

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**

№ 4 (30) 2011

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

**Издатель**

Издательство «Десятка»  
191144, Санкт-Петербург, ул. Моисеенко, д. 15–17, лит. А  
Тел: (812) 271-46-05  
Факс: (812) 271-47-29  
E-mail: 10.95@mail.ru  
www.neurobaby.ru

Ответственный за номер проф. В.П. Берснев.

Перепечатка материалов допускается только  
с письменного разрешения редакции журнала.

Тираж 1000 экз.

Редколлегия благодарит за финансовую поддержку  
публикации данного номера журнала В.В. Егорову.

### 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)	Скрипченко Н.В., проф. (Санкт-Петербург)
Берснев В.П., проф. (Санкт-Петербург)	Трофимова Т.Н., проф. (Санкт-Петербург)
Гайдар Б.В., д.м.н., проф., акад. РАМН (Санкт-Петербург)	Щербук Ю.А., проф. (Санкт-Петербург)
Горбунова В.Н., проф. (Санкт-Петербург)	Arnold H., проф. (Lübeck)
Горельшев С.К., проф. (Москва)	Choi J.U., проф. (Seoul)
Кондаков Е.Н., проф. (Санкт-Петербург)	Jurkiewicz J., проф. (Warszawa)
Кондратьев А.Н., проф. (Санкт-Петербург)	Kato Y., проф. (Toyoake)
Мацко Д.Е., проф. (Санкт-Петербург)	Marchac D., проф. (Paris)
Меликян А.Г., д.м.н. (Москва)	Samii M., проф. (Hannover)
Орлов Ю.А., проф. (Киев)	Tomita T., проф. (Chicago)
Симерницкий Б.П., проф. (Москва)	

### Редакционный совет

Акшулаков С.К., проф. (Астана)	Музлаев Г.Г., проф. (Краснодар)
Балязин В.А., проф. (Ростов-на-Дону)	Мытников А.М., проф. (Москва)
Белогурова М.Б., проф. (Санкт-Петербург)	Отеллин В.А., проф. (Санкт-Петербург)
Белопасов В.В., проф. (Астрахань)	Саввина И.А., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Иова А.С., проф. (Санкт-Петербург)	Семенова Ж.Б., д.м.н. (Москва)
Ковтун О.П., проф. (Екатеринбург)	Скоромец А.П., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Лазебник Т.А., к.м.н. (Санкт-Петербург)	Стариков А.С., проф. (Рязань)
Ларионов С.Н., д.м.н. (Омск)	Талабаев М.В., к.м.н. (Минск)
Мирсадыков Д.А., д.м.н. (Ташкент)	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 научные 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!

По инициативе Ассоциации нейрохирургов Российской Федерации, руководства отделений нейрохирургии детского возраста НИИ им. акад. Н.Н. Бурденко и РНХИ им. проф. А.Л. Поленова было принято решение о создании Ассоциации детских нейрохирургов при Ассоциации нейрохирургов России.

В Екатеринбурге (2009 г.) проведено учредительное собрание, выбрано правление и создан план формирования структуры, юридического оформления и деятельности будущей ассоциации.

За прошедший период создано Общество детских нейрохирургов Российской Федерации, в члены которого вступили и вступают практикующие детские нейрохирурги страны, организованы и проведены ежегодные школы-конференции в разных регионах России (Дальний Восток, Северный Кавказ и т.д.), посвященные актуальным проблемам детской нейрохирургии с участием ведущих специалистов страны и мира.

Правлением Общества проводится постоянная работа по интеграции Российского объединения детских нейрохирургов в Международную и Европейскую Ассоциации детских нейрохирургов, продолжается оформление юридической базы и формирование Ассоциации детских нейрохирургов Российской Федерации.

Работа Общества детских нейрохирургов постоянно освещается на страницах печатного органа будущей Ассоциации — научно-практического журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста».

В программу деятельности Ассоциации детских нейрохирургов Российской Федерации (г. Екатеринбург) было включено проведение отчетно-выборного собрания (каждые 3 года) с научно-практическими обобщающими докладами ведущих специалистов, отчетом правления и ротацией руководящего состава, пере выборами правления Ассоциации.

