
3	14	31,82	12	31,58	2	33,33	12	28,57	6	23,08	6	37,51	
4	18	40,91	16	42,12	2	33,33	18	42,86	14	53,85	4	25,12	

* $p < 0,05$ при сравнении показателей двух групп

средств восстановительного лечения, абли-
тиации и реабилитации детей с непрогресси-
рующими двигательными расстройствами все
больше внимания уделяют высокотехноло-
гичным методикам, основанным на изучении
патогенеза заболевания и на синхронном кор-
рекционном воздействии на все этапы нер-
вного обеспечения двигательного акта [1, 7].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Бадалян Л. О., Журба Л. Т. Детские церебральные параличи. — Киев: «Здоровье», 2003. — 328 с.
- Исанова В. А. Медико-социальная реабилитация в условиях многоаспектных реабилитационных учреждений. — Казань: «Бриг», 2006. — 284 с.
- Исанова В. А. Нейрореабилитация. — Казань: «ОСТА», 2011. — 304 с.
- Козявкин В. И., Сак Н. Н., Качмар О. А., Бабадаглы М. А. Основы реабилитации двигательных нарушений по методу Козявкина. — Львов: «Украинские технологии», 2007. — 192 с.
- Лечение заболеваний нервной системы у детей: Клиническое руководство для врачей, под редакцией В. П. Зыкова. — М.: «Триада-Х», 2009. — 416 с.
- Неврология: справочник практического врача. Клиническое руководство для врачей, под редакцией О. С. Левина, Д. Р. Штульмана. — М.: «МЕДпресс-информ», 2011. — 1024 с.
- Прусаков В. Ф., Белоусова М. В., Уткузова М. А. Нейрореабилитация детей раннего возраста. — Казань: Печатный двор, 2009. — 280 с.

8. Семенов И.В. Вопросы этиопатогенеза детского церебрального паралича. Реферативный обзор состояния проблемы. Электронный ресурс, режим доступа: URL: <http://medwuz.ru/books/index9de1-2.php> (дата обращения 28.10.2012).

9. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. — М.: «Антидор», 1999. — 384 с.

10. Симонова Т.Н., Арутюнян Э.Э., Вайнер А.Е., Левашина С.В. Анализ ортопедического статуса детей с детским церебральным параличом // Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Реабилитация в детской травматологии и ортопедии» (21-22 сентября 2011 г.). — Екатеринбург, 2011. — С. 237–238.



© Г.П. Правдухина, А.П. Скоромец, 2012

ДИНАМИКА ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ И УРОВНЯ АУТОАНТИЛЕЙ К РЕЦЕПТОРАМ ГЛУТАМАТА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Г. П. Правдухина, А. П. Скоромец

Городская детская клиническая больница № 2, Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия

Северо-Западный государственный медицинский университет им. М. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Полученные в ходе проспективного рандомизированного исследования (n = 60) данные свидетельствуют о возможности использования показателя изменения титра аутоантител к рецепторам глутамата (до и после лечения) в неонатальном периоде в качестве предиктора для прогнозирования степени восстановления психомоторного развития конкретных пациентов в отдаленном периоде.

Ключевые слова: *перинатальная гипоксия-ишемия, аутоантитела, рецепторы глутамата.*

Received in a course prospective randomized study (n = 60) data testify to possibility of use of an indicator of change autoantibody titer to glutamate receptors (before treatment) in the neonatal period in quality predictor for forecasting of degree of restoration of psychomotor development of concrete patients in the remote period.

Key words: *perinatal hypoxic-ischemic, autoantibody, glutamate receptors.*

Введение

Известно, что при ишемическом повреждении головного мозга в крови появляется большое количество антител к нейроспецифическим белкам [1, 2]. Это нашло практическое применение при оценке характера и степени повреждения компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы головного мозга. В частности, в последнее время используется определение в периферической крови аутоантител к субъединицам AMPA и NMDA глутаматных рецепторов у пациентов, перенесших ишемический инсульт, тяжелую черепно-мозговую травму [3, 4, 5]. Данные, полученные с помощью этого метода, позволяют оценить выраженность эксайтотоксичности глутамат-кальциевого каскада, обусловленной значительным увеличением концентрации глутамата в межклеточном пространстве после ишемического воздействия. Существенно то, что уже через 10 мин после первичной тяжелой церебральной ишемии происходит значительное высвобождение глутамата с последующим прогрессивным увеличением его концентрации и сохранением на высоком уровне не менее 3 ч [6]. Этого времени

достаточно для необратимого (некроз, апоптоз) повреждения нейронов в зоне первичного очага и активации механизмов вторичной ишемии мозга в перифокальной зоне [7, 8].

Однако потенциальные возможности определения уровня аутоантител к рецепторам глутамата для прогноза психомоторного развития детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС не изучены.

Целью настоящего исследования было со-поставление уровня аутоантител к рецепторам глутамата в раннем постишемическом периоде и психомоторного развития детей в течение 1-го года жизни для прогноза исхода перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Материал и методы исследования

Доношенные новорожденные дети (n = 105), родившиеся с асфиксиею средней тяжести и имеющие церебральную ишемию II степени, находились под наблюдением в течение 1 года. Основная группа (n = 55) — дети, в комплексное лечение которых был включен корковый пептидный биорегулятор кортексин. Группа

сравнения ($n=50$) — дети, получавшие стандартную терапию. Группы до лечения были сопоставимы по полу, возрасту, неврологической симптоматике.

Для оценки неврологического статуса использовалась шкала оценки психомоторного развития детей 1-го года жизни Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой [9], позволяющая определять уровень психомоторного развития детей в баллах. Применялась рабочая классификация РАСПМ перинатальных поражений ЦНС акад. Володина Н. Н. и соавторов (2000). Использовались стандартные нейросонографические методы обследования.

Определение уровня аутоантител к структурным компонентам глутаматовых рецепторов в сыворотке крови пациентов проводили по методу С. А. Дамбиновой (Институт мозга человека РАН, СПб). Использовался соответствующий диагностический набор ИФА-тестов [3, 4, 5]. У 60-ти детей (основная: $n=32$, сравнения: $n=28$), отобранных с помощью метода рандомизации (генератор случайных чисел) была исследована сыворотка крови на уровень аутоантител к структурным компонентам GluR1-АМПА- и NR2A-NMDA-рецепторов до лечения и через 5-7 дней после лечения. Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладной программы MedCalk (версия 10.2.2.0) согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных [10]. Для выявления различия между зависимыми выборками использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок. Для определения специфичности и чувствительности диагностического теста, а также порога разделения и классификации признаков по уровню прогностической значимости строилась характеристическая кривая (ROC). Для определения предикторов качественных изменений неврологического состояния младенцев использовали логистический регрессионный и дискриминантный анализ. При всех видах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при a -ошибке = 0,05 ($p=0,05$) и b -ошибке = 0,25, при этом мощность исследования была на уровне 0,7–0,8.

Результаты исследования

Установлено, что после лечения в основной группе происходило статистически значимое снижение уровня антител к рецепторам GluR1 и NR2A, а в группе сравнения подобная закономерность не выявлялась (табл. 1).

При сравнении групп статистически значимых различий содержания антител к рецепторам GluR1 и NR2A до лечения выявлено не было, что свидетельствовало об их изначальной схожести (однородности) и, вероятно, одинаковой степени повреждения ткани головного мозга сравниваемых пациентов.

После лечения в сыворотке крови пациентов основной группы антител к GluR1 было на 30,3 % меньше ($p=0,05$), чем у пациентов группы сравнения. Аналогичная зависимость была выявлена и для антител к рецепторам NR2A (26,6 %, $p=0,05$).

Также нами было проведено сопоставление динамики неврологической симптоматики и уровня аутоантител к структурным компонентам GluR1-АМПА-, NR2A-NMDA-рецепторов.

В качестве возможного предиктора предсказания уровня психомоторного развития детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС средней тяжести в конце первого года жизни (исход) нами проанализирован показатель, характеризующий реакцию титров антител к рецепторам глутамата в ответ на проводимое лечение в остром периоде. Этот показатель представлял собой разность титра антител до и после лечения в остром периоде. Для GluR1 его значение варьировало от $-0,304$ до $+0,716$ нг/мл, для NR2A — более значительно — от $-0,80$ до $+1,01$ нг/мл. Отрицательное значение свидетельствовало о том, что после лечения уровень антител увеличивался, положительное — уменьшался. Результаты ROC-анализа и логистической регрессии представлены в табл. 2 и 3.

ROC-анализ свидетельствует о том, что с помощью определения титра антител к GluR1 и NR2A в сыворотке крови до и после лечения (реакция на лечение) в остром периоде возможно предсказание характера динамики неврологического статуса в отдаленном периоде (через 1 год). При увеличении или незначительном уменьшении титра антител после лечения

Таблица 1

Уровень аутоантител к субъединицам GluR1-АМПА- и NR2A-NMDA-рецепторов глутамата у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС средней тяжести в остром периоде				
Рецептор	Основная группа (n=32)		Параметры t-теста	
	до лечения	после лечения		
GluR1	0,437±0,203	0,315±0,236	0,032*	
NR2	0,570±0,235	0,447±0,210	0,048*	
Группа сравнения (n=28)				
GluR1	0,529±0,356	0,452±0,256	0,37	
NR2	0,731±0,452	0,609±0,373	0,28	

* Различия статистически значимы в сравнении с «до лечения» при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента для зависимых выборок)

Таблица 2

Результаты ROC-анализа подгрупп «Незначительное улучшение», «Улучшение» и «Выраженное улучшение» в отдаленном периоде				
Показатель	Точки разделения подгрупп	AUC (95 % ДИ)	p	Чувствительность, % Специфичность, %
«Незначительное улучшение» / «Улучшение»				
Разность титров антител к GluR1 до и после лечения	> -0,155 нг/мл	0,86 (0,73-0,95)	< 0,0001*	96,0 (79,6-99,9) 61,1 (35,7-82,7)
Разность титров антител к NR2A до и после лечения	> 0,04 нг/мл	0,86 (0,72-0,95)	< 0,0001*	82,4 (56,6-96,2) 76,9 (56,4-91,0)
«Улучшение» / «Выраженное улучшение»				
Разность титров антител к GluR1 до и после лечения	> 0,30 нг/мл	0,83 (0,67-0,93)	< 0,0001*	81,3 (54,4-96,0) 85,7 (63,7-97,0)
Разность титров антител к NR2A до и после лечения	> 0,34 нг/мл	0,90 (0,75-0,98)	< 0,0001*	88,2 (63,6-98,5) 71,3 (76,2-99,9)

* Различия при сравнении ROC с диагональю статистически значимы (z-критерий). Площадь под ROC (AUC), чувствительность и специфичность имеют в основном средние значения

(точка разделения для GluR1 $> -0,155$ нг/мл, NR2A $> 0,04$ нг/мл) в большей степени вероятно развитие «Незначительного улучшения». Переход указанных точек разделения увеличивает вероятность «Улучшения», а при изменении титров антител к GluR1 и NR2A

соответственно $> 0,30$ и $> 0,34$ нг/мл увеличивается вероятность «Значительного улучшения». По величине AUC (95 % ДИ) тест имеет среднюю прогностическую ценность, высокую чувствительность и умеренную специфичность (табл. 2).

Таблица 3

Результаты применения логистической регрессии для выявления возможности долгосрочного прогноза динамики неврологического статуса по изменению содержания антител к рецепторам глутамата в остром периоде					
Переменная (предиктор)/ модель	Коэффициенты	Константа	AUC	Корректное предсказание	P
GluR1 (незначительное улучшение или улучшение)	12,46	0,37	0,86 (0,73–95,0)	81,4 %	0,001*
NR2A	8,1	-0,48	0,86 (0,72–0,94)	76,7 %	0,007*
GluR1 (улучшение или значительное улучшение)	8,85	-2,73	0,83 (0,67–0,93)	81,1 %	0,005*
NR2A	17,7	-6,56	0,98 (0,87–0,99)	94,1 %	0,015*

* Предсказание статистически значимое. Уравнение модели: $P = 1/(1 + e^{-A})$, где P – вероятность изменения неврологического статуса; A – константа + коэффициент

Результаты логистической регрессии позволили выявить взаимосвязь между изменением титра антител в ответ на лечение в остром периоде и динамикой неврологического статуса в отдаленном периоде. Модели, включающие в качестве предиктора титр антител к GluR1, достоверно предсказали 81,4 и 81,1 % исходов. Площади под кривой составили 0,86 и 0,83, что указывало на высокую точность модели. Модели, включающие в качестве предиктора титр антител к NR2A, корректно предсказали 76,7 и 94,1 % (табл. 3).

Таким образом, определение антител к глутаматовым рецепторам до и после лечения в остром периоде (тест реакции на лечение) обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и является полезным предиктором для практического использования в педиатрической неврологии. Рассчитанные нами точки разделения (пороги отсечения) в остром периоде с высокой долей вероятности позволяют прогнозировать «Незначительное улучшение», «Улучшение» или «Выраженное улучшение» психомоторного развития в отдаленном периоде (через 1 год).

По данным дискриминантного анализа, определение разницы титра антител к рецепторам глутамата до и после лечения в остром периоде позволило в популяции детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС средней тяжести (обучающая выборка) прогнозировать уровень психомоторного развития каждого конкретного ребенка в отдаленном периоде (в нашем исследовании – через 1 год). При этом показатель изменения титра антител к GluR1 позволял корректно дискриминировать подгруппу с «Незначительным улучшением» (у 61,1 % пациентов), «Улучшением» (92,0 %) и подгруппу со «Значительным улучшением» (94,1 %), при корректной тотальной дискриминации пациентов всей популяции в 83,3 % случаях (F -критерий = 85,6, $p = 0,0001$). Изменение титра антител к NR2A в ответ на лечение в 69,2 % случаев позволяло корректно дискриминировать подгруппу пациентов с «Незначительным улучшением», в 83,3 % случаев – с «Улучшением» и в 81,3 % – подгруппу со «Значительным улучшением», при корректной тотальной дискриминации всей популяции в 76,7 % случаев (F -критерий = 64,9, $p = 0,0001$).

Таким образом, полученные на обучающей выборке данные свидетельствуют о возможности использования показателя изменения титра аутоантител к рецепторам глутамата (до и после лечения) в остром периоде в качестве предиктора при прогнозировании степени восстановления психомоторного развития конкретных пациентов в отдаленном периоде.

У детей, рожденных с асфиксиею средней тяжести и церебральной ишемией II степени, для прогнозирования исхода неврологического статуса к концу первого года жизни и выработки тактики нейропротективной терапии целесообразно определение в остром периоде уровня титра антител в сыворотке крови к субъединицам рецепторов глутамата GluR1 и NR2A. Своевременная оценка тяжести постишемических изменений и их адекватная патогенетическая коррекция позволит уменьшить степень выраженности неврологических отклонений у детей к концу первого года жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dambinova S.A., Izykenova G.A., Burov S.V. et al. The presence of autoantibodies to N-terminus domain of GluR1 subunit of AMPA receptor in the blood serum of patients with epilepsy // *J. Neurol. Sci.* – 1997. – Vol. 152. – P. 93–97.
2. Vincent A., Lily O., Palace J. Pathogenic autoantibodies to neuronal proteins in neurological disorders // *J. Neuroimmunol.* – 1999. – Vol. 100, № 1–2. – P. 169–180.
3. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга // *Междунар. неврол. журн. (Украина)*. – 2009. – Т. 5, № 27. – С. 15–20.
4. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skorometz A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, № 5. – P. 1181–1182.
5. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A. et al. Blood test detecting autoantibodies to NMDA neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke // *Clinical Chemistry*. – 2003. – Vol. 49. – P. 1752–1762.
6. Obrenovitch T.P., Urenjak J., Zilkha E., Jay T.M. Excitotoxicity in neurological disorders – the glutamate paradox // *J. Dev. Neurosci.* – 2000. – Vol. 18, № 2–3. – P. 281–287.
7. Guidetti P., Charles V., Chen E. Y. et al. Early degenerative changes in transgenic mice expressing mutant huntingtin involve dendritic abnormalities but no impairment of mitochondrial energy production // *Exp. Neurol.* – 2001. – Vol. 169. – P. 340–350.
8. McLaughlin B. The kinder side of killer proteases: caspase activation contributes to neuroprotection and CNS remodeling // *Apoptosis*. – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 111–121.
9. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. – М., 1981. – 272 с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 305 с.

© Коллектив авторов, 2012

ЦИТОКИНЫ И ИНТРАТЕКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

Н. В. Скрипченко, В. В. Малиновская, Г. Ф. Железникова, Н. В. Матюнина

НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, РАМН, Москва, Россия

В обзоре представлены сведения об особенностях иммунного ответа в интрапекальном пространстве, защитных функциях основных провоспалительных (ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1, ИФН-γ, ИФН-α) и противовоспалительных цитокинов, их участии в коррекции иммунного дисбаланса при вирусных менингитах у детей. Показано значение локальной продукции ИЛ-10 в ограничении воспалительной реакции в ЦНС, а также целесообразности определения ИФН-α в цереброспинальной жидкости для дифференциальной диагностики вирусного менингита с менингитами другой этиологии. Определены перспективы совершенствования терапии нейроинфекций с учетом состояния интрапекального иммуногомеостаза.

Ключевые слова: цитокины, цереброспинальная жидкость, ЦНС, вирусный менингит.

This review presents information about the features of the immune response in the intrathecal space, the protective functions of the main pro-inflammatory (IL-8, IL-6, IL-1, IFN-γ, IFN-α) and anti-inflammatory cytokines, and their involvement in the correction of the immune imbalances in children's viral meningitis. The significance of the local production of IL-10 in limiting the inflammatory response in the CNS as well as in determining IFN-α in the CSF for differential diagnosis of viral meningitis from meningitis of other etiologies is shown. The prospects of improving therapy neuroinfections with respect to conditions of intrathecal immune homeostasis are identified.

Key words: cytokines, cerebrospinal fluid, CNS, viral meningitis.