В рамках II-й конференции по детской нейрохирургии России (Казань, 2011 г.) были сделаны научно-практические доклады ведущих детских нейрохирургов, неврологов и других специалистов России и мира, был заслушан и одобрен отчетный доклад председателя Общества. В виду того, что завершение формирования Ассоциации детских нейрохирургов Российской Федерации и международной Ассоциации стран СНГ еще не завершено и продолжается, то сочли целесообразным не проводить выборы в качестве исключения, не осуществлять ротацию руководства и предоставить возможность Правлению и Президенту завершить работу в этих важных направлениях.

За данное решение проголосовали единогласно и рекомендовали продолжить работу, оформить юридические документы и завершить создание Ассоциации детских нейрохирургов Российской Федерации и стран СНГ, интеграцию детских нейрохирургов страны в Европейскую и мировую научно-практическую систему и обсудить эти вопросы на заседании Правления ассоциации в Санкт-Петербурге в апреле 2012 г.

*Редколлегия*

## СОДЕРЖАНИЕ

*История*

- ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ  
ХАБАРОВСКОГО НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО  
ЦЕНТРА. К 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ  
ХАБАРОВСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ  
СЛУЖБЫ**  
Ким Вон Ги ..... 5

*Диагностика*

- ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРАТАЦИИ И ГИПЕРГИДРАТАЦИИ  
ОРГАНИЗМА НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ, НАТРИЯ  
И КАЛИЯ В ТКАНЯХ КРЫС**  
О.Н. Гайкова, В.М. Хмара, Г.П. Гусев ..... 12

- МОДЕЛИ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ  
У ЖИВОТНЫХ  
В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРООНКОЛОГИИ**  
М.А. Шевцов, В.А. Хачатрян, А.В. Поздняков,  
И.В. Гужова, И.В. Романова, Б.А. Маргулис ..... 20

*Неврология*

- ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ  
В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ И У ДЕТЕЙ:  
ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА И ЭТИОЛОГИИ**  
О.П. Ковтун, О.А. Львова, В.В. Гусев,  
А.А. Чарушникова, М.С. Межирицкая ..... 32

- ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ  
ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ**  
Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова,  
А.А. Вильниц, Л.А. Алексеева, В.В. Карасев ..... 39

- ВЛИЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ  
ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ  
НА ПОВТОРНУЮ СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-  
ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**  
В.Р. Гараев, О.Е. Зубарева, М.В. Шумилина,  
Ю.В. Горелик, В.А. Любименко,  
Н.П. Шабалов, В.М. Клименко ..... 49

- КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ  
ЛЕЧЕНИИ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ**  
О.А. Рахманина, Е.В. Левитина ..... 53

*Нейрохирургия*

- МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ  
ПРИ ДИФФУЗНОМ АКСОНАЛЬНОМ  
ПОВРЕЖДЕНИИ У ДЕТЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ  
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**  
И.А. Мельников, Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова,  
А.В. Петрайкин, С.В. Сидорин, С.Ю. Гурьяков ..... 60

- ВАРИАНТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ  
ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ГИДРОЦЕФАЛИЮ  
ИЛИ ВЕНТРИКУЛОМЕГАЛИЮ ПЛОДА  
ПО УЛЬТРАЗВУКОВОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ**  
Д.А. Мирсadyков, М.М. Абдумажитова,  
А.М. Минозов, О.А. Элизова, Т.Й. Махмаев ..... 67

- ИНФРАСКАНЕР В ДИАГНОСТИКЕ  
ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ  
У ДЕТЕЙ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**  
Ж.Б. Семенова, А.В. Маршинцев, А.В. Мельников,  
С.В. Мещеряков, А.Р. Адаев, В.И. Лукьянов ..... 73

*Юбилей*

- ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ОРЛОВ**  
К 70-летию со дня рождения ..... 82

## CONTENTS

*History*

- ESTABLISHING AND DEVELOPMENT  
OF THE NEUROSURGIC CENTER IN Khabarovsk.  
TO 55th ANNIVERSARY  
OF NEUROSURGIC SERVICE IN Khabarovsk**  
Kim Von Ghi ..... 5

*Diagnosis*

- INFLUENCE OF THE BODY DEHYDRATION AND  
HYPERHYDRATION TO THE CONTENT OF WATER,  
SODIUM AND POTASSIUM IN RATS' TISSUES**  
O.N. Gaikova, V.M. Khmara, G.P. Gusev ..... 12

- MODELS OF INTRACRANIAL TUMOURS  
OF ANIMALS  
IN PRE-CLINICAL CANCEROLOGY**  
M.A. Shevtsov, V.A. Khachatryan, A.V. Pozdnyakov,  
I.V. Guzhova, I.V. Romanova, B.A. Morgulis ..... 20

*Neurology*

- ISCHEMIC STROKE  
OF YOUNG PEOPLE AND CHILDREN.  
SPECIFICS OF ETIOLOGY AND RISK FACTORS**  
O.P. Kovtun, O.V. Lvova, V.V. Gusev,  
A.A. Charushnikova, M.S. Mezheritskaya ..... 32

- CYTOKINE-THERAPY OF CHILDREN'S BACTERIAL  
PURULENT MENINGITIS**  
Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, M.V. Ivanova, G.P. Ivanova,  
A.A. Vilnits, L.A. Alexeeva, V.V. Karasev ..... 39

- IMPACT OF HAVING ANTIINFLAMMATORY  
CYTOKINES IN BLOOD ONTO RECURRING  
CONVULSIVE ACTIVITIES  
OF NEW-BORN BABIES  
WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY**  
V.P. Garaev, O.E. Zubareva, M.V. Shumilina,  
Yu.V. Gorelik, V.A. Lyubimenko,  
N.P. Shabalov, V.M. Klimentko ..... 49

- COMPREHENSIVE ESTIMATION OF SODIUM  
VALPROATE EFFICIENCY IN PREVENTIVE  
TREATMENT OF CHILDREN'S MIGRAIN**  
O.A. Rakhmanina, E.V. Levitina ..... 53

*Neurosurgery*

- MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
OF CHILDREN, HAVING DIFFUSE AXONAL INJURY  
AT THE ACUTE PERIOD  
OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA**  
I.A. Melnikov, T.A. Akhadov, N.A. Semenova,  
A.V. Petryaikin, S.V. Sidorin, S.Yu. Guryakov ..... 60

- AN APPROACH OF SUPERVISING A PREGNANCY  
WITH THE SUSPICION OF THE FETUS  
HYDROCEPHALY OR VENTRICULOMEGALY,  
IDENTIFIED BY MEANS OF ULTRASONIC SOUNDING**  
D.A. Mirsadykov, M.M. Abdumazhitova,  
A.M. Minozhov, O.A. Elizova, T.Y. Makhmaev ..... 67

- INFRASCANNER IN DIAGNOSING INTRACRANIAL  
INJURIES OF CHILDREN WITH THE  
CRANIOCEREBRAL TRAUMA**  
Zh.B. Semenova, A.V. Marshintsev, A.V. Melnikov,  
S.V. Mesheryakov, A.R. Adaev, V.I. Lukyanov ..... 73

*Anniversaries*

- YURI ALEKSANDROVICH ORLOV**  
To 70th anniversary of professor Yuri A. ORLOV ..... 82

© Ким Вон Ги, 2011

## ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ХАБАРОВСКОГО НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА. К 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ХАБАРОВСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

**Ким Вон Ги**

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»  
министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия

*В 2012 г. исполняется 55 лет со дня основания первого нейрохирургического отделения в г. Хабаровске. Эта дата считается началом основания хабаровской нейрохирургической службы. Современный высокоспециализированный центр нейрохирургии расположен на базе Краевой клинической больницы № 2 г. Хабаровска, реконструкция которого позволила усовершенствовать лечебно-диагностический комплекс, увеличить коечный фонд, создать специализированные подразделения: отделение травмы центральной нервной системы (ЦНС), нейроонкологическое, спинальное отделения. Хабаровский нейрохирургический центр по праву считается ведущим на Дальнем Востоке. Сегодня нейрохирурги Краевой клинической больницы № 2 выполняют все виды нейрохирургических вмешательств на самом современном уровне, оказывая нейрохирургическую помощь не только жителям Хабаровского края, но и Еврейской автономной области, Сахалинской и Магаданской областей, Камчатского края. Помимо активной лечебно-диагностической работы, центр занимается актуальными научно-исследовательскими изысканиями в нейрохирургии и неврологии. Сегодня мы вспоминаем страницы истории и имена тех, с кем связано становление и развитие хабаровской нейрохирургической службы: В.П. Евдокимов, Г.В. Егоров, В.И. Гелис, В.В. Скупченко.*

Ключевые слова: *Хабаровск, Центр нейрохирургии, история нейрохирургии.*

*There are 55 years from the date of the basis of the first neurosurgical branch of Khabarovsk are executed in 2012. This date is the beginning of Khabarovsk neurosurgical service. The modern highly specialized center of neurosurgery is placed in Regional clinical hospital of № 2 in Khabarovsk. Reconstruction of the hospital allowed improving a medical-diagnostic complex, to increase patient capacity, to create specialized divisions: branch of a trauma of the central nervous system, neurooncological branch, spinal branches. The neurosurgical center of Khabarovsk is the leader in the Far East. Today neurosurgeons of Regional clinical hospital № 2 carry out all kinds of neurosurgical interventions at the advanced level, rendering the neurosurgical help not only to inhabitants of Khabarovsk territory, but also the Jewish autonomous region, Sakhalin and Magadan areas, Kamchatka edge. Besides active medical-diagnostic work, the center is engaged in actual research researches in neurosurgery and neurology. Today we remember history and names with whom formation and development of the Khabarovsk neurosurgical service are connected: V.P. Evdokimov, G.V. Egorov, V.I. Gelis, V.V. Skupchenko.*

Key words: *the neurosurgery Center of Khabarovsk, neurosurgery history.*

Хабаровская нейрохирургия начинает свою историю с 11.11.1957 г., когда было открыто первое в Хабаровском крае нейрохирургическое отделение (НХО) на 25 коек на базе городской больницы № 3. Возглавляли отделение врач-нейрохирург В.П. Евдокимов, окончивший клиническую ординатуру в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, и врач-невропатолог А.М. Третьякова. В последующие годы коечный фонд отделения нейрохирургии расширился до 40 коек и был переведен во 2-ю городскую больницу.

С 01.10.1974 г. нейрохирургическое отделение получило статус краевого и разместилось в краевой клинической больнице № 2, где и располагается по настоящее время.

Подразделение возглавил талантливый организатор и опытный нейрохирург Г.В. Егоров. В отделении стали выполняться операции по удалению опухолей головного и спинного мозга, клипированию артериальных аневризм.

В 1978 г. в Хабаровском государственном медицинском институте (ХГМИ) был открыт курс нейрохирургии, и НХО стало клиниче-



В.П. Евдокимов



Г.В. Егоров

ской базой института. Возглавил клинику нейрохирургии канд. мед. наук доц. В.И. Гелис, окончивший аспирантуру в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, внесший огромный вклад в развитие нейрохирургии Хабаровского края. Под его руководством стали осуществляться операции с использованием микрохирургической техники при базальных опухолях головного мозга, опухолях III желудочка, артериальных и артериовенозных аневризмах (мальформациях) головного мозга, внутрисосудистые вмешательства с помощью баллон-катетера по методу проф. Ф.М. Сербиненко.

При Медицинском институте начата подготовка клинических ординаторов по нейрохирургии. Первыми клиническими ординаторами были И.О. Панфилов и М.В. Шевчук, ставшие в последующие годы ведущими нейрохирургами клиники. В этот период клиническую ординатуру по нейрохирургии в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова прошли врачи-нейрохирурги В.П. Чебоненко, А.И. Омелянюк, П.В. Муйжнекс.