Нейроинфекции представляют собой одну из самых тяжелых патологий ввиду непосредственной угрозы жизни пациента [14]. Исходы при нейроинфекциях зависят как от своевременности диагностики, адекватности терапии, так и от преморбидного фона пациента, состояния интрапекального пространства, его гомеостаза. Термин «гомеостаз» предложен в 1929 г. физиологом У. Кэноном, который считал, что физиологические процессы, поддерживающие стабильность в организме, настолько сложны и многообразны, что их целесообразно объединить под общим названием гомеостаз. Особенno большое значение имеет постоянство внутренней среды для деятельности центральной нервной системы (ЦНС): даже незначительные химические и физико-химические сдвиги, возникающие в цереброспинальной жидкости, глии и околоклеточных пространствах, могут вызвать резкое нарушение течения жизненно важных процессов. По современным представлениям, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) принадлежат важные функции по поддержанию работы мозга в норме

и при патологии — трофической, дренирующей, механической и иммунной защиты, нейрогуморальной регуляции [8]. Известно, что ЦСЖ представляет собой биологически активную среду, в состав которой входят биологически активные соединения: гормоны гипофиза и гипоталамуса, ГАМК, АХ, норадреналин, дофамин, серотонин, мелатонин, продукты их метаболизма, лизоцим и ферменты (кислая и щелочная фосфатазы, рибонуклеазы, лактатдегидрогеназа, ацетилхолинэстераза, пептидазы и др.) [7]. Среди клеток цереброспинальной жидкости преобладают лимфоциты (более 60 % от общего числа клеток). В норме в 1 мкл спинномозговой жидкости содержится до 5–6 клеток. Химический состав цереброспинальной жидкости очень близок к таковому крови: 89–90 % воды, 10–11 % сухого остатка, содержащего органические и неорганические вещества, участвующие в метаболизме мозговой ткани. Общий белок цереброспинальной жидкости содержит до 30 различных фракций. Основную часть его формируют миелин и образующиеся при его распаде промежуточные продукты,

гликопептиды, липопротеины, полиамины, белок S-100 [12]. Высокомолекулярные белковые компоненты в ЦСЖ выполняют функции ферментативного катализа, транспорта, иммунологической защиты, гуморальной регуляции, а низкомолекулярные пептиды осуществляют регуляцию взаимодействия нервной и иммунной систем, контролируют процессы боли и анальгезии, двигательные и эмоциональные функции [1, 9]. Как высокомолекулярные, так и низкомолекулярные компоненты во взаимосвязи поддерживают интракраниальный гомеостаз и функциональную активность ЦНС. Патологические процессы в ЦНС приводят к нарушению постоянства внутренней среды и сопровождаются активной продукцией про- и противовоспалительных цитокинов. Цитокины — это низкомолекулярные белки, выполняющие регуляторные функции. Условно все цитокины можно разделить на несколько классов: интерлейкины (ИЛ) — факторы взаимодействия между лейкоцитами, интерфероны (ИФН) — цитокины с противовирусной активностью, фактор некроза опухоли (ФНО) — цитокины с цитотоксической активностью, колониестимулирующие факторы (гемопоэтические цитокины) [6]. Локальный синтез цитокинов с одной стороны обеспечивает защитную роль за счет поступления в очаг инфекции эффекторных клеток и индуцирует запуск антиген-специфического иммунного ответа, однако с другой стороны избыточная продукция провоспалительных цитокинов приводит к повреждению тканей и развитию типичного патологического процесса. Для предотвращения чрезмерных проявлений местного (интракраниального) и системного воспаления в организме запускается выработка противовоспалительных цитокинов. Важным этапом развития представлений о взаимосвязи нервной и иммунной систем стало понимание того, что для осуществления действия иммуномедиаторов на мозг не обязательно их проникновение через ГЭБ. Появились достоверные доказательства интракраниальной продукции цитокинов при воспалительных процессах, происходящих в ЦНС (менингиты, энцефалиты) [18, 23–25, 27, 29, 31, 34, 38, 44, 47, 49–52, 54].

Цитокины в развитии интракраниального воспаления при инфекционных заболеваниях ЦНС

По мнению ряда авторов [4, 14, 16, 24, 34, 47, 51], для оценки тяжести и прогнозирования течения воспалительного процесса в ЦНС целесообразно определять концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов, так как ведущая роль в патогенезе нейроинфекций принадлежит нарушениям иммунного гомеостаза [2, 14, 15]. Наиболее изученные цитокины, принимающие участие в развитии интракраниального воспаления при нейроинфекциях, их основные эффекты и клетки-продуценты представлены в табл. В ответ на внедрение инфекционного агента в ЦНС, как и в любом другом органе или системе, вырабатываются медиаторы воспаления: провоспалительные цитокины, хемокины, молекулы адгезии, которые образуют сложные регуляторные сети и оказывают влияние на ключевые процессы в течении патологического процесса, такие как активация сосудистых эндотелиальных клеток, лейкоцитарная инфильтрация, привлечение иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления и активация клеток глии. Реакции воспаления в ЦНС сопровождаются нарушениями неврологических функций, в восстановлении которых также участвуют цитокины [32]. В настоящее время установлено, что особенностью ЦСЖ является практическое отсутствие в ней элементов противоинфекционной защиты, иммуноглобулинов, комплемента и антител [30, 51]. В этих условиях возбудители эффективно размножаются, индуцируют эндотелий мозговых капилляров для выработки медиаторов воспаления, важнейший из которых ИЛ-8 — сильный хемоаттрактант лейкоцитов. Адгезия лейкоцитов к рецепторам эндотелия опосредуется молекулами — селектинами и интегринами. Этот процесс контролируется основными провоспалительными цитокинами — ФНО- α и ИЛ-1, определяющими остроту и степень выраженности воспалительных реакций в ЦНС. Данные цитокины продуцируются эндотелием мозговых капилляров, клетками астроглии, микроглии, эпендимы, что способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического

Таблица

Цитокины, участвующие в развитии интракраниального воспаления при нейроинфекциях у детей		
Цитокины	Эффекты	Клетки-продуценты
ИЛ-1 β	Провоспалительный, продукция цитокинов/хемокинов и оксида азота (NO), сосудистая проницаемость	Астроциты, макрофаги, кл. эндотелия (Lahrtz F., 1998; Tauber M. G., 1999)
МСР-1	Привлечение макрофагов в ЦСЖ, трансэндотелиальная миграция лейкоцитов	Кл. эндотелия, активированные Т-лимф., тромбоциты и моноциты/макрофаги, фибробласты, астроциты, микроглия (Sprenger H., 1996; Lahrtz F., 1998)
ИЛ-4	Противовоспалительный, дифференцировка Т-кл. (клеточный иммунный ответ), аллергическое воспаление, синтез IgE	Т-кл., тучные кл. (Tauber M. G., 1999)
ИЛ-6	Провоспалительный, дифференциация В-кл., активация Т-кл.	Мононуклеарные клетки (мф) ЦСЖ, эндотелиальные кл., фибробласты (Tauber M. G., 1999)
ИЛ-8	Провоспалительный, проникновение лейкоцитов в ЦСЖ	Мононуклеарные клетки (моноциты/макрофаги) ЦСЖ, астроциты, глиальные клетки, фибробласты, эндотелиальные кл. (Sprenger H., 1996; Ishiguro A., 1997; Lahrtz F., 1998)
ИЛ-10	Противовоспалительный, ингибитор продукции (блокирует активацию синтеза) цитокинов/хемокинов, ограничение клинических симптомов менингита, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, инсульта	Моноциты, мф, Т-кл., нейроглия (Ishiguro A., 1996; Tauber M. G., 1999)

барьера (ГЭБ). ФНО- α и ИЛ-1 стимулируют продукцию других вторичных цитокинов типа ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. В последующем и параллельно их продукция обеспечивается иммунокомпетентными клетками — макрофагами, лейкоцитами, лимфоцитами. Локальные реакции иммунной защиты и воспаления играют двойственную роль в патогенезе инфекции, обеспечивая уничтожение возбудителя, но и усугубляя повреждение тканей. Баланс между этими эффектами поддерживается сложным набором

регуляторных механизмов, ограничивающих избыточный воспалительный стимул и защищающих ткани мозга от повреждения. Известен ряд противовоспалительных цитокинов, основной из которых — ИЛ-10 синтезируется в ЦНС и ограничивает неврологические симптомы при нейроинфекционных процессах, подавляя продукцию ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и воспаление в целом [9, 51]. Этот цитокин повышает выживаемость нейронов и клеток глии, блокируя эффекты провоспалительных

цитокинов и усиливая сигналы к выживанию клетки. В экспериментальной модели японского энцефалита обнаружено прогрессивное снижение уровня ИЛ-10, степень которого пропорциональна активации микроглии, гибели нейронов и выраженности негативных неврологических последствий этой вирусной инфекции [49]. В соответствии с этими данными недостаточный ответ противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-4 в мозге мышей, инфицированных вирусом японского энцефалита, ассоциирован с ростом вирусной нагрузки и усилением воспалительных реакций, вызываемых провоспалительными цитокинами ИФН- γ и ФНО- α [45].

Цитокины и нарушение интракальмного гомеостаза в развитии вирусного менингита

Вирусный менингит (ВМ) является распространенным поражением ЦНС, его частота в структуре нейроинфекций достигает 25–30% [14]. Дети и подростки составляют 65–78% среди всего числа больных [13, 15]. Определение цитокинов имеет важное практическое значение, так как уровень локальной и системной продукции этих медиаторов отражает состояние интракальмного гомеостаза, эффективность иммунной защиты в целом и может быть использован в дифференциальной диагностике инфекций или в прогнозе дальнейшего течения заболевания [4].

Ведущая роль в патогенезе вирусных менингитов принадлежит взаимодействию нейровоспалительных и нейроиммунных механизмов ЦНС. При изучении особенностей интракальмного иммунного ответа у больных с ВМ установлен весьма широкий спектр выявляемых цитокинов. Уровни цитокинов могут колебаться от незначительных, едва превышающих порог чувствительности тест-систем до весьма высоких, наблюдаемых у пациентов с бактериальным менингитом. Многие исследователи объясняют этот факт полиэтиологичностью вирусов, когда каждый вирус индуцирует особый спектр цитокинов в ЦНС, а уровень их нарастает с тяжестью инфекции [18, 21,

51, 54]. Наиболее тяжелое течение с высокими и длительно сохраняющимися уровнями цитокинов характерно для менингита, вызванного вирусом эпидемического паротита [33, 39].

Среди возбудителей вирусных менингитов преобладают энтеровирусы [13, 14]. У детей первого года жизни с энтеровирусным менингитом рост уровня ИЛ-6 и свободных радикалов в ЦСЖ опережал развитие плеоцитоза, что позволило рекомендовать эти показатели для ранней диагностики вирусного менингита. В ряде работ зарубежных и отечественных авторов было показано нарастание концентрации этого цитокина на ранних этапах развития ВМ у детей [14, 25]. В исследованиях Ilan Dalal, Sharon Tzohri [18] показана значимая корреляция между уровнем ИЛ-6 и количеством лейкоцитов в ЦСЖ пациентов с вирусным менингитом и отсутствие корреляции между ИФН- γ и числом лейкоцитов. Эти результаты похожи на результаты двух исследований у взрослых [31]. У детей Azuma H. и соавт. [16] и Ohga S. и др. [38] показали положительную корреляцию между лейкоцитами и ИЛ-6 и ИФН- γ соответственно. Другие ученые обнаружили отсутствие какой-либо корреляции между уровнем ИЛ-6, ФНО- α и числом лейкоцитов в ЦСЖ [21, 22]. Аналогичные расхождения встречаются в работах по изучению провоспалительного цитокина ИЛ-1 и числа лейкоцитов в ЦСЖ. Согласно сообщениям Ramilo O. с соавторами [42], отмечается положительная корреляция между ИЛ-1 и уровнем лейкоцитов в ЦСЖ, другие исследователи Shimoda K, Okamura S. [46] в своих работах отрицают подобное соответствие. Причины столь противоречивых данных различны: во-первых, важны сроки от начала заболевания, в которые проводится исследование концентрации цитокинов. Ishiguro A, Suzuki Y. и др. [24] показали изменение уровня ИЛ-8 с течением времени. Во-вторых, возможны локальный синтез и независимые источники продукции цитокинов, например клетками паренхимы мозга, что может иметь место при менингите [37]. В-третьих, внешние вмешательства, такие как применение глюкокортикоидов в лечении менингита, могут повлиять на общее число

лейкоцитов и продукцию цитокинов. В-четвертых, генетические факторы могут оказывать существенное влияние на степень иммунного ответа на внедрение патогенов [51]. Изучение концентрации ИЛ-8 в ЦСЖ детей с ВМ показало, что максимальные значения этого цитокина в ЦСЖ были в острой фазе заболевания, при выраженных менингеальных и клинических симптомах, что связано с активным проникновением в ЦСЖ мононуклеарных клеток, являющихся клеточными источниками этого хемокина. При ВМ высокие уровни ИЛ-8 положительно коррелируют с числом нейтрофилов в ЦСЖ, в отличие от БГМ, при котором высокое содержание ИЛ-8 в ЦСЖ коррелирует со степенью плеоцитоза [14, 31, 53]. Отмечено достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) в ЦСЖ детей, больных ВМ, в период реконвалесценции, что совпадает с положительной клинико-лабораторной динамикой течения менингита. По мнению авторов [18, 24, 31], концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 являются наиболее чувствительными и достоверными маркерами для определения наличия или отсутствия менингита у пациентов.

Провоспалительный хемокин MCP-1, активирующий лейкоциты, участвует в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Определение концентраций MCP-1 (методом ELISA) в ЦСЖ пациентов с клещевым энцефалитом (КЭ) выявило существенное увеличение уровня данного хемокина в сравнении с пациентами группы контроля, что, скорее всего, связано с его усиленным высвобождением из клеток эндотелия, активированных Т-лимфоцитов, тромбоцитов и моноцитов. Полагают, что повышенная экспрессия MCP-1 является специфическим событием в регуляции иммунного гомеостаза при КЭ и отражает патогенез воспаления в ЦНС при данной инфекции [35]. Исследования немецких ученых подтверждают участие хемокина MCP-1 в развитии асептического менингита (вирусного) на основании положительной корреляции между уровнем MCP-1 и количеством мононуклеарных клеток в ЦСЖ, в то время как

высокие концентрации ИЛ-8 и ФНО- α достоверно коррелируют с числом гранулоцитов в ЦСЖ больных бактериальным менингитом. Локальный синтез альфа-хемокинов – ИЛ-8 и ФНО- α , и бета-хемокинов – MCP-1, представляет собой главный хемоаттрактантный стимул для дифференцированной миграции лейкоцитов в ЦСЖ при развитии менингита [47]. Таким образом, для коррекции имеющегося дисбаланса в системе интрапекального гомеостаза в организме одновременно со снижением выработки провоспалительных цитокинов в ЦСЖ возрастает содержание регуляторов негативной обратной связи, к которым относятся белки семейства супрессоров сигнала от цитокинов (SOCS), антиоксидантные энзимы и противовоспалительные цитокины. В продукции этих факторов участвуют самые изобилующие в мозгу клетки – астроциты, что предохраняет микроглию от гиперактивации [5]. К основным противовоспалительным цитокинам, участвующим в развитии интрапекального воспаления, относятся ИЛ-10, ИЛ-4 и TGF- β 1, их выработка возрастает в фазу реконвалесценции, что соответствует угасанию клинической симптоматики. Главный противовоспалительный цитокин ИЛ-10 ограничивает воспалительный процесс в ЦНС за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-12) и некоторых хемокинов [51], подавления экспрессии рецепторов цитокинов и ингибирования активации рецепторов. ИЛ-10 синтезируется интрапекально моноцитами, макрофагами и активированными Т-лимфоцитами. Уровень этого цитокина достигает максимальных значений сравнительно поздно, на 2–3-й день заболевания. Многочисленные функции ИЛ-10 порождают новые предположения о его роли в регулировании нарушений интрапекального гомеостаза при воспалительных заболеваниях ЦНС [14, 48]. Патологический процесс в остром периоде ВМ влияет на цитокиновые параметры иммунного гомеостаза. Высокое содержание провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) в ЦСЖ у больных с ВМ отражает процесс активации иммунной системы в ответ на инфекцию. Снижение уровня противо-

воспалительных цитокинов в разгар болезни можно интерпретировать как фактор, усугубляющий действие провоспалительных цитокинов, способствующих стимуляции общих воспалительных реакций в организме больных детей. Всеобъемлющее понимание роли и влияния медиаторов воспаления в патогенезе менингита и нарушениях интрапекального гомеостаза могут помочь в разработке новых подходов к диагностике и лечению данной патологии.

Интерфероны в развитии нарушений интрапекального гомеостаза при ВМ

В последние 20–30 лет ученые все больше внимания уделяют проблеме интерфероногенеза как одного из патогенетических агентов в развитии нейроинфекционных процессов и методам его коррекции. Из широкого диапазона действия интерферонов (ИФН) на клетку следует выделить те влияния, которые способны изменить реакции иммунитета в результате воздействия на иммунокомпетентные клетки, процессы их миграции или взаимодействия таких клеток и их продуктов (лимфокинов, монокинов, антител) с соответствующими мишениями. Это позволяет отнести интерфероны к универсальным иммуномодуляторам, поскольку они влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, систему мононуклеарных фагоцитов, оказывают лимфотропный и цитотоксический эффекты [11]. Данные, отражающие участие интерферонов в поддержании интрапекального гомеостаза, являются наиболее интересными для понимания механизмов обеспечения гомеостаза целостной системы организма. Непосредственное влияние интерферонов на функциональную активность нервной системы показано в ряде работ как отечественных, так и зарубежных авторов. Так, экспериментальное введение в небольших дозах интерферона, полученного методом генной инженерии, вызывало характерные для вирусных инфекций неприятные ощущения (головную боль, слабость, мышечную боль и т.п.). При увеличении дозы появлялись такие симптомы, как потеря способности концентрировать

внимание и мыслить, летаргия, зрительные галлюцинации [17]. Еще более высокие концентрации приводили к состоянию комы. Выделение отдельных фракций интерферонов позволило дифференцировать их функциональную значимость. В немногочисленных исследованиях зарубежных авторов показано, что больные с ВМ и показателями ЦСЖ, отличающиеся от нормы, имеют достоверно более высокие концентрации интерферона- α (ИФН- α) ($p < 0,001$) в ЦСЖ, чем пациенты с бактериальными менингитами и нормальными показателями ЦСЖ, эти данные имеют большое прогностическое значение для отличия бактериальной и вирусной этиологии заболевания в дополнение к существующим на данный момент вирусологическим тестам, используемым в диагностике инфекций ЦНС. Доказательством локальной продукции ИФН- α служат нормальные показатели этого цитокина в сыворотке крови [28, 43]. Максимальные значения ИФН- α в ЦСЖ у детей с ВМ совпадали с пиком температурной реакции. Уровень ИФН- α при эпидемическом паротите в 7–8 раз выше, чем при энтеровирусных менингитах. Повышенные показатели ИФН- α в ЦСЖ не связаны со временем начала заболевания, возрастом, полом пациента, количеством лимфоцитов, глюкозы, белка или лактата [39]. Иную функциональную нагрузку несет интерферон- γ (ИФН- γ). Вырабатываясь Т-хелперами 1 типа (Tx-1 типа) и цитотоксическими Т-лимфоцитами при участии макрофагов, он способен активировать антигенпрезентирующие клетки, вызывать пролиферацию В-лимфоцитов, потенцировать созревание естественных киллеров и стимулировать их активность, увеличивать выработку адренокортикотропного гормона. Взаимодействуя с другими лимфокинами (интерлейкинами, факторами некроза опухоли), ИФН- γ тормозит образование антител, но в присутствии антигенов облегчает эту задачу В-лимфоцитам. Через Fc-рецепторы ИФН- γ усиливает бактерицидное действие (генерация перекисных радикалов) и противоопухолевое действие (ИФН-зависимый синтез ферментов) макрофагально-фагоцитарной системы, и наконец, он способен

осуществлять прайминг-эффект в отношении α - и β -интерферонов [3]. ИНФ- γ вызывает или усиливает экспрессию молекул II класса гистосовместимости астроцитами и эндотелиальными клетками, увеличиваясь примерно в равной степени при вирусных и бактериальных менингитах в острой фазе заболевания [5]. В фазе реконвалесценции имеет место нормализация показателей ИНФ- γ , что коррелирует с выраженной воспалительного процесса при менингитах [22]. ИНФ- γ как главный медиатор Tx-1-ответа изучался в патогенезе бактериальной (нейроборрелиоз) и вирусной (КЭ) нейроинфекций в ЦСЖ и сыворотке крови больных. До лечения концентрации ИНФ- γ в ЦСЖ и сыворотке у пациентов обеих групп были значительно повышенны. После курса терапии у пациентов с КЭ сывороточные показатели вернулись к уровню контрольных значений, тогда как содержание ИНФ- γ в ЦСЖ все еще было повышенным. У пациентов с нейроборрелиозом после лечения концентрации ИНФ- γ в ЦСЖ и сыворотке значительно снизились. Результаты исследования подтверждают участие ИНФ- γ в патогенезе нейроборрелиоза и КЭ с существенными различиями динамики уровня этого цитокина в крови и ЦНС в ходе выздоровления [41]. Считают, что ИНФ- γ (IFN II) играет центральную роль в элиминации вирусов из ЦНС. Показано, что нейроны отвечают на ИНФ- γ подобно периферическим фибробластам и лимфоцитам. Установлена важная роль ИНФ- γ в патогенезе ряда вирусных инфекций ЦНС (вызванными вирусом кори /MV/, HSV-1 и вирусом везикулярного стоматита /VSV/). ИНФ- γ индуцирует IRF и NO синтетазу I типа с продукцией NO, играющей существенную роль в элиминации вируса из нейронов [20]. Японскими учеными было проведено исследование, отражающее участие интракраниального ИНФ- γ в развитии лихорадки у больных ВМ. Для сравнения клинико-лабораторных показателей были выбраны две группы детей с ВМ: первая — 29 пациентов, в ЦСЖ которых определялся ИНФ- γ , и вторая группа — 21 ребенок с неопределенным в ЦСЖ ИНФ- γ в острой фазе заболевания. Больные первой группы, с повышенным

уровнем ИНФ- γ в ЦСЖ, имели более высокие показатели температуры тела ($p \leq 0,01$), количества лейкоцитов, лимфоцитов и белка в ЦСЖ ($p \leq 0,05$) по сравнению со второй группой детей. Обзор литературы показывает, что локальный синтез ИНФ- γ в ЦСЖ предполагает наличие инфекции ЦНС. ИНФ- γ играет большое значение в элиминации вирусов из ЦНС, развитии лихорадки, однако защитная роль ИНФ- γ в патогенезе развития менингита и коррекции иммунного дисбаланса заслуживает дальнейшего изучения [36].