В 1981 г. Ким Вон Ги назначен заведующим НХО. Коечный фонд отделения к тому времени составлял 80 коек. В этот период сотрудниками отделения оказывалась специа-

лизированная нейрохирургическая помощь пациентам с тяжелой травмой головного и спинного мозга, в том числе сочетанной, проводились микрохирургические операции при опухолях, сосудистых заболеваниях и пороках развития центральной нервной системы. Нейрохирургическое отделение Хабаровской краевой больницы № 2 стало признанным центром по оказанию нейрохирургической помощи на Дальнем Востоке. В 1996 г. Ким Вон Ги защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гидроцефалия при супратенториальных опухолях мозга». Научным руководителем являлся проф. В.А. Хачатрян, защита диссертации проходила в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. Ким Вон Ги является автором монографии, 3 методических рекомендаций, 2 патентов на изобретения. В настоящее время Ким Вон Ги руководит курсом нейрохирургии Института повышения квалификации специалистов здравоохранения Хабаровского края.

В 1983 г. было открыто второе нейрохирургическое отделение на 55 коек для оказания специализированной помощи пациентам с повреждениями и заболеваниями позвоночника и спинного мозга. Количество нейрохирургических коек возросло до 135.





В.И. Гелис



Клинический осмотр больного В.И. Гелисом. Наблюдают за осмотром А.М. Хелимский и Ким Вон Ги.

С 1987 по 1991 г. развитие нейрохирургии в Хабаровском крае связано с именем зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ХГМИ проф. В.В. Скупченко, который внес новую тематику в научную работу.

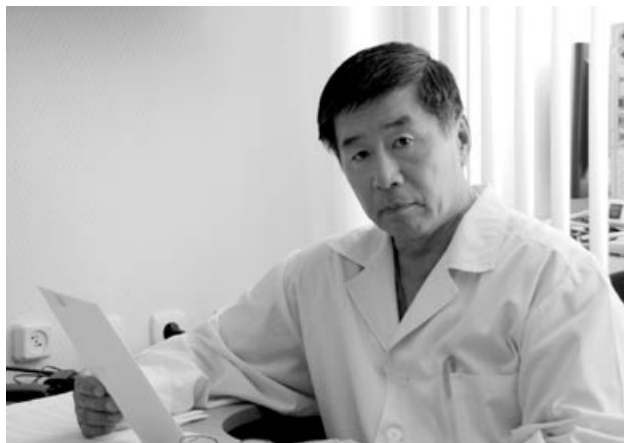
Разрабатывались проблемы нейромоторных дискинезий, внутривенной лазерной терапии при сосудистых заболеваниях головного мозга. Проведены две Дальневосточные конференции неврологов и нейрохирургов и три семинара на тему «Лазерная медицина». По уровню они соответствовали всесоюзным конференциям, так как в них принимали участие ученые-физики, физиологи, неврологи и нейрохирурги из многих городов страны. В.В. Скупченко издал 5 монографий, под его редакцией выпущены 5 сборников конференций. В эти годы на кафедре выполнены и успешно защищены 4 кандидатских диссертации.

В.В. Скупченко создал оригинальную фазотонную концепцию целостной моторно-вегетативной регуляции, позволившую преодолеть противостояние восточной и западной моделей врачевания. Он дал новое патогенетическое обоснование механизмов развития нейромоторных дискинезий, рассеянного склероза, эпилепсии, патологически ускоренного старе-

ния. С помощью разработанной им фазотонной концепции он пытался объяснить универсальный лечебный эффект лазерного излучения, стереотаксических вмешательств при эпилепсии, нейромоторных дискинезиях и других заболеваниях. Он неоднократно представлял науку на различных международных форумах.