Заключение

Воспалительная реакция в ЦНС запускает каскад медиаторов, которые стимулируют миграцию лейкоцитов через ГЭБ с привлечением эффекторных клеток, выработкой про- и противовоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению интракраниального гомеостаза. Изучение продукции про- и противовоспалительных цитокинов может иметь важное клиническое применение в дифференциальной диагностике и прогнозе течения различных инфекционных заболеваний ЦНС. Многие исследователи в своих работах доказали, что уровни описанных цитокинов повышенны в разной степени в зависимости от причины, вызвавшей развитие менингита (бактерии, вирусы, простейшие и т.д.) [16, 20, 24, 25, 27, 38]. ВМ характеризуются развитием воспаления, выраженность которого определяется свойствами самого возбудителя, особенностями макроорганизма и степенью нарушений интракраниального гомеостаза. В связи с этим определение концентраций ряда информативных цитокинов и хемокинов в ЦСЖ рекомендуется использовать в дифференциальной диагностике ВМ для оценки активности процесса, прогноза дальнейшего течения, исходов и неврологических последствий заболевания. Участие цитокинов в регуляции интракраниального гомеостаза сводится к поддержанию баланса Tx-1/Tx-2 клеток, нарушение которого во многом определяет характер течения и исход заболевания. На сегодняшний день установлено преобладание Tx-1 типа иммунного ответа в развитии

вирусного менингита. Главенствующая роль в сдерживании развития избыточной воспалительной реакции и ограждении мозга от повреждения принадлежит противовоспалительному цитокину ИЛ-10 [14, 48, 51, 55]. Определение уровня этого цитокина в ЦСЖ при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЦНС является необходимым для прогнозирования тяжести течения и возможных исходов. В поддержании интрапекального гомеостаза при вирусных инфекциях ЦНС большое значение отводится адекватной выработке ИФН. ИФН- γ играет центральную роль в элиминации вирусов из ЦНС, развитии лихорадки, однако защитная роль ИФН- γ в патогенезе развития менингита и коррекции иммунного дисбаланса заслуживает дальнейшего изучения [36]. ИФН- α оказывает прямое антивирусное действие, лимитирует раннее распространение ряда вирусов в тканях ЦНС [40]. Определение уровня ИФН- α в ЦСЖ больных с ВМ имеет важное прогностическое значение и рекомендуется к использованию в практике для отличия бактериальной и вирусной этиологии заболевания в дополнение к существующим на данный момент вирусологическим тестам, используемым в диагностике инфекций ЦНС, а также для подбора эффективных средств этиопатогенетической терапии ВМ. Представленные данные обосновывают необходимость использования в комплексном лечении нейроинфекций иммунотропных препаратов, оказывающих влияние на интрапекальный гомеостаз, что является перспективным направлением исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева Л.А. Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей. Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. — СПб., 2003. — 42 с.
2. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины — общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология. — 2001. — Т. 43, № 12. — С. 1112–1114.
3. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б., Сайиткулов А.М. Интерфероногенная активность низкомолекулярных соединений растительного происхождения // Вопр. вирусол. — 1988. — № 6. — С. 750–752.
4. Железникова Г.Ф. Цитокины в диагностике и прогнозе течения инфекций // Нейроиммунология. — 2008. — Т. 6, № 3–4. — С. 4–12.
5. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Цитокины в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях // Нейроиммунология. — 2010. — Т. VIII, № 1–2. — С. 17–26.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины — СПб.: «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.
7. Макаров Ф.И. Архитектоника синапсов и организация связей коры головного мозга. — Л., 1990. — 145 с.
8. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга. — М.: Медицина, 1986.
9. Митрейшин В.Ф., Калинина Н.М., Фабричников С.В. Цитокины и их роль в развитии типовых патологических процессов. — СПб.: Изд. СПбГМУ, 2000. — 64 с.
10. Однак М.М., Искра Д.А., Герасименко Ю.П. Анатомо-физиологические аспекты центральных нарушений двигательных функций // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003. — № 6. — С. 68–71.
11. Петров Р.П., Михайлова А.А., Захарова Л.А. Иммунная система: гормоны и медиаторы // Проблемы эндокринологии. — 1985. — Т. 31, № 6. — С. 13–20.
12. Покровский В.М., Коротько Г.Ф. Физиология человека. — М.: Медицина, 1997. — Т. 1: 448 с.
13. Скрипченко Н.В. и др. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии // Методические рекомендации. — СПб.: 2000. — 32 с.
14. Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. — М.: Медицина, 2004. — 415 с.
15. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 376 с.
16. Azuma H., Tsuda N., Sasaki K. et al. Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 131. — P. 463–465.
17. Balkwill F. Antitumour effects of interferons in animals. Interferon. — Amsterdam: Elsevier, 1985. — P. 23–45.
18. Dalal I., Tzhori S., Somekh E. Cytokine Profile in Cerebrospinal Fluid of Children with Echovirus Type 4 Meningitis // J. Pediatric Neurology. — 2003. — Vol. 29. — № 4. — P. 312–316.
19. Chavagnet P., Bonnotte B., Guiguet M. et al. High concentrations of intrathecal interleukin-6 in human bacterial and nonbacterial meningitis // J. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 166. — P. 428–431.

20. Chesler D., Reiss C. The role of IFN-gamma in immune responses to viral infections of the central nervous system // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2002. — Vol. 13, № 6. — P. 441–454.

21. Dulkierian S.J., Kilpatrick L., Costarino A.T. et al. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis // *J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 126. — P. 872–876.

22. Glimaker M., Olcen P., Andersson B. Interferon-γ in cerebrospinal fluid from patients with viral and bacterial meningitis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 26. — P. 141–147.

23. Ishiguro A., Suzuki Y. Production of interleukin-10 in the cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children // *Pediatr. Res.* — 1996. — Vol. 40. — № 4. — P. 610–614.

24. Ishiguro A., Suzuki Y., Inaba Y. et al. The production of IL-8 in cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 109. — P. 426–430.

25. Ichiyama T., Hayashi T., Nishikawa M. et al. Levels of transforming growth factor beta 1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid: Association with clinical outcome for children with bacterial meningitis // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 25. — P. 328–329.

26. Kanoh Y., Ohtani H. Levels of interleukin-6, CRP and alpha 2 macroglobulin in cerebrospinal fluid (CSF) and serum as indicator of blood-CSF barrier damage // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1997. — Vol. 43. — P. 269–278.

27. Kornelisse R.F., Savelkoul H.J., Mulderet P.G. et al. Interleukin-10 and soluble tumor necrosis factor receptors in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis // *J. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 173. — P. 1498–1502.

28. Larke R.P.B. Interferon in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system disorders // *Canad. Med. Ass. J.* — 1967. — Jan. 7, Vol. 96. — P. 21–30.

29. Lahrtz F., Piali L., Spanaus K. et al. Chemokines and chemotaxis of leukocytes in infectious meningitis // *J. of Neuroimmunology.* — 1998. — Vol. 85. — P. 33–43.

30. Leib S.L., Tauber M.G. Bacterial meningitis: pathogenesis of bacterial meningitis // *Infectious Disease Clinics of North America.* — 1999. — Vol. 13. — P. 527–529.

31. Lopez-Cortez L.F., Cruz-Ruiz M., Gomez-Mateos J. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role as neutrophil chemotactic factor // *J. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 172. — P. 581–584.

32. Lucas S., Rothwell N., Gibson R. The role of inflammation in CNS injury and disease // *Br. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 147 (Suppl. 1). — P. 232–240.

33. Mclean D.M., Larke R.P.B. Mumps and Enteroviral Meningitis in Toronto // *Canad. Med. Ass. J.* — 1967. — Vol. 96. — P. 1355.

34. Masatoki S. Cytokine and Cellular Inflammatory Sequence in Enteroviral Meningitis // *J. Pediatrics.* — 2003. — № 1. — P. 1103–1107.

35. Michalowska-Wender G., Losy J., Kondrusik M. et al. Evaluation of soluble platelet cell adhesion molecule sPECAM-1 and chemokine MCP-1(CCL 2) concentration in CSF of patients with tick-borne encephalitis // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2006. — Vol. 20 (115). — P. 46–48.

36. Minamishima I., Ohga S., Ishii E. Aseptic meningitis in children: correlation between fever and interferon-gamma level // *Eur. J. Pediatr.* — 1991. — Vol. 150 (10). — P. 722–725.

37. Navikas V., Haglund M., Link J. Cytokine mRNA profile in mononuclear cells in acute aseptic meningoencephalitis // *Infect. Immun.* — 1995. — Vol. 63. — P. 1581–1586.

38. Ohga S., Aoki T., Okada K. Cerebrospinal fluid concentrations of interleukin-1, tumor necrosis factor-α and interferon-γ in bacterial meningitis // *Arch. Dis. Child.* — 1994. — Vol. 70. — P. 123–125.

39. Oho-Yen. Alpha-interferon responses in cerebrospinal fluid of patients with suspected meningitis // *J. Clin. Pathol.* — 1987. — Vol. 40. — P. 83–86.

40. Paul S., Ricour C., Sommereyens C. et al. Type I interferon response in the central nervous system // *Biochimie.* — 2007. — Vol. 89. — № 6–7. — P. 770–778.

41. Pietruczuk M., Pietruczuk A., Pancewicz S. Intercellular adhesion molecules sIC AM-1, sIC AM-2, sICAM-3 and IFN-gamma in neuroborreliosis and tick-borne encephalitis // *Przegl. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 60 (Suppl. 1). — P. 109–117.

42. Ramilo O., Mustafa M.M., Porter J. et al. Detection of interleukin-1b but not tumor necrosis factor-a in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis // *Am. J. Dis. Child.* — 1990. — Vol. 144. — P. 349–352.

43. Raymond J., Benichon C., Boissieu de D., Mensah K. Absence of intrathecal synthesis of some interferon-α subtypes in bacterial meningitis // *J. of Infectious Diseases.* — 1992. — Vol. 166. — P. 657–659.

44. Ren-Bin Tang, Shu-Jen Chen. Interferon-gamma in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis // *Chin. Med. J. (Taipei).* — 1997. — Vol. 59. — P. 248–253.

45. Saxena V., Mathur A., Krishnani N. An insufficient anti-inflammatory cytokine response in mouse brain is associated with increased tissue pathology

and viral load during Japanese encephalitis virus infection // Arch. Virol. — 2008. — Vol. 153. — № 2. — P. 283–292.

46. Shimoda K., Okamura S., Omori F. Detection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in cerebrospinal fluid of patients with aseptic meningitis // Acta Haematol. — 1991. — Vol. 86. — P. 36–39.

47. Sprenger H., Rosle A., Braunr H.J. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1996. — Vol. 80. — P. 155–161.

48. Strle K., Zhou J.H., Shen W.H. Interleukin-10 in the brain // Crit. Rev. Immunol. — 2001. — Vol. 21. — № 5. — P. 427–449.

49. Swarup V., Ghosh J., Duseja R. et al. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL-10 production: correlation with microglial activation and neuronal death // Neurosci. Lett. — 2007. — Vol. 420. — № 2. — P. 144–149.

50. Takeshi A., Ichiki K. Enhanced expression of cytokines/chemokines in cerebrospinal fluids in mumps meningitis in children // Japan Pediatric Society, Pediatrics International. — 2011. — Vol. 53. — № 2. — P. 143–146.

51. Tauber M.G., Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: Biology and clinical implications // Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 28. — P. 1–11.

52. Yilmaz E., Crurgoze M.K., Ilhan N. et al. Interleukin-8 levels in children with bacterial, tuberculous and aseptic meningitis // Indian J. Pediatr. — 2002. — Vol. 69. — № 3. — P. 211–221.

53. Yokoyama T., Oda M., Ogura S. Relationship of macrointerleukin-8 and colony-stimulating factors to neutrophil migration in aspetic meningitis // Acta Paediatr. — 1996. — Vol. 85. — P. 303–307.

54. Wang S., Lei H., Su L. et al. Cerebrospinal fluid cytokines in enterovirus 71 brain stem encephalitis and echovirus meningitis infections of varying severity // Clin. Microbiol. Infect. — 2007. — Vol. 13. — № 7. — P. 677–682.

55. Zajkowska J., Grygorczuk S., Pryszmont J. et al. Concentration of interleukin 6 and 10 in tick-borne and purulend encephalomeningitis // Pol. Merkur. Lekarski. — 2006. — Vol. 21. — P. 29–34.



© О.А. Львова, В.В. Гусев, О.П. Ковтун, 2012

БОЛЕЗНЬ МОЙЯ-МОЙЯ – ЕДИНСТВЕННАЯ И ДОСТАТОЧНАЯ ПРИЧИНА ДЛЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ?

О. А. Львова, В. В. Гусев, О. П. Ковтун

Кафедра неврологии детского возраста и неонатологии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург, Россия

Кафедра педиатрии и неонатологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург, Россия

Болезнь Мойя-Мойя – редкое прогрессирующее заболевание неясной этиологии, которое клинически проявляется в виде острых и преходящих нарушений мозгового кровообращения. В статье приведены клинические описания четырех пациентов с болезнью Мойя-Мойя, которая дебютировала в детском возрасте. Все дети были носителями шести и более полиморфизмов генов тромбофилии (у всех зафиксированы аллеи *ITGA2: 807 C>T* и *PAI-1: -675 5G>4G*) и гипергомоцистинемии более 12 мкмоль/л. Высказано предположение о ведущей роли генетически детерминированной тромбофилии в генезе острых нарушений мозгового кровообращения в случае дебюта болезни Мойя-Мойя на ранних этапах жизни.

Ключевые слова: болезнь Мойя-Мойя, тромбофилия, дети.

*Moyamoya disease is a rare disorder with unclear etiology and it considered that patients has enough reasons for stroke's and transit ischemic attack's debut in young and childhood. Few clinical cases of Moyamoya with hypercoagulation and polymorphisms of trombophilic genes are presented in article. All patients had mutations' combinations with platelets receptors (*ITGA2: 807 C>T*) and fibrinolytic system (*PAI-1: -675 5G>4G*). The level of homocysteine the age limit was exceeded in 2–2,5 times. Authors guessed procoagulant genes' polymorphisms to be the main reason of debut and thrombosis' recurrence in children with Moyamoya disease.*

Key words: *Moyamoya disease, thrombophilia, children.*

Болезнь Мойя-Мойя – это редкий вариант хронической медленно прогрессирующей церебральной васкулопатии неясной этиологии, которая характеризуется двусторонним стенозом и облитерацией крупных сосудов основания мозга, сопровождается развитием гипертрофированной коллатеральной базальной сосудистой сети [18].

Болезнь Мойя-Мойя (БММ) ранее считалась специфичной для японцев, однако со временем появились описания клинических случаев в этнических группах неазиатского происхождения. В России же имеются единичные публикации по этой теме, эпидемиологические данные неизвестны.

Исследователи предполагают несколько патогенетических механизмов БММ: генетически детерминированная аномалия строения стенки церебральных артерий; аутоиммунный воспалительный процесс по типу неспецифичного артерита; рецидивирующий спазм

мозговых артерий [4, 22, 34]. При изучении гистологической картины болезни фиксируют стеноз сосудов за счет разрастания эластической коллагеновой ткани, или эластрофиброз. В коллатеральной сосудистой сети наблюдают дезорганизацию эластического каркаса, разрывы внутренней эластичной мембранны, некрозы гладкомышечных клеток стенок церебральных сосудов, что приводит к их истончению и локальной дилатации с формированием множественных милиарных аневризм [3, 6, 32, 35]. Все вышеописанные изменения существенно снижают атромбогенность сосудистой стенки, что клинически проявляется у пациентов в виде ишемических инсультов или повторяющихся преходящих нарушений мозгового кровообращения [3, 4, 6, 30, 35]. Безусловно, что изменение структуры и проницаемости цереброваскулярного русла на большом протяжении, преходящие спазмы, доказанный апоптоз в нервной ткани при БММ

[36], симметричность патологического процесса — сами по себе уже достаточные факторы риска как для запуска острого тромботического события, так и для медленно прогрессирующего нарушения кровоснабжения головного мозга. Однако отсроченный возраст дебюта (второй пик диагностики БММ приходится на 31–47 лет), типы течения болезни и возможность рецидивов тромботических эпизодов, несмотря на успешное выполнение радикального хирургического лечения, заставляют задуматься о других причинах, приводящих к массивному тромбообразованию у этих пациентов.

Известно, что отличительной чертой инсультов у детей и в молодом возрасте становится комбинация факторов, приводящих к цереброваскулярным катастрофам [27, 39]. Именно этот факт диктует необходимость единообразного и стандартизированного обследования пациентов с дебютом острого нарушения мозгового кровообращения в указанном возрасте. Мультифакториальный тип наследования и патогенетические механизмы этой прогрессирующей васкулопатии свидетельствуют не только о высокой тромбоопасности для этих больных вследствие изменения структуры, снижения агрегатогенных свойств стенки сосудов, но и по причине реализации генетически запрограммированного проагуляционного сценария. Мы полагаем, что недооценка наследственной протромботической предрасположенности у пациентов может стать основанием для резистентного течения БММ и недостаточной эффективности как оперативной, так и консервативной терапии (в виде повторных эпизодов транзиторных ишемических атак и/или ишемических инсультов).

Однако в доступной литературе мы не встретили рекомендаций для поиска других причин, способных ухудшить микрогемореологическую ситуацию и привести к повторным ишемическим инсультам и транзиторным ишемическим атакам у больных с верифицированным синдромом или болезнью ММ, за исключением редкой наследственной моногенной болезни обмена [31]. Внимание авторов сосредоточено на определении стадии болезни и диагностике патологии, способной

привести к синдрому Мойя-Мойя. Единичные клинические случаи сочетания БММ с генами тромбофильного спектра преподносятся как казуистические [2, 13, 25], в отдельных публикациях высказано предположение о наследственном характере состояния гиперкоагуляции при БММ [10, 14, 37].

Следуя разработанному авторскому алгоритму обследования пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в молодом и детском возрасте, мы провели определение аллельных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у четырех детей с установленным диагнозом БММ. Был выполнен поиск по следующим однонуклеотидным заменам: F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A, F7: 10976 G>A, F13: G>T(Val34Leu), FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G, MTHFR: 677 C>T, MTHFR: 1298 A>C, MTRR: 66 A>G, MTR: 2756 A>G NOS3 786: T>C, NOS3: 894 G>T по методу ПЦР real time из цельной крови. Также мы оценили у них уровень содержания гомоцистеина, за нормальные значения принимали менее 5 мкмоль/л для детей в возрасте до 10 лет и менее 10 мкмоль/л — до 15 лет [7]. Полученные результаты представлены в таблице.

Все наши пациенты были носителями минимум трех аллельных вариантов генов тромбофилии и минимум двух, контролирующих работу ферментов фолатного цикла, в сочетании с мутантными генами нитроксидсингаз. Именно мультигенным комбинациям протромботической направленности уделяют внимание исследователи этой проблемы. Считается, что риск повторных тромбозов у носителей генных сетей возрастает в 3–7 раз [21].

У всех детей зафиксированы ген-генные комбинации проагулянтного спектра, вовлекающие все три звена гемостаза: плазменный (гетерозиготный вариант гена фибриногена FGB и факторов свертывания F7 и F13), тромбоцитарный (гетеро- и гомозиготное носительство по гену рецепторов тромбоцитов к коллагену ITGA) и системе фибринолиза (гетеро- и гомозиготное состояние гена ингибитора активатора плазминогена PAI). В то же время роль полиморфизмов по седьмому

Таблица

Структура полиморфизма генов тромбофилии, фолатного цикла и оксидисинтетаз у детей с болезнью Моя-Моя						
Пол	Возраст дебюта (постановки диагноза БММ), лет	Тип инсульта	Аллельные варианты генов тромбофилии	Аллельные варианты генов фолатного цикла Уровень гомоцистеина	Аллельные варианты генов нитроксидсинтаз	Неврологический дефицит
Больной Ч., мальчик	10 (14)	2 ТИА, 1 ИИ*	F7:10976 G>A ITGA: 807 C>T PAI – 675: 5G>4G	MTHFR: 677 TT MTRR: 66 A>G 21 мкмоль/л	NOS3 786: CC, NOS3: 894 G>T	Гемипарез, когнитивный дефицит
Больной Б., мальчик	5 (6)	2 ТИА	F13: G>T FGB: -455G>A, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 4G4G	MTRR: 66 A>G MTR: 2756 A>G 12 мкмоль/л	NOS3 786: T>C	Минимальная статико-моторная недостаточность
Больной К., мальчик	13 (15)	6 ТИА, 2 ИИ	F7:10976 G>A F13: G>T ITGA: 807 C>T PAI – 675: 5G>4G	MTHFR: 677 TT MTRR: 66 A>G 37 мкмоль/л	NOS3 786: CC NOS3: 894 G>T	Гемипарез, когнитивный дефицит
Больная Л., девочка	10 (10)	2 ТИА	F7:10976 G>A ITGA: 807 TT PAI – 675: 4G4G	MTHFR: 677 C>T MTR: 2756 A>G 13 мкмоль/л	NOS3: 894 G>T	Минимальная статико-моторная недостаточность

* ТИА – транзиторные ишемические атаки, ИИ – ишемический инсульт

и тринадцатому факторам свертывания в качестве тромбофильных еще остается нерешенной и активно изучается. Вполне возможно, что их протективное влияние (в отношении тромбообразования) отсрочило клиническую манифестацию сосудистых событий у детей Ч., К. и Л.

Интересен тот факт, что все дети были носителями полиморфизмов генов ITGA2 и PAI-1. Протромботический механизм реализации мутантных аллелей этих генов в настоящее время практически понятен. Вариант ITGA2: 807

C>T ведет к увеличению плотности коллагеновых рецепторов на мембране тромбоцитов [8], что при наличии дефектов эндотелиальной выстилки и обнаженных коллагеновых волокон стенки сосудов при БММ становится ситуацией, фактически обязанной реализоваться в виде тромбоза *in situ*. Широко известна способность PAI-1: -675 5G>4G выступать в качестве ингибитора фибринолиза [29]. Интересен другой аспект носительства аллельных вариантов этого гена. В настоящее время изучается

его роль в развитии иммунопатологического процесса, так, при участии PAI-1 показана возможность активации проформ ферментов системы матриксных металлопротеиназ [15]. Обсуждается вклад PAI-1 в иммунопатологические процессы в качестве ингибитора процессов клеточной миграции и фагоцитоза, в том числе в отношении клеток микроглии [17, 26]. Полагают, что это может приводить к нарушению целостности гистогематических барьеров, в частности гематоэнцефалического, создавая предпосылки для реализации аутоиммунного поражения ЦНС, что является одной из ведущих патогенетических теорий БММ.

Помимо тромбофилии, пациенты были носителями однонуклеотидных замен в генах ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (гетеро- и гомозиготный вариант MTHFR), метионинсинтазы (ген MTR), метионинсинтазы редуктазы (гетерозигота по MTRR), что клинически проявлялось в виде умеренной гипергомоцистеинемии — выше 12 мкмоль/л. Известно, что гипергомоцистеинемия запускает процесс гемокоагуляции, меняет состояние сосудистой стенки, принимает непосредственное участие в гипоксическом биохимическом каскаде. В эксперименте показано, что гомоцистеин подавляет экспрессию глутатион-пероксидазы, снижая таким образом активность антиоксидантной защиты. Образование перекисей также определяет эндотелий-токсичные свойства гомоцистеина и его прокагулянтное действие [1, 38].

Нитрооксидсинтетаза 3-го типа участвует в синтезе оксида азота эндотелием и, следовательно, обеспечивает регуляцию просвета сосудов головного мозга и агромобогенные свойства сосудистой стенки. Роль этого фермента и механизмы реализации полиморфизмов NOS3: 786 T>C, NOS3: 894 G>T еще находятся на стадии изучения, однако большинство исследователей указывает на повышение риска развития инфаркта миокарда и инсульта при носительстве гетеро- и гомозиготных вариантов этого гена [9, 24].

Итак, эндотелиоз, снижение агромобогенных свойств и дезорганизация структуры церебральных сосудов — это понятный и известный

фактор, который может запускать процесс тромбообразования и, скорее всего, послужил пусковым фактором для клинической манифестации в виде ОНМК у наших пациентов с БММ. Генетически детерминированная предрасположенность поддержала и многократно усилила интенсивность процессов агрегации и наработки факторов свертывания. Индуцированные процессы гемокоагуляции, торможение фибринолитических механизмов в сочетании с гипергомоцистеинемией, нарушение сосудистой реактивности в совокупности реализовались в виде макротромбоза и ишемии мозговой ткани.

Несмотря на выполненные оперативные вмешательства, до этапа верификации тромбофилии и гипергомоцистеинемии, мальчики Ч. и К. перенесли ишемический инсульт и несколько транзиторных ишемических атак, сформировали существенный неврологический дефицит (см. рис.). Конечно же, такой вариант течения болезни мог сформироваться и в рамках прогрессирования БММ. Однако двух-трехкратное превышение уровня гомоцистеина и носительство ген-генных сочетаний протромботической предрасположенности вполне способно выступить как самостоятельный фактор рецидивирования острых и преходящих нарушений мозгового кровообращения. В связи с введением стандарта обследования при дебюте инсульта в детском возрасте, генотипирование и постановка диагноза БММ у детей Б. и Л. были проведены практически одновременно.

Если вопрос о хирургическом лечении пациентов с болезнью Мойя-Мойя решен однозначно [39], то в отношении консервативной терапии озвучиваются прямо противоположные точки зрения. Некоторые специалисты настроены пессимистически и считают, что использование любых групп препаратов при БММ неэффективно, видимо, в связи с недостаточной доказательной базой для немногочисленных больных [12]. В то же время множество специалистов прямо высказывается за ситуационное и симптоматическое применение вазодилататоров из группы блокаторов кальциевых каналов, гемостатиков, антиконвульсантов,

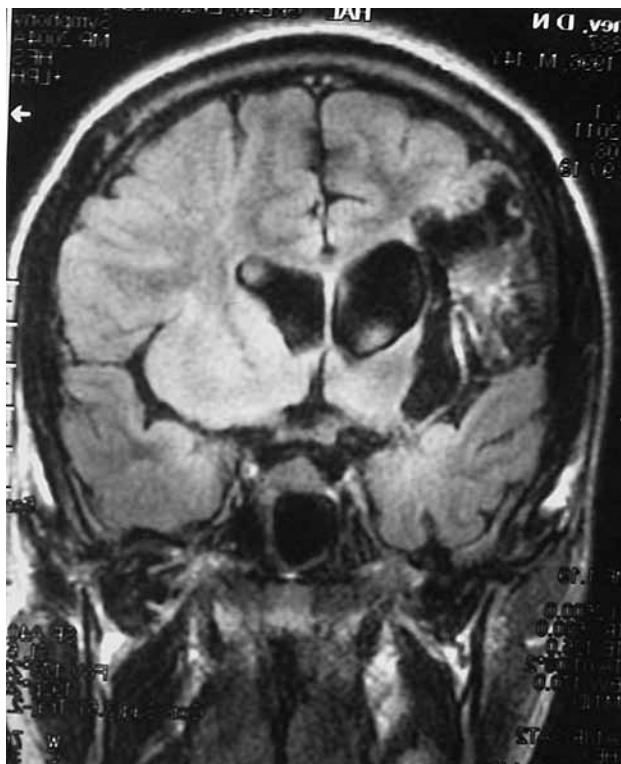


Рис. Больной К., мальчик. Болезнь Мойя-Мойя (стеноз левой ВСА, субкритический стеноз правой СМА до 70%), тип IV, ишемический инсульт в правой СМА (2008 г., 2010 г.), 6 эпизодов транзиторных ишемических атак. Левосторонний гемипарез, умеренные когнитивные нарушения. Врожденная тромбофилия, гипергомоцистеинемия

кортикоステроидов, супрессоров интракраниального давления [5, 19, 30, 32, 33]. В отношении антикоагулянтов и дезагрегантов, других лекарственных препаратов, способных поддержать и улучшить перфузию в пораженных участках нервной системы, предотвратить повторные инсульты, звучит предложение о системной, длительной, возможно, пожизненной терапии [11, 32, 33].

По результатам генотипирования всем четырем пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни, назначен постоянный прием препаратов антитромботического спектра (аспирин, клопидогрель, супледексид), а также терапевтические дозы фолиевой кислоты. Катамнестическое наблюдение в течение двух лет фиксирует как отсутствие тромботических эпизодов, так и нормализацию показателей гемостазиограммы, гомоцистеина ($(4,78 \pm 0,21)$ мкмоль/л).

Стандартизованных алгоритмов помощи больным не существует, предлагаемые схемы ведения находят своих противников. Известно, что в отдаленном периоде БММ не получено достоверной разницы между медикаментозно пролеченными и не получавшими лечение 821 пациентом [18, 20, 23]. Тем не менее, зарубежные исследователи сходятся во мнении, что в любом случае у больных без лечения исход и прогноз БММ хуже [16, 28].

Заключение

Итак, нами зарегистрирована генетическая предрасположенность детей с болезнью Мойя-Мойя к тромботическим событиям: все они были носителями шести и более аллельных вариантов генов тромбофилии, фолатного цикла и регуляторов сосудистого тонуса. Клиническая реализация этого наследственного фона

уже произошла в виде повторных транзиторных ишемических атак и/или острых нарушений мозгового кровообращения, повышения уровня гомоцистеина в два-три раза по сравнению с возрастными нормативами. Вероятно, именно генетически детерминированная тромбофилия становится фактором манифестации клинической картины БММ в детском возрасте, однако это утверждение требует поиска описанных мутаций у пациентов более старшей возрастной группы.

Выявленный нами вариант сочетания БММ и носительства полиморфных генов, а также литературные сведения о мультифакториальном генезе инсультов у детей и в молодом возрасте диктуют необходимость единообразного и стандартизированного обследования пациентов с обязательным типированием генов-кандидатов, в том числе при уже установленном факте БММ.

При обнаружении ген-генных сочетаний тромбофильного спектра у детей с БММ следует рекомендовать назначение препаратов анти тромботического спектра и фолиевой кислоты. Их постоянный прием под контролем показателей гемостаза и уровня гомоцистеина может стать эффективной мерой первичной и вторичной профилактики острых и/или преходящих нарушений мозгового кровообращения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина // Биохимия. — 2009. — Т. 74, № 6. — С. 725–736.
2. Кацадзе Ю.Л., Тадтаева З.Г. Комбинация дефектных генов фибриногена, активатора ингибитора плазминогена, метилентетрагидрофолат-редуктазы и гипергомоцистеинемия при болезни Мойя-Мойя (клиническое наблюдение) // Неврологический журнал. — 2007. — № 3. — С. 24–26.
3. Панунцев В.С., Христофорова М.И. Болезнь и синдром моя-мойя // Нейрохирургия. — 2001. — С. 6–10.
4. Пономарев В.В., Юдина О.А. Болезнь моя-моя: клинический и патоморфологический случаи // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 4(20). — С. 110–114.
5. Рогач Е.С., Биллер Дж. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 260. — С. 7–23.
6. Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Трофимова Т.Н. Болезнь и синдром Мойя-Мойя у детей / Цереброваскулярная патология у детей. — СПб.: Изд-во «Десятка», 2006. — С. 239–254.
7. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. — М., 2002. — 48 с.
8. Ajzenberg N., Berroeta C., Philip I., Grandchamp B., Ducellier P., Huart V., Verpillat P., Guillin M.C., Benessiano J. Association of the -92C/G and 807C/T polymorphisms of the alpha2 subunit gene with human platelets alpha2beta1 receptor density // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — № 25(8). — P. 1756–1760.
9. Augeri A.L., Tsongalis G.J., Van Heest J.L., Maresh C.M., Thompson P.D. The endothelial nitric oxide synthase -786 T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure // Atherosclerosis. — 2009. — № 204(2). — P. 28–34.
10. Bonduel M., Hepner M., Sciuccati G., Feliú A., Tenembaum S. Prothrombotic Disorders in Children with Moyamoya Syndrome // Stroke. — 2001. — № 32. — P. 1786–1792.
11. Bowen M.D., Burak C.R., Barron T.F. Childhood ischemic stroke in a nonurban population // J. Child. Neurol. — 2005. — № 20. — P. 194–197.
12. Cerebrovascular Diseases / Ed. by B.P. Garg, A. Bruno, J. Biller. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 489–493.
13. Cerrato P., Grasso M., Lentini A., Destefanis E., Bosco G., Caprioli M., Bradac G.B., Bergui M. Atherosclerotic adult Moya-Moya disease in a patient with hyperhomocysteinaemia // Neurol. Sci. — 2007. — Vol. 28(1). — P. 45–47.
14. Cheong P.L., Lee W.T., Liu H.M., Lin K.H. Moyamoya syndrome with inherited proteins C and S deficiency: report of one case // Acta Paediatr. Taiwan. — 2005. — Vol. 46(1). — P. 31–34.
15. Cho S.H., Ryu C.H., Oh C.K. Plasminogen activator inhibitor-1 in the pathogenesis of asthma // Exp. Biol. Med. — 2004. — № 229(2). — P. 138–146.
16. Choi J.U., Kim D.S., Kim E.Y., Lee K.C. Natural history of moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non-surgery groups // Clin. Neurol. Neurosurg. — 1997. — № 99, Suppl. 2. — P. 11–18.
17. Czekay R.P., Wilkins-Port C.E., Higgins S.P., Freytag J., Overstreet J.M., Klein R.M., Higgins C.E., Samarakoon R., Higgins P.J. PAI-1: An Integrator of Cell Signaling and Migration // Int. J. Cell. Biol. — 2011. — Article ID 562481. — 9 pages.

18. Fukui M., Kono S., Sueishi K., Ikezaki K. Moyamoya disease // *Neuropathology*. — 2000. — № 20. — P. 61–64.
19. Fukui M. Current state of study on moyamoya disease in Japan // *Surg. Neurol.* — 1997. — Vol. 47. — P. 138–143.
20. Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease) // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 1997. — № 99. Suppl. 2. — P. 238–240.
21. Ganesan V., Prengler M., McShane M. et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke // *Ann. Neurol.* — 2003. — № 53. — P. 167–173.
22. Gorrotxategi P., Reguilon M., Gaztanaga R. et al. Moyamoya disease in a child with multiple malformation // *Rew. Neurol.* — 1995. — Vol. 23. — № 120. — P. 403–405.
23. Ikezaki K. Rational approach to treatment of moyamoya disease in childhood // *J. Child Neurol.* — 2000. — № 15. — P. 350–356.
24. Izawa H., Yamada Y., Okada T., Tanaka M., Hirayama H., Yokota M. Prediction of Genetic Risk for Hypertension // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 1035–1040.
25. Jabbour R., Taher A., Shamseddine A., Atweh S.F. Moyamoya syndrome with intraventricular hemorrhage in an adult with factor V Leiden mutation // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol. 62(7). — P. 1144–1146.
26. Jeon H., Kim J.H., Kim J.H., Lee W.H., Lee M.S., Suk K. Plasminogen activator inhibitor type 1 regulates microglial motility and phagocytic activity // *J. Neuroinflammation*. — 2012. — № 9. — P. 149.
27. Kenet G., Lütikhoff L.K., Albisetti M., Bernard T. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children. — P. a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 1838–1847.
28. Kurokawa T., Chen Y.J., Tomita S., Kishikawa T., Kitamura K. Cerebrovascular occlusive disease with and without the moyamoya vascular network in children // *Neuropediatrics*. — 1985. — № 16. — P. 29–32.
29. Lijnen H.R. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — № 3(1). — P. 35–45.
30. Matsushima Y. *Moyamoya Disease / Neurological Surgery*. — Philadelphia: P. Saunders WB, 1996. — Vol. 2. — Chapt. 49. — P. 1202–1223.
31. Munot P., Crow Y.J., Ganesan V. Paediatric stroke: genetic insights into disease mechanisms and treatment targets // *Lancet Neurol.* — 2011. — № 10. — P. 264–274.
32. Scott R.M., Smith E.R. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — № 360. — P. 1226–1237.
33. Scott R.M., Smith J.L., Robertson R.L., Madsen J.R. et al. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis // *J. Neurosurg.* — 2004. — № 100. Suppl. — P. 142–149.
34. Shanahan P., Hutchinson M., Bohan A. et al. Hemichorea, mouvement and ulcerative colitis // *Mov. Disord.* — 2001. — Vol. 16. — № 3. — P. 570–572.
35. Takagi Y., Kikuta K., Nozaki K., Hashimoto N. Histological features of middle cerebral arteries from patients treated for Moyamoya disease // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. — 2007. — № 47. — P. 1–4.
36. Takagi Y., Kikuta K., Sadamasa N., Nozaki K., Hashimoto N. Proliferative activity through extracellular signal-regulated kinase of smooth muscle cells in vascular walls of cerebral arteriovenous malformation // *Neurosurgery*. — 2006. — № 58. — P. 740–748.
37. Tsuda H., Hattori S., Tanabe S., Nishioka S., Matsushima T. et al. Thrombophilia found in patients with Moyamoya disease // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. — 1999. — Vol. 99, Suppl. 2. — P. 224–228.
38. Welch G., Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338 (15). — P. 1042–1050.
39. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young» // *Stroke*. — 2008. — № 39. — P. 2644–2691.