С 1991 г. кафедру неврологии и нейрохирургии Дальневосточного государственного медицинского университета (бывший ХГМИ) возглавил А.М. Хелимский. В 1997 г. в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Нейрохирургическое лечение хронических болевых синдромов шейного и поясничного остеохондроза». На кафедре, наряду с ранее проводимыми научными исследованиями, приоритетное направление получили работы по диагностике и лечению заболеваний и повреждений позвоночника и спинного мозга. Им было организовано единственное в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке нейрохирургическое спинальное отделение.

В клинике группой врачей и инженеров под руководством В.А. Бутакова были разработаны комплект инструментов для спинальной нейрохирургии, в котором была предусмотрена



Ким Вон Ги

возможность введения в образованный паз между телами позвонков цилиндрических титановых имплантатов с внешней резьбой, идея применения которых была разработана ранее [Бутаков В.А. и др., 1980], универсальный фиксатор сменного хирургического инструмента, позволявший закреплять и ввинчивать различные типы фрез и имплантатов.

Под руководством проф. А.М. Хелимского проведены 5 конференций: 3-я и 4-я Дальневосточные конференции нейрохирургов и неврологов и три юбилейные, посвященные 60-летию и 65-летию кафедры и 40-летию нейрохирургической службы Хабаровского края. Изданы три тематических сборника научных работ по темам «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии на Дальнем Востоке», «Новые методы диагностики и лечения заболеваний и травм нервной системы» и «Вопросы экстренной специализированной помощи на Дальнем Востоке».

В 2001 г. в г. Хабаровске был открыт Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (ИПКСЗ) Министерства здравоохранения Хабаровского края. При институте была создана кафедра нервных болезней, нейрохирургии и психиатрии. Курс нейрохирургии возглавил канд. мед. наук Г.Е. Чмутин. Краевая клиническая больница № 2 стала клинической базой института. Руководителем нейрохирургической клиники стал канд. мед. наук Г.Е. Чмутин, в 2004 г. защитивший док-



В.В. Скупченко

торскую диссертацию по хирургическому лечению эпилепсии в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова.

Велика роль Г.Е. Чмутина в дальнейшем развитии и укреплении нейрохирургической службы Хабаровского края: возобновились международные связи с нейрохирургами стран Азиатско-Тихоокеанского региона, врачи-нейрохирурги принимали активное участие в международных конференциях, симпозиумах. Под руководством Г.Е. Чмутина были проведены V и VI Дальневосточные международные конференции нейрохирургов и неврологов в 2001 и 2004 г. Изданы 2 тематических сборника научных работ по темам «Актуальные вопросы нейрохирургии и неврологии», «Современные технологии в нейрохирургии». Г.Е. Чмутиным в соавторстве были изданы 2 монографии: «Повторные ликворощунтирующие операции» (1999 г.), «Гидроцефалия и эпилепсия» (2004 г.). При непосредственном участии Г.Е. Чмутина стали широко внедряться микрохирургические операции по удалению





А.М. Хелимский



Г.Е. Чмутин

стволовых и парастволовых опухолей головного мозга, при артериальных и артериовенозных мальформациях, эпилепсии, врожденных аномалиях головного мозга.

Весомый вклад в развитие нейрохирургической службы в разные годы внесли заведующие нейрохирургическими отделениями В.П. Евдокимов, Г.В. Егоров, В.М. Дзюбанов, В.П. Чебоненко, А.М. Хелимский, К.А. Сенюгов, А.В. Трушин, Ким Вон Ги.

В настоящее время нейрохирургические отделения являются базой Медицинского университета (руководитель клиники — канд. мед. наук К.Е. Пошатаев) и Института повышения квалификации специалистов здравоохранения Хабаровского края (заведующий курсом нейрохирургии — канд. мед. наук доц. Ким Вон Ги).

В период с 1990 по 2010 г. в нейрохирургическом центре активно внедрялись новые технологии, расширился объем хирургической работы, активизировался процесс подготовки кадров как на базе отделения, так и в ведущих клиниках страны, проведена модернизация отделения, операционного блока и диагностического комплекса, расширился коечный фонд, продолжалась курация неврологических и нейрохирургических отделений края.