© Коллектив авторов, 2012

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО АБСЦЕССА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ У РЕБЁНКА

Д. А. Мирсадыков, М. М. Абдумажитова, О. А. Усманханов, Э. Ш. Халикулов

Ташкентский педиатрический медицинский институт (кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии), Ташкент, Узбекистан

Ташкентский областной многопрофильный медицинский центр (отделение нейрохирургии), Ташкент, Узбекистан

Представлено редкое наблюдение интрамедуллярного абсцесса на уровне тел VTh_{XII}-L₁ без дермального синуса у ребёнка дошкольного возраста. Характер заболевания был выявлен только на операции. Срок ремиссии составил примерно 7 месяцев, после чего был отмечен рецидив абсцесса. В результате повторной операции состояние компенсировалось, неврологический дефицит регрессировал. Через 4 года после повторной операции состояние ребёнка удовлетворительное, неврологическая симптоматика минимальна, картина МРТ стабильная. Всё это позволяет говорить о выздоровлении. Несмотря на имевшие место диагностические и терапевтические ошибки, результат лечения в конечном итоге оказался вполне хорошим, а само наблюдение весьма показательным и познавательным.

Ключевые слова: интрамедуллярные абсцессы у детей, магнитно-резонансная томография, КТ-миелография, хирургическое лечение.

Rare observation of intramedullary abscess on the level of VTh_{XII}-L₁ bodies without dermal sinus in pre-school age infant was presented. The character of the disease was revealed only at the operation. The period of remission composed approximately 7 months, then relapse of abscess was noted. As the result of the repeated operation the condition was compensated, the neurologic deficit regressed. In 4 years after repeated operation the condition of the infant is satisfactory, neurologic symptomatology is minimum, the picture of MRI is stable. All these permit to say about recovery. Notwithstanding on diagnostic and therapeutical mistakes which were taken place, finally the result of treatment was quite well, and observation itself was highly demonstrative and cognitive.

Key words: *intramedullary abscess in childhood, magnetic resonance imaging, CT-myelography, surgical treatment.*

Интрамедуллярный абсцесс в детском возрасте — крайне редкое заболевание [1, 8, 14, 16, 20, 23, 28]. В мирное время интрамедуллярные гнойники гематогенного происхождения являются казуистикой [7]. О редкости этого заболевания можно судить по тому, что в фундаментальных русскоязычных руководствах последних лет по нейрорентгенологии упоминание о внутриспинномозговых абсцессах отсутствует [3, 6]. Считается, что лечение пациентов с воспалительными заболеваниями ЦНС не является тактико-организационной проблемой нейрохирургии [2]. Соотношение эпидуральных, интрамедуллярных и субдуральных гнойников составляет примерно 14:6:1 [21]. Интрамедуллярный абсцесс возникает, как известно, в результате неспецифической септической гематогенной эмболии (стафилококк, стрептококк, кишечная палочка,

пневмококк, веретенообразная палочка) [1, 28]. Причинами интрамедуллярных абсцессов чаще всего являются воспалительные процессы в лёгких, почках, эндокарде, аборты, воспаление врождённых кист позвоночного канала, травма позвоночника и спинного мозга [4, 5, 12, 13, 15, 24–26]. Помимо этого, интрамедуллярный абсцесс может быть результатом гнойного миелита, который в свою очередь может быть последствием гнойного процесса на месте остеомиелита позвоночника в сочетании с гнойным эпидуритом [1, 9, 11, 17, 19, 22, 27]. Приблизительно в 12% наблюдений причину интрамедуллярных абсцессов выяснить не удается [8, 18]. Диагноз абсцесса спинного мозга чаще всего устанавливают только во время операции [1, 5, 9, 10, 17, 20]. Согласно классическим руководствам, до широкого применения в клинической практике методов

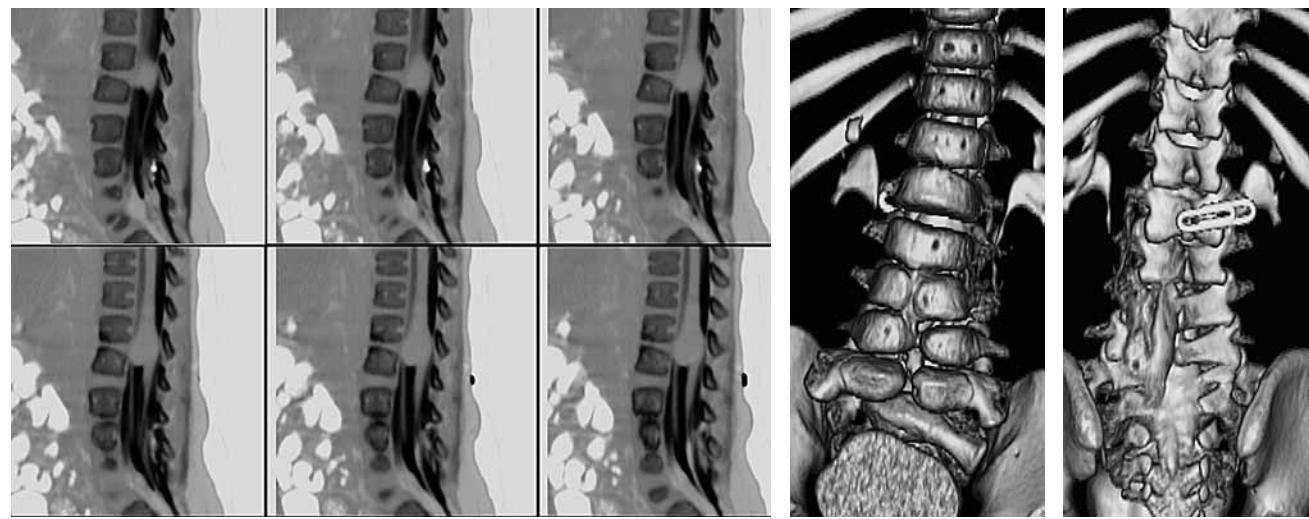


Рис. 1. МСКТ в сагиттальной — а, и в 3D-реконструкции (вид спереди — б, вид сзади — в). Определяется частичный блок спинального субарахноидального пространства и «раздутость» конуса спинного мозга на фоне расширенного на этом уровне позвоночного канала. Незаращение дужек нижних поясничных и крестцовых позвонков и тел $VL_{IV-V-VI}$

прижизненной визуализации смертность при интрамедуллярных абсцессах (как среди оперированных, так и неоперированных больных) была весьма высока (80–90 %), тогда как в настоящее время варьирует в пределах 10–20 % [1, 5, 10, 14]. Остаточный неврологический дефицит при этом заболевании достигает 70 % [4, 5, 8, 14, 16, 24].

Принимая во внимание эти обстоятельства, считаем возможным представить клиническое наблюдение за ребёнком с рецидивирующим течением интрамедуллярного абсцесса на уровне тел $VTh_{XII}-L_1$.

Девочка И. У., 4-х лет, поступила в нейрохирургическое отделение Ташкентского областного многопрофильного медицинского центра с жалобами (в том числе и со слов родителей) на боль в правой ноге, ограничение движений в ней, нарушение сна, плаксивость, потливость, снижение аппетита, временами глубокие вздохи, вздрагивания, запоры, отставание в психомоторном развитии, эмоциональную лабильность. Начало заболевания острое — за 9 месяцев до поступления внезапно появилась боль в правой ноге. Было сделано обезболивание, и боль прекратилась. Боль в правой ноге

возобновилась спустя полгода. Через сутки присоединились головная боль, многократная рвота, гипертермия. В течение 10 дней с диагнозом «острый серозный менингит» лечилась стационарно. Состояние девочки постепенно стабилизировалось. По заключению магнитно-резонансной томографии (МРТ) интрамедуллярное образование размерами $9 \times 12 \times 9$ мм было расценено как киста. За 2 месяца до поступления ребёнок заболел вирусным гепатитом «А», по поводу чего проводилось амбулаторное лечение. За месяц до поступления девочка госпитализирована в клинику педиатрического института, где по электромиографии выявлены признаки радикуломиелопатии на уровне поясничного утолщения. Там же была произведена лумбальная пункция и мультиспиральная компьютерно-томографическая (МСКТ) миелография с омнипаком (вероятнее всего, для исключения дермального синуса). По МСКТ-миелографии было определено, что до уровня VL_1 распределение контрастного вещества равномерное, а выше уровня VL_1 определяется ослабление контрастирования. Выявлено расщепление тел и дужек нижних поясничных и крестцовых позвонков (рис. 1). Признаков

дермального синуса обнаружено не было. После проведённой миелографии состояние ребёнка ухудшилось, боль усилилась, появились вздрагивания, вздохи, и девочка перестала ходить. В связи с этим больная была переправлена в нейрохирургический стационар.

Состояние при поступлении было тяжёлым. В соматическом статусе острой и хронической патологии не выявлено. Вынужденное положение на левом боку с приведением ног к животу. Сознание ясное. Ребёнок негативен к осмотру, фиксирует взгляд, прослеживает за игрушками. Мышечный тонус в руках контрактильный, в правой ноге снижен, в левой ноге повышен по спастическому типу. При вертикализации удерживает голову, ногами плохо упирается, приподнимает правую ногу. Брюшные рефлексы угнетены. Сухожильные и периостальные рефлексы верхних конечностей средней живости, коленный слева и ахилловый справа повышенены. Клонус правой стопы. Сила в верхних конечностях составляет 5 баллов, в правой ноге – 3 балла, в левой – 4 балла (нижний парапарез). На болевые раздражения реагирует отдергиванием конечностей. Сидит уверенно. Менингиальных симптомов нет. Симптом Нери положительный. На горшок не просится. Анус сокращается, анальный рефлекс не вызывается. Стул со склонностью к запорам. Мочеиспускание с натуживанием. Пальпаторно и перкуторно боль в поясничной области, анталгический сколиоз.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: интрамедуллярно, срединно, на уровне тел VTh_{XII}-VL_{II} определяется крупное размерами 15×15×38 мм кистозное образование неправильной формы, с нечёткими контурами, с однородными гиперинтенсивными в режиме T2 и слабо гипоинтенсивными в T1 сигнальными характеристиками. Конский хвост деформирован, смещён кзади (рис. 2).

Показатели общего анализа крови на протяжении периода наблюдения за больной оставались в пределах допустимых колебаний. Лишь однократно был отмечен эпизод лимфоцитоза до 44 % и ускорения СОЭ до 15 мм/ч.

Сложность и неоднозначность создавшейся ситуации склонили диагностическую версию



Рис. 2. МРТ в сагittalной проекции. Определяется «раздутость» конуса спинного мозга

к несколько неверному направлению. Предполагалось, что у ребёнка имеет место сочетанное поражение нервной системы: 1) spina bifida anterior и occulta, 2) дипломиelia нижнегрудного и поясничного отделов спинного мозга, 3) интрамедуллярное кистозное образование на уровне тел VTh_{XII}-VL_{II} (субдуральный синус, эпидермоид?), 4) вероятный синдром фиксированного спинного мозга. Увеличение в динамике размеров патологического образования спинного мозга и ухудшение клинической симптоматики после выполненной лумбальной пункции и миелографии не исключало наличия опухоли.

Принимая во внимание нарастание клинической симптоматики сдавления спинного мозга и его корешков, больной проведена операция: ламинэктомия VTh_{XII}-VL_{II}, опорожнение интрамедуллярного абсцесса. После ламинэктомии обнаружено, что твёрдая оболочка мозга в этой зоне напряжена, пульсацию мозга не передаёт. По мере рассечения твёрдой оболочки мозга в рану стала выбухать арахноидальная оболочка, которая тоже была рассечена, после чего стал поступать прозрачный ликвор. Просматривается утолщённый спинной мозг, пульсация которого активизировалась по мере выделения ликвора. При ревизии субдурального пространства патологических образований не выявлено. По средней линии произведена миелотомия протяжённостью до 0,8 см. На глубине 0,2–0,3 см обнаружена патологическая ткань тёмно-серого цвета – капсула образования. Капсула рассечена, и при этом

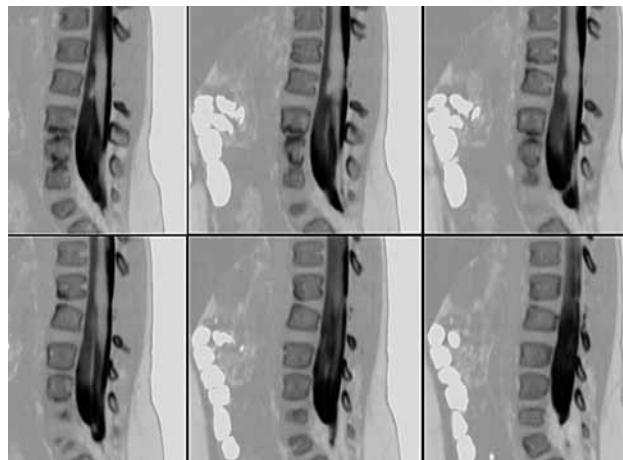


Рис. 3. МСКТ в сагиттальной реконструкции. Сохраняется частичный блок спинального субарахноидального пространства, несмотря на то что «раздущность» конуса спинного мозга значительно регрессировала

в рану стал поступать гной серо-зелёного цвета без запаха. Гной по возможности максимально отмыт. Доступная визуализации часть капсулы абсцесса тупо отслоена от спинного мозга в пределах видимости и иссечена. Невидимая в обозримой ране часть капсулы оставлена, так как её визуализация в оральном и каудальном направлении потребовала бы дополнительной миелотомии. Остатки капсулы было решено не иссекать в связи с травматичностью. Образовавшаяся полость многократно промыта. Твёрдая оболочка мозга ушита. В субдуральном пространстве оставлен силиконовый пассивный дренаж.

В мазках гноя выявлены нейтрофильные лейкоциты, эпителиальные клетки с дистрофическими изменениями, эритроциты. Гистологическое заключение: фиброзная ткань со стенки кисты. В ликворе имел место лишь небольшой нейтрофильный цитоз. При посеве ликвора и гноя роста микрофлоры не получено.

Через субдуральный дренаж в течение 12 суток проводилось промывание растворами антибиотиков. Антибактериальная терапия была представлена зинацефом (14 дней) и метрогилом (5 дней). Отмена антибиотиков была обоснована отсутствием гипертермии, воспалительных изменений в крови и санацией

промывных вод по дренажу. В послеоперационном периоде прекратились боли в пояснице и правой ноге, прекратились вздрагивания. Увеличился объём и сила движений в правой ноге. Ребёнок смог лежать на животе и на спине, свободно разгибать ноги. Стул стал регулярным. Заживление раны первичное. В удовлетворительном состоянии пациентка была выпisана.

При контрольном обследовании через 2 месяца после операции высказывались жалобы на то, что ребёнок временами не удерживает мочу. За время, прошедшее после выписки из стационара, проводилось медикаментозное лечение, на фоне которого девочка активизировалась, стала самостоятельно переворачиваться со спины на бок и на живот, перекатываться. Состояние объективно удовлетворительное. Мишечный тонус в руках контрактильный, в ногах спастический. Брюшные рефлексы вызываются. Сухожильные и периостальные рефлексы повышенны, без асимметрии. Клонус обеих стоп. Симптом веера справа. Нарушений болевой чувствительности нет. Оценка движений во всех конечностях составляет 5 баллов. Менингиальных симптомов нет. Анус сомкнут, анальный рефлекс вызывается. Стул регулярный. Мочеиспускание временами непроизвольное (позывы на мочу якобы чувствует, но часто не удерживает). По МСКТ миелографии сохраняется частичный блок спинального субарахноидального пространства (рис. 3).

При очередном контрольном осмотре через 6 месяцев после операции жалоб активно не высказывала. Рефлексы рук средней живости, ног оживлены, клонусоид правой стопы. Физиологические отправления регулярные, контролировала их функцию. Была активной и самостоятельной, могла сидеть и ходить. Нарушений болевой чувствительности не выявлено. Походка скованная, при ходьбе несколько пошатывалась. По МРТ выявлена остаточная ненапряжённая интрамедуллярная полость (рис. 4).

Повторно была госпитализирована через 8 месяцев после операции с жалобами (со слов отца) на боль в правой ноге и спине, капризность, вздрагивания во время сна, потливость,

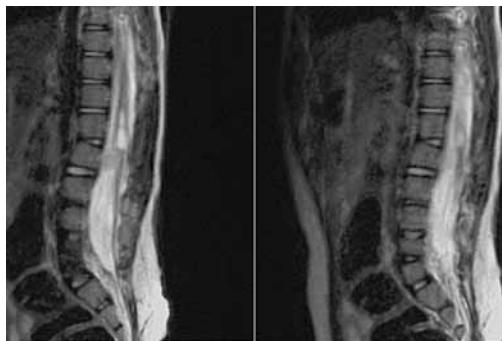


Рис. 4. МРТ в сагиттальной проекции. В области конуса спинного мозга визуализируется интрамедуллярное полостное образование с перегородками. Корешки конского хвоста не имеют чёткого структурного сигнала

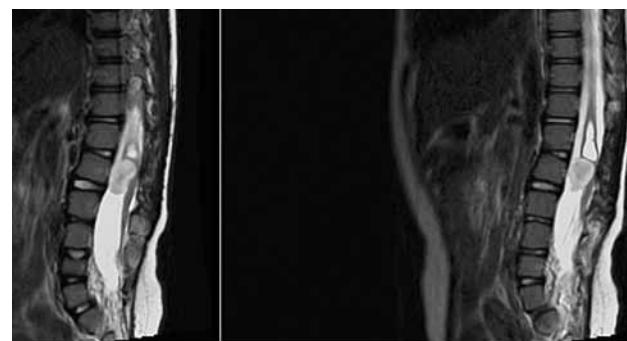


Рис. 5. МРТ в сагиттальной проекции. В проекции конуса спинного мозга визуализируется интрамедуллярное полостное образование с перегородками, ниже которого виден крупный гнойник

общую слабость, снижение аппетита. Примерно за неделю до госпитализации начала беспокоить боль в спине. Спустя 4 дня появилась боль в правой ноге.

Объективно: состояние средней тяжести. Мочеиспускание регулярное, стул со склонностью к запорам. Тонус мышц в верхних конечностях контрактилен, в ногах повышен. Сила мышц в руках и левой ноге 5 баллов, в правой ноге 4 балла. Сухожильные и периостальные рефлексы в верхних конечностях средней живости, в нижних — оживлены, больше в правой с расширением рефлексогенных зон. Клонус обеих стоп. Брюшные рефлексы угнетены. Патологических рефлексов нет. Симптом Лассега положительный с двух сторон. Послеоперационный рубец на спине без воспалительных изменений. Перкуссия прилежащих остистых отростков вызывала болезненные ощущения.

МРТ: терминальный отдел спинного мозга на уровне тел VTh_{xii} и VL_{II} расширен, деформирован из-за наличия интрамедуллярно срединно на уровне VTh_{xii}-VL_I протяжённого кистозного участка с чёткими неровными внутренними контурами, однородными жидкостными сигнальными характеристиками, максимальным поперечным размером 0,7 см. Ниже данного участка по передней поверхности спинного мозга на уровне тела VL_I интрапирамедуллярно, интрадурально определяется овальной формы участок патологической

интенсивности размерами 1,9x1,53x2,61 см с чёткими неровными контурами, неоднородными жидкостными сигнальными характеристиками (интенсивность сигнала жидкости выше, чем у ликвора) (рис. 5).

Через 8 месяцев после первой операции больной произведена: реоперация, опорожнение интрамедуллярного абсцесса на уровне тел VTh_{xii}-VL_I. Ход операции: частично резецированы дужки VTh_{xii} и L_{II}. Твёрдая оболочка мозга напряжена, пульсацию мозга не передаёт. Линейный разрез твёрдой оболочки. Выбухающая в рану арахноидальная оболочка рассечена, выведен прозрачный ликвор. Утолщённый спинной мозг стал пульсировать по мере выделения ликвора. На месте мозгового рубца (предыдущая миелотомия) произведена миелотомия размером до 1,0 см. На глубине 0,2–0,3 см обнаружена и рассечена капсула образования. В рану стал поступать гной серо-зелёного цвета без запаха. Гной по возможности отмыт. Фрагмент капсулы в пределах видимости тупо отслоен от спинного мозга и иссечен. Полость абсцесса обильно промыта растворами. В интрамедуллярной полости оставлен силиконо-вый пассивный дренаж. На твёрдую оболочку мозга наложены швы.

Через дренаж в течение 12 суток проводилось промывание растворами диоксидина. Согласно чувствительности проводилась терапия антибиотиками (клафораном на протяжении 2-х недель, метрогилом — 7 дней, впоследствии

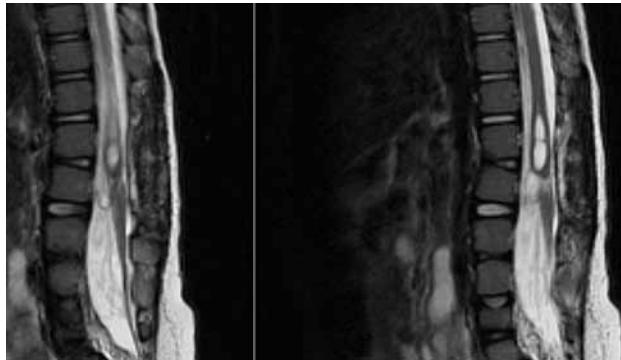


Рис. 6. МРТ в сагиттальной проекции. Гнойник не определяется, интрамедуллярное полостное образование уменьшилось в размерах

клафоран был заменён абакталом). В послеоперационном периоде регрессировали боли, гипестезия, вынужденное положение. Перестала вздрагивать во время сна, улучшился аппетит. Заживление раны первичное. Гистологическое заключение: фиброзная ткань с лейкоцитарной инфильтрацией. В бактериальном посеве гноя обнаружен *staphylococcus aureus*.

МРТ на 9-е сутки после операции: по сравнению с предыдущим исследованием отмечается положительная динамика (рис. 6). Ребенок в компенсированном состоянии был выписан.

При контрольном осмотре через 10 месяцев после второй операции жалоб не высказывает, сидит, ходит, тазовые функции контролирует, рубец спокойный. Тонус мышц ног повышен. Сухожильные рефлексы оживлены с расширением рефлексогенных зон, больше ахилловы, слабоположительный рефлекс Бабинского слева. МРТ: на уровне тел VTh_{xii}-L₁ определяется веретенообразной формы кистозное ненапряжённое расширение центрального канала с чёткими контурами, ликворными сигнальными характеристиками, размерами 8×8×29 мм (рис. 7). Ещё через 4 года после повторной операции состояние ребёнка вполне удовлетворительное, жалоб не высказывает. В неврологическом статусе и по МРТ картина прежняя.

Таким образом, несмотря на имевшие место определённые диагностические и терапевтические ошибки, результат лечения ребёнка

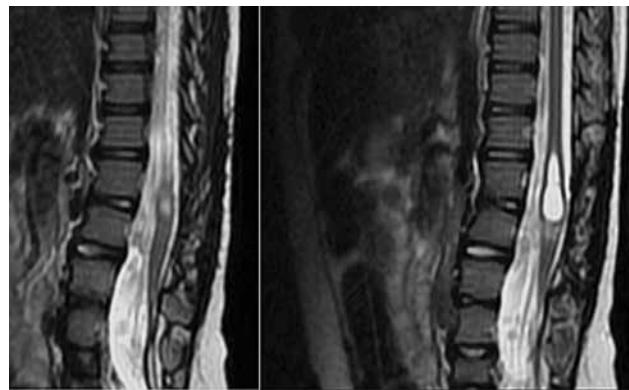


Рис. 7. МРТ в сагиттальной проекции. Интрамедуллярное полостное образование в динамике, по сравнению с предыдущим исследованием в размерах не изменилось. Конский хвост стал приобретать более очерченную конфигурацию, чего не просматривалось при предыдущих исследованиях

с интрамедуллярным абсцессом в конечном итоге оказался вполне хорошим, а само наблюдение весьма показательным и познавательным.

В продемонстрированном наблюдении интерес представляют следующие обстоятельства: 1) невыявленность первичного источника гнойной инфекции, а следовательно, и этиологии (не исключается и дизэмбриогенез); 2) вероятность заболевания интрамедуллярным абсцессом детей со спинальным дизрафизмом, но без дермального синуса; 3) сложность интерпретации томографических (МСКТ и МРТ) данных при спинномозговых гнойниках как в целом, так и в данном частном случае; 4) рецидивирующее течение заболевания; 5) регулярное диспансерное наблюдение за больной позволило в ранние сроки диагностировать рецидив гнойника.

Опыт, основанный на анализе представленного наблюдения, и данные, описанные в литературе, всё же не позволяют однозначно трактовать ряд ключевых положений хирургии интрамедуллярных абсцессов: 1) протяжённость необходимой ламинэктомии; 2) размеры разреза твёрдой оболочки мозга и миелотомии; 3) хирургическую тактику относительно капсулы интрамедуллярного абсцесса; 4) сроки дренирования полости абсцесса и проведения антибактериальной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арсени К., Симионеску М. Нейрохирургическая вертебро-медуллярная патология — Бухарест: ЕМ, 1973. — 416 с.
2. Иргер И.М., Макарова Е.В., Равикович М.А. и соавт. Спинальные эпидуральные абсцессы. — Л.: «Медицина», 1988. — 147 с.
3. Кондаков Е.Н., Берснев В.П., Симонова И.А. и соавт. Некоторые показатели работы нейрохирургической службы Российской Федерации в 2003 году // Нейрохирургия. — 2005. — С. 66–71.
4. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И. и соавт. Нейрорентгенология детского возраста. — М.: Антидор, 2001. — 456 с.
5. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. — М.: «Видар», 1997. — 471 с.
6. Кушель Ю.В. Абсцесс спинного мозга как осложнение существующего дермального синуса // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2008. — № 2. — С. 43–44.
7. Лившиц А.В. Хирургия спинного мозга. — М.: «Медицина», 1990. — 351 с.
8. Практическая нейрохирургия: руководство для врачей / под ред. Б.В. Гайдара. — СПб.: «Гиппократ», 2002. — 648 с.
9. Фадеев Б.П. Клиника и лечение гнойных спинальных эпидуритов (клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1989. — 17 с.
10. Черникова И.В. Дифференциальная диагностика опухолей и заболеваний спинного мозга с опухолеподобным течением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997. — 24 с.
11. Akalan N., Özgen T. Infection as a cause of spinal cord compression: A review of 36 spinal epidural abscess cases // Acta Neurochirurgica. — 2000. — Vol. 142, Issue 1. — P. 17–23.
12. Babu R., Jafar J., Huang P. P. Intramedullary abscess associated with a spinal cord ependymoma case report // Neurosurgery. — 1992. — Vol. 30. — P. 121–125.
13. Benzel D. L., Epstein M. H., Knuckey N. W. Intramedullary epidermoid associated with intramedullary spinal abscess secondary to a dermal sinus // Neurosurgery. — 1992. — Vol. 30. — P. 118–121.
14. Chidambaram B., Balasubramaniam V. Intramedullary abscess of the spinal cord // Pediatric Neurosurgery. — 2001. — Vol. 34. — P. 43–44.
15. Chiu S. Y., Ko P. S., Mak Y. K., Kou S. K., Lam J. J. Sacral epidural abscess complicating closed sacral fracture. A case report // Spine. — 2004. — Vol. 29. — P. 71–74.
16. Erlich J. H., Rosenfeld J. V., Fuller A. Acute intramedullary spinal cord abscess: Case report // Surg. Neurol. — 1992. — Vol. 38. — P. 287–291.
17. Fraser R. A. R., Ratzan L., Wolpert S. M., Wentz L. Spinal subdural empyema // Arch. Neurol. — 1973. — Vol. 28. — P. 235–238.
18. Huang R. C., Shapiro G. S., Lim M., Sandhu H. S., Lutz G. E., Herzog R. J. Cervical epidural abscess after epidural steroid injection // Spine. — 2004. — Vol. 29. — P. 7–9.
19. Kiymaz N., Yilmaz N., Demir Ö. Spinal cord compression from spinal tuberculosis in a child // Pediatric Neurosurgery. — 2006. — Vol. 42. — P. 180–182.
20. Koppel B. S., Daras M., Duffy K. R. Intramedullary spinal cord abscess, // Neurosurgery. — 1990. — Vol. 26. — P. 145.
21. Kumar S., Gulati D. R. Spinal abscesses. A report on 22 cases // J. Neurol. Soc. India. — 1978. — Vol. 26. — P. 193–195.
22. Marquardt G., Setzer M., Seifert V. Protein S-100b for individual prediction of functional outcome in spinal epidural empyema // Spine. — 2004. — Vol. 29. — P. 59–62.
23. Marwah R. K., Khosla V. K., Agarwal K. C. Intramedullary spinal cord abscess // Indian Pediatr. — 1985. — Vol. 22. — P. 71.
24. Muzumdar D., Bhatt Y., Sheth J. Intramedullary cervical neurenteric cyst mimicking an abscess // Pediatric Neurosurgery. — 2008. — Vol. 44. — P. 55–61.
25. Rifaat M., El-Shafel I., Samra K., Sorour O. Intramedullary spinal abscess following spinal puncture. Case report // J. Neurosurg. — 1973. — Vol. 38. — P. 366–367.
26. Tsurubuchi T., Matsumura A., Nakai K., Fujita K., Enomoto T., Iwasaki N., Nose T. Reversible holocord edema associated with intramedullary spinal abscess secondary to an infected dermoid cyst // Pediatric Neurosurgery. — 2002. — Vol. 37. — P. 282–286.
27. Tullo M. V. Jr. Intramedullary spinal abscess: A case report within a review of 53 previously described cases // Surg. Neurol. — 1977. — Vol. 7. — P. 351–356.
28. Youmans J. R. Intramedullary abscess // Neurological Surgery. — 1990. — Vol. 6. — P. 3730.

© Коллектив авторов, 2012

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА УШИБОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ

Е. В. Левитина, А. Г. Немков, Е. В. Захарчук, Д. Г. Пичугов

Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

Изучены клинические и компьютерно-томографические особенности черепно-мозговой травмы и острых нарушений мозгового кровообращения у детей. Выделены дифференциальные признаки. На основании этих признаков предложена компьютерная программа дифференциальной диагностики сравниваемых состояний.

Ключевые слова: диагностика ЧМТ, дифференциальная диагностика, автоматизация диагностики.

The authors investigated a clinical and computerized tomographic indication of traumatic brain injury and stroke in children. They identified same distinctive features. Based on these indications was proposed a computer program for differential diagnosis.

Key words: diagnosis TBI, differential diagnosis, automatization of diagnostics.

Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) до настоящего времени остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения развитых стран [4].

По данным Т. Colak с соавт. (2012), по сводной статистике от одной трети до половины от всех случаев травматической смертности детского населения приходится на причины, связанные с травмой головы. Лишь около 30% пациентов детского возраста с травматическим повреждением мозга имеют хорошее восстановление (видимо, не учитывается сотрясение головного мозга) [9].

Значительная распространенность, высокий процент неблагоприятных исходов, большой социально-экономический ущерб, наносимый ЧМТ, обуславливают актуальность проблемы максимально раннего оказания специализированной помощи и связанной с этим ургентной дифференциальной диагностики. В то же время констатируется ежегодное нарастание недостатков и ошибок в оказании медицинской помощи на догоспитальном и стационарном этапах [6].

Не менее актуальной проблемой детской неврологии являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Частота инсультов у детей по литературным данным колеблется в пределах 2–7 на 100 тыс. детей в год [2]. Согласно обобщенным данным Национального центра статистики здоровья США за 1999 г.,

распространенность этого заболевания в детской популяции достигает 13,5 на 100 тысяч; из них геморрагические инсульты регистрируются с частотой 2,9, а ишемические – 7,8 на 100 тыс. в год.

Lori C. Jordan с соавт. [8] в качестве основной причины задержки при постановке диагноза ОНМК у лиц детского возраста называют широту и сложность дифференциального диагноза ОНМК. Необходимо отметить, что частыми провоцирующими факторами «педиатрических» ОНМК являются легкая травма головы и инфекционные заболевания, что нередко приводит к диагностическим ошибкам. Особое место занимает спонтанная и травматическая диссекция, связанная с травмой головы и шеи, – от 6 до 20% всех причин детского ишемического инсульта [7]. В отличие от прежних лет, задержка в постановке диагноза ОНМК происходит в большей части на госпитальном этапе [8]. Лишь у 64,1% пациентов детского возраста диагноз ОНМК установлен сразу, наиболее часто сложности возникают при проведении дифференциального диагноза с ЧМТ, остро манифестирующей нейроинфекцией и эпилепсией [2].

Дифференциальная диагностика изучаемой патологии не всегда оказывается возможна даже в стационарах, имеющих круглосуточно работающий компьютерный томограф (КТ) (изоденсивные контузионные очаги, КТ-невизуализирующиеся САК, ранняя фаза исследования при ряде состояний и т. д.). При этом

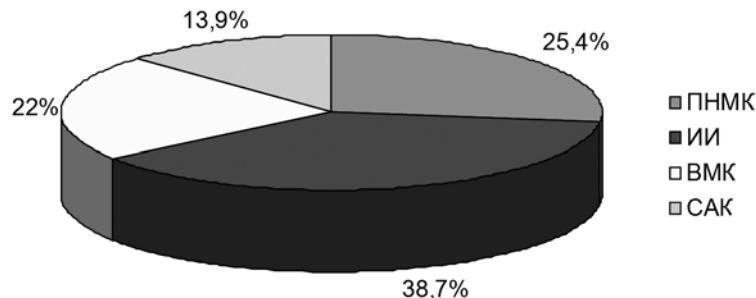


Рис. 1. Нозологическая структура распределения пациентов с ОНМК

даже в столичных городах России круглосуточно работающих томографов явно недостаточно [1]. Серьезные проблемы связаны с объективными сложностями сбора анамнеза вследствие возраста пострадавших, тяжести состояния и других причин.

Вышеизложенное определяет актуальность и востребованность научных разработок, направленных на дифференциальную диагностику травматического поражения головного мозга и инсультов у детей.

Нашими предыдущими исследованиями [3] были предложены критерии дифференциальной диагностики ушибов мозга и инсультов у взрослых, однако они не учитывали более сложный в дифференциальном плане контингент пациентов — лиц детского возраста. Данное обстоятельство определило цель настоящей работы.

Под наблюдением находилось 183 пациента детского возраста, которые составили две группы сравнения.

В первую группу вошли 62 пациента с ОНМК. Группа набрана проспективно — включала все лица детского возраста, прошедшие лечение в детском отделении ОКБ № 2 г. Тюмени за период с 01.01.2004 по 31.12.2011 с диагнозом ОНМК, нозологическое распределение внутри группы приведено на рис. 1.

Согласно полученным данным, в целом среди ОНМК детского возраста преобладали ишемические инсульты, составившие 38,7% от общего числа, вместе с преходящими нарушениями их доля составляет 64,1%. Инсульты у детей 1-го года жизни составили половину всех зарегистрированных случаев, у детей старше 10 лет

преобладали преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК). При ишемическом инсульте поражался преимущественно бассейн левой средней мозговой артерии, реже бассейны других артерий. При геморрагическом инсульте доминировали паренхиматозные и субарахноидальные кровоизлияния.

Вторую группу составил 121 пациент детского возраста с ушибом головного мозга различной степени тяжести. Критерием исключения являлась постановка заключительного диагноза сотрясения головного мозга, по причине крайне редкой необходимости проведения дифференциального диагноза между ОНМК и легкой ЧМТ у пациентов детского возраста. Группа набрана проспективно — включала всех детей с изучаемой патологией, прошедших лечение в нейрохирургическом отделении ОКБ № 2 г. Тюмени за 2011 год, распределение по нозологическим формам ЧМТ внутри группы приведено на рис. 2 (соответствует классификации по МКБ 10).

Обследование проводилось в соответствии с протоколом, который включал изучение соматического, неврологического, локального статуса по унифицированной схеме осмотра пациента детского возраста с ОНМК и ушибом головного мозга, ряд лабораторных тестов. Систематизация данных пациентов с ОНМК осуществлялась с помощью «Регистрационной карты больного инсультом», разработанной на кафедре неврологии детского возраста (РМАПО). Всем пациентам выполнена компьютерная томография головного мозга (аппарат Siemens Somatom, Toshiba somatom emotion),

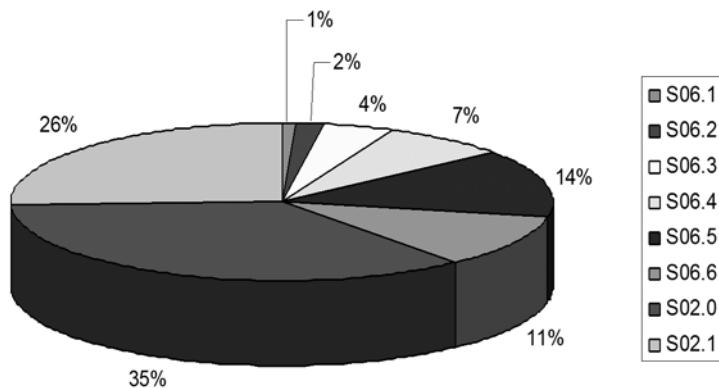


Рис. 2. Нозологическая структура группы пациентов с ЧМТ

дополнительно части больных выполнена МРТ (Siemens) по стандартной и сосудистой методикам. Все пациенты осмотрены в динамике. Статистическая обработка материала выполнена с использованием ППП Biostat 6,0 By St. Glanz.

При анализе полученных данных нами было подтверждено, что компьютерная томография не во всех случаях при раннем обследовании пациентов обеих групп позволяет обнаружить прямые признаки того или иного патологического состояния. Так, по нашим данным, на момент поступления КТ оказывалась малоинформативной в 4,1% ($n=5$) случаев ушиба головного мозга, что несколько ниже литературных данных, вероятно, по причине использования современного спирального компьютерного томографа. В группе лиц с ОНМК, среди пациентов с ишемическим инсультом и преходящими нарушениями мозгового кровообращения на момент поступления компьютерная томография не выявила специфических изменений в 83,3% случаев ($n=35$). Полученная разность достоверна (критерий Фишера составил $p=0,00001$). Чем оперативнее пациент поступает в приемное отделение клиники, тем менее информативной оказывается КТ при данной патологии. В группе лиц с внутримозговыми кровоизлияниями и субарахноидальными кровоизлияниями КТ во всех случаях подтверждала диагноз.

Определенное значение имеют данные анамнеза, преимущественно о факте травмы. Однако упоминание о падении ребенка не должно являться абсолютным критерием ЧМТ, а мно-

гократные падения с высоты своего роста, следующие друг за другом, — достоверно чаще встречались при ОНМК и, вероятно, связаны с парезом конечности (при ушибах мозга многократные падения не были описаны родителями пациентов, в группе ОНМК — отмечены у 6 заболевших, критерий Фишера составил $p=0,0001$), подобные данные приведены в клиническом примере.

Следы травмы также не являлись абсолютным признаком травматического повреждения головного мозга и были выявлены в 9,7% случаев среди детей с ОНМК. В группе лиц с травматическим повреждением головного мозга следы травмы обнаружены в 79,3% случаев. Полученная разность достоверна (достоверность разности относительных величин: $z=8,8$; $p=0,0001$). Множественные следы травмы были выявлены только при травматическом поражении головного мозга. Если провести сравнение со взрослыми пациентами, то в группе ОНМК у детей следы травмы выявлялись несколько реже, чем в аналогичной группе взрослых (9,7 и 14% соответственно), однако разность долей недостоверна.

Отдельную, весьма важную на наш взгляд группу составляют дети со следами травмы на переднебоковой поверхности шеи (проекция сосудистого пучка). Несмотря на невозможность статистического подтверждения вследствие недостаточности выборки ($n=3$), данный признак считаем достаточно важным, так как он отражает одну из особенностей патогенеза ишемии у детей с ОНМК, связанную с диссекцией сосудов [7].

Определенный интерес представляет анализ расстройств сознания среди пациентов сравниваемых групп.

В группе детей с травматическим поражением головного мозга количественные нарушения сознания встречались в 6,6% случаев, среди пациентов с ОНМК в 1 случае (1,6%). Разность долей недостоверна. Однако для детей с ЧМТ характерно нарастание степени расстройства сознания уже на протяжении первых 6 часов динамического наблюдения. Так, во второй группе, расстройства сознания к 6-часовому интервалу выявлены уже в 14% случаев, тогда как в первой группе их число осталось тем же ($n = 1$; $p = 1,6\%$), полученная разность достоверна ($z = 2,41$; $p = 0,016$). Качественных расстройств сознания среди пациентов сравниваемых групп выявлено не было.

Важным является изменение эмоционального фона среди больных сравниваемых групп. Так, среди детей с ЧМТ достоверно чаще встречались плач, страх, беспокойство ($P1 = 80\%$; $P2 = 7,6\%$; $z = 9,2$; $p = 0,0001$).

Рвота была выявлена у 59,5% больных ЧМТ и 14,5% случаев ОНМК, полученная разность достоверна ($z = 5,6$; $p = 0,0001$).

Общемозговая симптоматика в виде головных болей была отмечена у 55,4% больных ЧМТ и 32,3% лиц с ОНМК, полученная разность достоверна ($z = 2,6$; $p = 0,005$).

Среди критериев, заслуживающих внимания, следует отметить очаговые неврологические симптомы, которые имели место у пациентов обеих групп.

Наиболее важные, на наш взгляд, результаты получены при анализе двигательных нарушений у пациентов сравниваемых групп. Так, парезы конечностей среди пациентов с ОНМК были выявлены в 80% случаев, в то время как в группе лиц с травматическим поражением головного мозга в 17,4%, полученная разность достоверна (достоверность разности относительных величин: $z = 8,0$; $p = 0,0001$). Грубые парезы встречались только при ОНМК, что сопоставимо с данными, полученными у взрослых пациентов.

Заслуживают внимания особенности глязодвигательной симптоматики у пациентов сравниваемых групп. В группе лиц с травма-

тическим поражением головного мозга анизокория выявлена в 20,6% случаев, в группе лиц с ОНМК – в 6,5%, полученная разность достоверна ($z = 2,26$; $p = 0,024$).

Асимметрия лица с формированием периферического пареза лицевого нерва встречалась в 2-х случаях и имела место только при травматическом повреждении головного мозга. Центральный прозопарез встречался только при ОНМК ($n = 4$).

Разность в частоте выявления менингеальной симптоматики недостоверна по причине относительно позднего формирования менингеального симптомокомплекса у пациентов с травматическим поражением головного мозга ($z = 1,84$; $p = 0,02$), что было отмечено и в наших предыдущих работах со взрослыми пациентами [3].

В отличие от взрослых пациентов, достоверных изменений со стороны показателей гемодинамики у пациентов сравниваемых групп не было выявлено.

Нейропсихологическое тестирование было выполнено в сокращенном объеме (по данным диагностических альбомов А.В. Семенович, Л.С. Цветковой) и предполагало преимущественно оценку расстройств речи у детей сравниваемых групп. Большинство нарушений речи не имело связи с заболеванием, по поводу которого пациенты были госпитализированы. Афатические нарушения по типу сенсорной афазии выявлены у 2 пациентов с ОНМК (3,2%), травматические поражения головного мозга сопровождались преимущественно стресс-обусловленными нарушениями речи (задержка, мутизм).

Каждый из приведенных критериев в отдельности не является патогномоничным для того или иного патологического состояния и не может использоваться как решающий признак при принятии тактического решения.

Табличные методы в неотложной медицине, на наш взгляд, малоприменимы. В то же время с учетом современного состояния доступности информационных технологий – оптимальным вариантом может стать создание компьютерной программы дифференциальной диагностики сравниваемых состояний. По литературным данным, разработка экспертных систем с применением методов математического

моделирования, направленных на повышение эффективности диагностического процесса и, как следствие, постановки диагноза, позволяют значительно повысить качество и точность дифференциальной диагностики [5].

Основываясь на обнаруженных в литературе, а также собственных и уточненных критериях, нами была подготовлена компьютерная программа – информационная экспертная система дифференциальной диагностики травматического поражения головного мозга и ОНМК у детей, отличающаяся по своим критериям от программы дифференциальной диагностики у взрослых. Программа создана в среде программирования Delphi, позволяет оценивать вероятность сравниваемых патологических состояний. Интерфейс программы представлен окном с вопросами, ответы на которые сопоставляются с определенным «портретом». Заключение информационной экспертной системы оценивает вероятность сравниваемых нозологий у лиц детского возраста в процентах.

Клинический пример

Пациент С., 5 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом ЧМТ. Из анамнеза известно, что ребенок около 2 часов назад три раза подряд упал с высоты своего роста, после чего мама заметила слабость в правых конечностях, что позволило врачу скорой помощи обосновать ЧМТ. При осмотре ребенок в сознании, контактен, адекватен. Кожные покровы бледные. В неврологическом статусе обращает на себя внимание правосторонний грубый гемипарез. Локально ушибленная рана лобной области слева около 3 см, умеренно кровоточит. На КТ данных, подтверждающих патологический процесс, не выявлено. Ребенку ошибочно был поставлен диагноз ЧМТ, при выполнении МРТ на следующие сутки – выявлена типичная зона ишемии.

Данный клинический пример иллюстрирует возможность ошибочной интерпретации следов травмы, неправильную оценку значимости выявленных симптомов. По заключению предлагаемой компьютерной программы у пациента несколько больше вероятность ОНМК.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что возможно выделение статистически достоверных критериев комплексной дифференциальной диагностики травматического поражения головного мозга и ОНМК у детей. С учетом невозможности опираться на отдельные критерии, оптимальным и современным способом их использования является создание компьютерной программы дифференциальной диагностики сравниваемых состояний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Головко С.А. *Ошибки и их профилактика при хирургическом лечении больных с травматическими внутричерепными гематомами: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – М., 2010.
2. Сулимов А.В., Ковтун О.П., Львова О.А., Лушина М.Н. Клинико-эпидемиологические особенности течения инсультов у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2007. – № 2. – С. 18–22.
3. Немков, А.Г. Клиническая и компьютерно-томографическая дифференциальная диагностика ушибов головного мозга и инсультов в остром периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2008.
4. Талытов А.Э. и др. Прогнозирование исхода тяжелой черепно-мозговой травмы с помощью динамической оценки уровня протеина S-100 BETA в сыворотке крови // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – Том III. – № 3. – 2011. – С. 49–53.
5. Скудных А.С., Санников А.Г. Методика оценки клинической эффективности диагностической экспертной системы // Врач и информ. технологии. – 2007. – № 5. – С. 50–55.
6. Шукри А.А. и др. Медико-социальные аспекты черепно-мозговой травмы в г. Аден (Республика Йемен) // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2011. – № 4. – С. 48–51.
7. Lynch J. K., Deborah G.H., Veber de G. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke// Pediatrics. – 2002. – Vol. 109. – P. 116–123.
8. Lori C.J., Argye E. H. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke // Nature reviews. Neurology. – 2011. – Vol. 7(4). – P. 199–208.
9. Colak T. et al. Microarray-based gene expression analysis of an animal model for closed head injury // Injury. Online publication date. – 1-Feb-2012.

© Ю.В. Ветчинкина, А.П. Скоромец, 2012

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГИПОКСИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.В. Ветчинкина, А.П. Скоромец

Северо-Западный государственный медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Кардиологический диспансер, Сыктывкар, Республика Коми

В статье приведен обзор литературы по проблеме диагностики церебральных гипоксий у новорожденных. На сегодняшний день неонатологу предоставлен широкий выбор методов исследования головного мозга, но не все они дают возможность на 100% надежно диагностировать повреждение мозга. В последние годы большое внимание уделяется поиску новых биомаркеров ишемии, которые могли бы быстро и точно определить степень поражения головного мозга у новорожденных, родившихся в условиях гипоксии.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, методы исследования головного мозга, биомаркеры ишемии мозга.

The article contains the literature review on a problem of diagnostics cerebral hypoxia at newborns. For today the wide choice of methods of brain research is given neonatologist, but not all of them have possibility on 100% to diagnose brain damage. Last years the great attention is paid to search of new biomarkers of an ischemia which could quickly and precisely define degree of brain defeat at the newborns were born with hypoxia.

Key words: hypoxic-ischemic injury of the CNS, methods of research of a brain, biomarkers of an ischemia of a brain.

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в перинатальном периоде представляет собой важную медико-социальную проблему, оказывающую существенное влияние на многие индивидуальные особенности физической и интеллектуальной сфер развивающегося организма [13]. Поражение нервной системы в детском возрасте является одной из причин, обуславливающих высокую инвалидизацию и значительную смертность детей. По данным ВОЗ, до 65–80% патологии ЦНС связано с перинатальным поражением нервной системы, в 35–40% случаев заболевания приводят к инвалидизации и дезадаптации детей в более старшем возрасте [6, 12]. Если не принимать эффективных мер профилактики и не внедрять новые методы диагностики и лечения, то большинство детей с заболеваниями нервной системы не смогут жить полноценной жизнью [7].

Еще несколько лет назад считалось, что ведущими причинами поражения мозга у детей являются острая гипоксия и родовая травма. В последние годы широко распространилось представление о том, что доминирующее

значение в патологии плода и новорожденного имеет не столько острое воздействие на головной мозг в процессе родов, сколько предшествующее внутриутробное изменение структур мозга созревающего плода под влиянием многочисленных неблагоприятных факторов.

Асфиксия продолжительностью более 10 минут чаще возникает на неполноценной метаболической и морфофункциональной основе мозга, пострадавшего на ранних этапах онтогенеза [9].

Таким образом, гипоксическое поражение головного мозга у новорожденных является полиэтиологическим заболеванием и требует тщательного подхода к диагностике и, как следствие, профилактике неврологических заболеваний у детей.

На сегодняшний день диагностика перинатальных гипоксий базируется на изучении акушерского и гинекологического анамнеза у матери, течении беременности и родов, неврологическом обследовании новорожденного, оценке метаболических показателей, оценке по шкале Апгар, а также ряде дополнительных методов исследования: нейросонографии,

допплерографии, различных видах томографии: компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная; нейрофизиологических исследованиях: электроэнцефалографии, полиграфии, вызванных потенциалах, различных видах электромиографии; диагностических пункциях — ломбальной, субокципитальной и т. д. [6].

Важную роль играет состояние здоровья матери, на фоне которого произошла беременность. Многие соматические и неврологические заболевания, вредные привычки, недоедание, как количественное, так и качественное, тяжелый токсикоз беременных, перенашиваемость и т. д. ведут к формированию внутриутробной гипоксии. Также большое значение имеет степень выраженности этих заболеваний, их длительность и сочетание с теми или иными сопутствующими состояниями или заболеваниями [11].

В 1950 году американский акушер Вирджиния Апгар предложила шкалу для клинической оценки состояния новорожденного через 1 и 5 минут после рождения. Шкала Апгар позволяет оценивать состояние новорожденного в числовом значении от 0 до 10 баллов. Здоровые новорожденные имеют оценку 7–10 баллов по шкале Апгар. На сегодняшний день общепринято, что данная оценка не может быть единственным критерием асфиксии и низкая оценка по шкале Апгар через 1 минуту после рождения не всегда синоним асфиксии, так как ее могут иметь дети, родившиеся в состоянии кардиореспираторной депрессии.

Кардиореспираторная депрессия при рождении — синдром, характеризующийся наличием при рождении и угнетением в первые минуты жизни основных жизненных функций, включая брадикардию, неэффективное дыхание (гиповентиляцию), пониженный мышечный тонус, угнетение ЦНС, но при отсутствии в крови гиперкапнии, нередко и гипоксемии. При оценке по шкале Апгар через 1 мин такие дети имеют 4–6 баллов, но через 5 мин — 7 баллов и выше.

В Международной классификации болезней X пересмотра оценка по шкале Апгар не упоминается как диагностический критерий

асфиксии, а критериями тяжелой асфиксии при рождении являются:

- глубокий метаболический или смешанный ацидоз (рН менее 7,0) в крови пуповинной артерии;
- персистирование оценки по шкале Апгар 0–3 балла более 5 минут;
- доказанные полиорганные поражения: сердечно-сосудистой системы, легких, почек, ЖКТ, крови, т. е. полиорганская недостаточность.

Таким образом, динамическая оценка по шкале Апгар является в большей степени ценным показателем для объективизации состояния ребенка при рождении и верификации эффективности медицинских мероприятий сразу после рождения [6]. Также шкала не является прогностически достоверной в определении последствий гипоксических поражений мозга у новорожденного [29].

Ультразвуковые методы диагностики, например нейросонография, сегодня используются в основном как скрининговый метод, с помощью которого выделяются дети, которым необходимо более детальное обследование с помощью магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, протонно-спектроскопического исследования. Нейросонография, конечно, обладает рядом преимуществ, таких как высокая информативность, доступность, относительно низкая цена оборудования. Вместе с тем информация о конвекситальных отделах головного мозга и структурах задней черепной ямки, полученная этим методом, недостаточно объективна, что снижает диагностическую ценность НСГ. Кроме того, НСГ не позволяет диагностировать очень мелкие фокальные некрозы, явления диффузного глиоза и потери миелина [1, 28].

Допплерография также имеет невысокую диагностическую и прогностическую значимость в диагностике гипоксии мозга. Она отражает мозговой кровоток в определенный промежуток времени, учитывая фазовые колебания кровотока после родов и эпизода гипоксии, показатели допплерографии не отражают реальную динамику мозгового кровообращения и могут быть просто случайными.

Таблица 1

Корреляция оценки Апгар через 1 минуту и величины рН крови	
Оценка по Апгар	рН капиллярной крови
9 или 10	7,3–7,4 (нормальная)
7 или 8	7,2–7,29 (небольшой ацидоз)
5 или 6	7,1–7,19 (умеренный ацидоз)
3 или 4	7,0–7,09 (заметный ацидоз)
От 0 до 2	Ниже 7,0 (тяжелый ацидоз)

Диагностическая значимость допплерографии повышается при наличии у ребенка окклюзионных процессов и мальформаций сосудов, так как снижение кровотока здесь более стабильно вследствие ригидности сосудов [6].

Одними из наиболее точных методов диагностики ишемии являются магнитно-резонансная томография, аксиальная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, околоинфракрасная спектроскопия, магнитно-резонансная спектроскопия. Прогностическая ценность этих методов составляет около 90 %. Для проведения данных методов исследования необходима полная обездвиженность пациента, у новорожденных зачастую при проведении исследования проводится медикаментозная седация [6]. Это требует дополнительной подготовки ребенка, присутствия анестезиолога-реаниматолога, возрастают риски аллергических реакций, остановки дыхания и т.д. На сегодняшний день экономические возможности государства не позволяют провести 100%-ный охват новорожденных этими методами диагностики в связи с высокой стоимостью оборудования и невозможностью оснастить ими все родильные дома.

Необходимо отметить роль нейрофизиологических методов обследования в диагностике гипоксии-ишемии. По данным некоторых авторов, прогностическая значимость электроэнцефалографии составляет 93 % [19]. Также высока ценность при прогнозировании перинатальной асфиксии у методов исследования вызванных

потенциалов: зрительных [25] и соматосенсорных [21], она составляет около 100 %.

Биохимическая диагностика гипоксических поражений головного мозга основывается на исследовании кислотно-основного состояния. Наряду со снижением уровня рН и нарастания дефицита оснований значительную, возможно даже ведущую роль для функций головного мозга играет парциальное давление углекислого газа (рСО₂). Еще в начале 70-х годов E. Saling (1972) провел анализ и корреляцию оценки по Апгар через 1 минуту и величины рН крови (табл. 1) [6].

В последние годы особое внимание уделяется поиску новых биохимических маркеров для лабораторной диагностики ишемии головного мозга. В последнее десятилетие проведены клинические испытания ряда молекулярных и иммунохимических лабораторных тестов. Прошли испытания тесты на определение белка S-100 (S-100B), нейронспецифической энолазы, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), натрийуретического пептида мозга (BNP), D-димера, матриксной металлопротеиназы (ММР-9), моноцитарного хемотаксического белка. Среди всего спектра исследованных диагностикумов только тест PLAC (diaDexis, Inc., South San Francisco, CA, USA), основанный на определении липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), получил разрешение FDA (US Food and Drug Administration) для диагностики риска развития ишемической болезни сердца у взрослых и инсульта в долгосрочном периоде (риск

инсульта увеличивается в 2 раза при повышенных концентрациях PLAC в течение нескольких лет) [8, 23].

По Volpe J.J. [27], можно выделить следующие биохимические маркеры перинатальной гипоксии:

- в крови: мозговая фракция креатинкиназы, гипоксантин, мочевая кислота, свободное железо, аспартат-аминотрансфераза, эритропоэтин, β -эндорфин, магний, лактат;
- в моче: взаимоотношение лактата/пирувата, гипоксантин, мочевая кислота;
- в ликворе: мозговая фракция креатинкиназы, лактат, лактат-дегидрогеназа, гидроксибутират дегидрогеназа, продукты деградации фибриногена, аскорбиновая кислота, метаболиты арахидоновой кислоты (тромбоксан A2), глиальный фибриллярный кислый протеин, нейронспецифическая енолаза, цикло-АМФ, NGF-фактор роста нервов, интерлейкин-6.

В работе Т.Е. Таранушенко, О.С. Окуневой и др. (2010) в результате клинико-лабораторных исследований было доказано, что усиление выраженности структурных повреждений ткани головного мозга вследствие гипоксического поражения у новорожденных сопровождается увеличением концентрации маркера повреждения нейрональных клеток (нейронспецифической енолазы (NSE)), и снижением концентрации маркера астроглиальной природы (GFAP) в плазме периферической крови [10].

Нейротрофическими свойствами также обладают структурные белки. S100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Впервые определение белка S100 как маркера церебральной ишемии было предложено в 80-е годы XX столетия [24]. В последние годы белкам S100 как диагностическому критерию уделяется очень большое внимание. В многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных авторов, связанных с определением количества белка S100 и антител к нему при церебральной ишемии, доказывается возможность его использования в качестве маркера и диагностического критерия повреждения ткани мозга [2, 14, 30]. Выявляется достоверная

корреляционная связь между тяжестью поражения мозга и высоким титром белка S100 в сыворотке крови у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС [2], у пациентов с черепно-мозговой травмой [5, 20], у пациентов с ишемическим инсультом [4], с эпилепсией [26]. Существенным ограничением использования белка S100 и аутоантител к нему является его неспецифичность для ишемии. Такие же закономерности в изменениях этого биомаркера наблюдались при эпилепсии, рассеянном склерозе, травмах и опухолях нервной системы [3].

В последние годы уделяется большое внимание определению аутоантител к глутаматным рецепторам как маркерам церебральной ишемии. N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторы) – основной возбуждающий нейрорецептор, который регулирует электрическую активность нейронов. Данные рецепторы выявляются на поверхности эпителия микросудов, формирующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и участвуют в регуляции функции микросудов. Деградация NMDA-рецепторов, наблюданная в результате процессов нейротоксикоза, которые лежат в основе ишемического повреждения мозга, позволяет судить о степени поражения церебральных сосудов [16]. Уже на начальных этапах развития ишемии эмболические процессы в мелких мозговых сосудах активируют сериновые протеазы, которые «режут» мембранные «петли» NMDA-рецепторов, расположенные на поверхности синаптической мембраны [22]. Образовавшиеся пептидные фрагменты рецептора (NR2-пептид) попадают в кровоток [17] через поврежденный гематоэнцефалический барьер и вызывают реакцию иммунной системы с образованием специфических NR2-антител [18]. Было предложено использовать NR2-пептид и NR2-антитела в качестве маркеров инсульта и ТИА у взрослых пациентов на основе проведенных молекулярных исследований [15]. Диагностическое значение NR2-антител при ишемическом инсульте с объемом ишемии 5–70 см³ приближается к 95,9%, а при ТИА – к 98% [8]. В детской практике данный метод исследования пока не использовался,

но ведется работа по выявлению зависимости тяжести состояния новорожденного ребенка и уровня антител к NMDA-рецепторам. Учитывая высокую прогностическую значимость данного метода диагностики у взрослых можно предположить потенциальные перспективы применения теста у новорожденных, родившихся в состоянии гипоксии. В настоящее время на базе неонатального центра Детской городской больницы №1 в Санкт-Петербурге и родильного дома при Кардиологическом диспансере в Сыктывкаре проводится исследование по изучению биологических маркеров поражения мозга у детей, родившихся в состоянии гипоксии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. *Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии* // *Рос. пед. журнал*. – 2001. – № 1. – С. 4–8.
2. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А. и др. Изменение уровня белка S100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС // *Педиатрия*. – 2004. – № 1. – С. 1–6.
3. Дамбинова С.А., Одинак М.М., Скулябин Д.И. и др. Лабораторные методы при эпилепсии и расстройствах мозгового кровообращения // *Журн. невр. и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2001. – Т. 101, № 1. – С. 58–64.
4. Ефремова Н.М., Скворцова В.И., Грудень М.А. и др. Изучение содержания белка S100β и первичных и вторичных антител к нему у больных с острой церебральной ишемией в зависимости от патогенетических вариантов инсульта // Ефремова Н.М. Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. – СПб., 2000. – 294 с.
5. Лисяный Н.И., Черенько Т.М., Комиссаренко С.В. и др. // *Журн. невр. и психиатр. им. С. С. Корсакова*. – 1993. – № 93. – С. 50–53.
6. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
7. Петрухин А.С. Проблемы и перспективы детской неврологии // Сборник мат. XIV сессии общего собрания РАМН «Научные основы охраны здоровья детей». – М., 2004. – С. 159–163.
8. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга // *Международный неврологический журнал*. – 2009. – № 5(27). – С. 15–20.
9. Соколов А.Л., Кузнецова Л.В., Варламова Т.В. *Перинатальные повреждения нервной системы у детей: вопросы этиологии, диагностики и лечения*. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2006. – 104 с.
10. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. и др. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии // *Педиатрия*. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 25–31.
11. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
12. Фрухт Э.А., Тонкова-Ямпольская Р.В. Некоторые особенности развития и поведения детей с перинатальным поражением нервной системы // *Рос. пед. журнал*. – 2001. – № 1. – С. 9–12.
13. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В. и др. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейропротективных белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2004. – № 3. – С. 50–61.
14. Butterworth R.J., Sherwood R.A., Bath P.V. // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 730.
15. Dambinova S.A. *Brain Biomarkers for Cerebral Ischemia: NMDA Receptor Degradation and Blood Assay Development*. // AAC Press. Forthcoming.
16. Dambinova S.A., Izykenova G., Gappoева M., Wang Y., Hoffer B. *NMDA receptors expression and immunoreactivity in experimental cerebral ischemia and hemorrhage* // *J. Neurochem*. – 2003. – Vol. 87. – P. 144.
17. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A., Zavolokov I.G., Ilyukhina A.Y., Skoromets A.A. *Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke* // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 1752–1762.
18. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. *Multiple panel of markers for TIA/stroke evaluation [Letter]* // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 1181–1182.
19. De Weerd A. W., Poortvliet D. C.J., Boon A.J. // *EEG Clin Neurophysiol*. – 1995. – Vol. 95. – № 3. – P. 83.
20. Garnet M. R., Biamire A. M., Corkill R. G. et al. // *Brain*. – 2002. – Vol. 123. – P. 2046–2054.
21. Gibson N.A., Graham M., Levene M.L. // *Arch. Dis. Child*. – 1992. – Vol. 67. – P. 393–398.

22. Gingrich M.D., Traynelis S.F. Serine proteases and brain damage – is there a link? // *Trends Neurosci.* – 2000. – Vol. 23. – P. 399–407.

23. Glynn T., Tews M., Izykenova G., Hughes M., Khunteev G., Dambinova S. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events // *Ann. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 50. – P. 35. Abstract 107.

24. Michetti G., Missaro A., Russo G., Rigon C.J. // *Neurol. Sci.* – 1980. – Vol. 44. – P. 259–263.

25. Muttitt S.C., Taylor M.J., Kobayashi J.S. et al. // *Pediatr. Neurol.* – 1991. – Vol. 7. – № 4. – P. 310–311.

26. Solimena M., Folli F., Denis-Doninis D.J. // *Med.* – 1988. – Vol. 318. – № 16. – P. 1012–1020.

27. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn*. – Philadelphia: Saunders, 2001. – 925 p.

28. Volpe J.J. Cerebral white matter injury of the premature infant – more common than you think // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112. – P. 176 – 180.

29. Wayenberg J.-L., Vermeylen D., Bormans J. et al. // *J. Perinat. Med.* – 1994. – Vol. 22. – P. 129–136.

30. Wunderlich M.T., Ebert A.D., Kratz T. et al. // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1190–1195.



КОНФЕРЕНЦИЯ НЕЙРОХИУРГОВ «ДОСТИЖЕНИЯ НЕЙРОХИУРГИИ ПОСЛЕДНЕГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ» (25–27.09.2012)

В рамках Международного медицинского форума «Иновации в медицине – здоровье нации» 25–27.09.2012 в г. Киеве проведена конференция нейрохирургов Украины с международным участием «Достижения нейрохирургии последнего десятилетия» (<http://www.neuro.kiev@gmail.com>).

Детская секция была представлена 14 докладами:

Достижения детской нейрохирургии последнего десятилетия. Ю. А. Орлов (Киев, Украина).

Современные проблемы хирургии эпилепсии у детей. В. А. Хачатрян (Санкт-Петербург, Россия).

Эндоскопические методы хирургической коррекции нарушений ликвороциркуляции у детей. В. С. Михалюк, П. Н. Плавский (Киев, Украина).

Результаты лечения критической гидроцефалии у детей. Ю. А. Орлов, И. А. Маловичко (Киев, Украина).

Особенности и хирургическая тактика при рецидиве нейроэктодермальных опухолей (НЭО) головного мозга у детей. А. В. Ким (Санкт-Петербург, Россия).

Факторы, влияющие на результаты лечения медуллобластом мозжечка у детей. А. В. Шаверский, Т. А. Малышева, О. Г. Черненко, В. С. Михалюк, А. А. Свист (Киев, Украина).

Диагностика и результаты лечения супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей (СПНЭО). В. И. Зябченко, А. В. Шаверский, А. О. Свист, Л. А. Вишневская (Киев, Украина).

Дифференцированное хирургическое лечение артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга у детей. Ю. А. Орлов, М. Ю. Орлов, Л. Н. Яковенко, Ю. Р. Яроцкий (Киев, Украина).

Хирургическое лечение детей с интракраниальными кистами. С. А. Усатов, А. В. Пызин, А. И. Гаркуша (Луганск, Украина).

Хирургическое лечение интракраниальных геморрагий у недоношенных новорожденных. И. П. Проценко, Л. Л. Марущенко, В. С. Михалюк, С. В. Герус (Киев, Украина).

Возможности пренатальной диагностики спинальных дизрафий в неонатальной нейрохирургии. Л. Л. Марущенко, И. П. Проценко, П. Н. Плавский (Киев, Украина).

Современные технологии интеллектуального анализа клинических данных врожденных спинномозговых грыж у детей. М. М. Ахмедиев (Ташкент, Узбекистан).

Пути снижения послеоперационных воспалительных осложнений при спинномозговых грыжах, осложненных ликвореей. П. Н. Плавский, Н. В. Плавский, С. П. Горищак, Л. Л. Марущенко (Киев, Украина).

Опыт применения плацентарной крови в хирургии спинномозговых грыж у новорожденных. Л. А. Вишневская, Р. В. Гавриш, П. Н. Плавский, С. П. Горищак (Киев, Украина).

Минимально-инвазивная нейрохирургия (принципы, методология, практические аспекты). К. А. Самочерных (Санкт-Петербург, Россия).

Дренажезависимые состояния. Ж. Г. Малхасян (Ереван, Армения).

Атипичные ликворошунтирующие операции в лечении гидроцефалии. М. Р. Рабандияров (Астана, Казахстан).

Кроме того, на секции с докладами выступили английские коллеги из Лондона:

Лечение внутрижелудочных кровоизлияний в неонатальном периоде. Санж Басси (Sanj Bassi) (Лондон, Великобритания).

Опухоли головного мозга у детей. Кристофер Чандлер (Christopher Chandler) (Лондон, Великобритания).

Современные методики электростимуляции глубинных структур у детей. Ричард Селвей (Richard Selway) (Лондон, Великобритания).

Лечение опухолей спинного мозга и патологической фиксации у детей. Ирфан Малик (Irfan Malik) (Лондон, Великобритания).

Еще одним значимым событием форума стало проведение совещания детских нейрохирургов стран СНГ и учредительного собрания по созданию Евразийской ассоциации детских нейрохирургов (ЕААДН).

В совещании детских нейрохирургов стран СНГ приняли участие представители Армении, Белоруссии, Казахстана, Молдавии, России, Узбекистана и Украины. Все участники поддержали идею создания ЕААДН, подчеркнув важность объединения специалистов для повышения уровня оказания медицинской помощи в каждой из стран, для роста образовательного уровня молодых специалистов путем проведения школ, конференций, совещаний. Идея создания ЕААДН нашла поддержку и со стороны Всемирной и Европейской ассоциаций детских нейрохирургов.

На собрании по созданию ЕААДН учредителями выступили Всероссийское общество детских нейрохирургов и Украинская ассоциация детских нейрохирургов. Принято решение создать международную общественную организацию «Евразийская ассоциация детских нейрохирургов».

Президентом ассоциации избран Ю. А. Орлов (Украина), вице-президентами — Ж. Б. Семенова (Россия) и А. В. Шаверский (Украина), ответственным секретарем — В. С. Михалюк (Украина), председателем ревизионной комиссии — Н. В. Плавский (Украина). В правление

ассоциации вошли: от России — С. К. Горелышев, В. С. Иванов, Ж. Б. Семенова, В. А. Хачатрян; от Украины — Ю. А. Орлов, А. М. Кардаш, С. А. Усатов, А. В. Шаверский; от Узбекистана — Д. А. Мирсадыков; от Казахстана — М. Р. Рабандияров; от Армении — Ж. Г. Малхасян.

Утвержден Устав ЕААДН, с которым можно ознакомиться на сайте <http://www.uapn.com.ua>

Кроме того, избраны комиссии ассоциации: научная (председатель — В. А. Хачатрян), консультативная (председатель — Ю. А. Орлов), инновационная (председатель — Ж. Б. Семенова), образовательная (председатель — С. К. Горелышев), а также попечительский совет.

Принято решение не создавать самостоятельный печатный орган (журнал), а выдвинуть предложение о включении ассоциации в состав учредителей журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста» (Россия).

Президенту ЕААДН Ю. А. Орлову поручено зарегистрировать организацию и обеспечить ее функционирование. После регистрации ассоциации всем детским нейрохирургам и смежным специалистам из стран СНГ будут разосланы приглашения и информация об условиях вступления в организацию. Запланировано провести заседание правления ЕААДН в период проведения XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» в Санкт-Петербурге 24–27 апреля 2013 года. Программа заседания будет представлена на сайте конференции.



ПРИ НАПРАВЛЕНИИ СТАТЬИ В РЕДАКЦИЮ НЕОБХОДИМО СОБЛЮДАТЬ СЛЕДУЮЩИЕ ПРАВИЛА:

1. Статьи должны иметь визу научного руководителя и сопроводительное письмо руководства учреждения в редакцию журнала.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа через 1,5 интервала, ширина поля слева 4 см. Обязательно присыпать электронную версию статьи в формате MS Word (расширение *.doc, *.rtf).

3. Объем оригинальных статей и лекций, включая таблицы, рисунки, литературу и резюме, не должен превышать 15 с., обзорных статей – 20 с. Все статьи и рисунки должны быть представлены в двух экземплярах. Отдельные сообщения и заметки не должны превышать 5 с.

4. В начале 1-й страницы последовательно указываются: 1) инициалы и фамилии авторов, 2) название статьи, 3) учреждение, из которого вышла работа, 4) город и страна.

5. Оригинальная статья должна состоять из краткого введения, характеристики собственного материала и методик обследования, результатов и их обсуждения, выводов, библиографического списка. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках с номерами в соответствии со списком литературы.

6. Библиографический указатель работ приводится в конце статьи. Цитируемая литература должна быть представлена в открытом виде и напечатана на отдельном листе в соответствии с требованиями к библиографии. Источники приводятся с указанием в алфавитном порядке фамилий и инициалов всех авторов, сначала отечественных, затем иностранных, полного названия статьи, названия источника, где напечатана статья, тома, номера, страницы (от и до) или полного названия книги, места и года издания. Фамилии иностранных авторов, название и выходные данные их работ даются в оригинальной транскрипции. Каждый источник приводится с новой строки. Список нумеруется.

7. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием фамилии, имени и

отчества автора, с которым редколлегия будет вести переписку, его телефона и адреса с почтовым индексом, электронного адреса.

8. Статья должна быть тщательно выверена автором. Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений мерных единиц, физических, химических и математических величин и терминов) не допускается. В статьях следует использовать систему СИ. Специальные термины следует приводить в русской транскрипции.

9. Графики, рисунки и диаграммы должны быть четкими, фотографии – контрастными. Размер рисунков – не менее 9×12 см. Максимальный размер рисунка в публикации – 180 мм в ширину и 230 мм в высоту (с учетом запаса на подрисуночную подпись). Рисунки вкладываются в конверт, на котором указываются фамилия автора и название статьи.

Каждый рисунок присыпать в двух экземплярах. На 1-м экземпляре на обороте мягким карандашом ставится фамилия автора, номер и название рисунка, а также обозначается верх и низ рисунка. 2-й экземпляр рисунка не подписывается.

Опись рисунков и подписи к ним обязательны и делаются на отдельном листе с указанием номера рисунка, места расположения рисунка в тексте, также дается объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям указывать увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнации) срезов.

Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом в левом поле: в квадрате ставится номер рисунка или таблицы.

10. Иллюстрации, предоставляемые в электронном виде должны иметь формат TIFF (расширение *.tif) или JPEG (расширение *.jpg) с максимальным качеством. Разрешение для штриховых рисунков, графиков, схем – не менее 600 дп (точек на дюйм), для прочих изображений – не менее 300 дп. Минимальный допустимый размер рисунка – 600×800 точек.

Искусственное увеличение рисунков с помощью компьютерных программ не допускается. Рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от «пыли» и «царапин». Обязательно наличие распечатки с указанием места размещения рисунка в публикации.

11. К каждой статье прилагается резюме объемом до 1/2 страницы (15 строк), напечатанное на отдельном листе, в котором бы достаточно полно нашли отражение сущность излагаемого вопроса, методика исследования, материал работы и ее результаты с указанием названия работы, фамилии и инициалов

авторов. Необходимо также приложить перевод названия статьи и резюме на английский язык.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи и иллюстративный материал.

13. Статьи Вы можете также присыпать по адресу: 191114, Санкт-Петербург, Маяковского, 12, ФГУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, Главному редактору журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста», профессору В.А. Хачатряну.

Статьи не возвращаются.