Клиника нейрохирургии работает в тесном сотрудничестве с РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (г. Санкт-Петербург) и Институтом нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН (г. Москва). Более 20 лет нейрохирургическую службу Хабаровского края курирует д-р мед. наук проф. В.А. Хачатрян — руководитель отделения детской нейрохирургии РНХИ им. проф. А.Л. Поленова.

В.А. Хачатрян внес существенный вклад в развитие нейрохирургии Хабаровского края. При его непосредственном участии стали выполняться все виды ликворорунтирующих операций, микронеурхирургических операций по удалению опухолей ствола и парастволовой локализации, артериовенозных мальформаций, врожденных аномалий ЦНС. Широко стали внедряться новые технологии в работу нейрохирургических отделений, активизировалась научная работа. Под руководством В.А. Хачатряна были выполнены и прошли успешную защиту в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова 1 докторская (Г.Е. Чмутин) и 4 кандидатских диссертации (Ким Вон Ги, Г.Е. Чмутин, В.В. Германович, К.Е. Пошатаев).

Сегодня нейрохирургические отделения Хабаровского края располагают базой на 186 коек:



К.Е. Пошатаев

в Хабаровске — 135, в Комсомольске-на-Амуре — 45, в Амурске — 6. Обеспеченность нейрохирургическими койками в Хабаровском крае составила 1,2 на 10 тыс. населения (по РФ — 1,08 на 10 тыс. населения). Работают 36 нейрохирургов, из них 3 — кандидаты медицинских наук, 16 — врачи высшей категории.

За последние годы сотрудниками нейрохирургической клиники подготовлены и защищены 3 докторские и 6 кандидатских диссертации, изданы 9 монографий, 7 методических рекомендаций, получены 7 патентов на изобретение.

В 2007 г. был введен новый корпус больницы, где открыты: операционный блок нейрохирургического отделения, оснащенный самым современным оборудованием; рентгенооперационная с ангиографом «Иннова 3100» фирмы «Дженерал Электрик» с возможностью проведения всех видов эндоваскулярных вмешательств (зав. отделением — В.Я. Рудман); отделение функциональной и ультразвуковой диагностики, оснащенное современным диагностическим оборудованием экспертного класса, используемым и для интраоперационной нейросонографии (зав. отделением — врач высшей категории З.М. Автухова); отделение лучевой диагностики со спиральным компью-

терным томографом и магнитно-резонансным томографом (зав. — врач высшей категории И.Н. Заколodnev); второе реанимационно-анестезиологическое отделение с современной лечебно-диагностической и следящей аппаратурой (зав. отделением — д-р мед. наук В.В. Унжаков).

Отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) краевой клинической больницы № 2 располагает 33 койками и 19 операционными столами для приема экстренных и плановых нейрохирургических больных. Отделение оснащено современной лечебно-диагностической аппаратурой ведущих производителей мира. В ОАР проводится высокотехнологичный нейромониторинг уровня сознания, кислородного статуса головного мозга и внутричерепного давления. Используются новейшие методы анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций. В послеоперационном периоде больным проводятся современные методы нейропротекции, искусственной вентиляции легких в любых режимах, а при необходимости используется заместительная почечная терапия методом непрерывной гемофильтрации. ОАР является научно-практической базой ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ и соцразвития РФ и ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края. На базе отделения повышают свою квалификацию врачи-анестезиологи-реаниматологи Дальневосточного региона. Сотрудниками отделения опубликовано более 50 научных печатных работ в ведущих и рецензируемых российских изданиях. Заведующим отделения В.В. Унжаковым в 2009 г. защищена диссертация на соискание степени д-ра мед. наук «Интенсивная терапия метаболических нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме».

В 2009 г. произошла реструктуризация коечного фонда НХО: были открыты три отделения нейрохирургии: НХО № 1 на 50 коек (зав. отделением — врач-нейрохирург высшей категории И.О. Панфилов) для лечения пациентов с черепно-мозговыми травмами и их последствиями; НХО № 2 на 50 коек (зав.

отделением — врач-нейрохирург высшей категории Ю.В. Чаус) для лечения больных с травмой и заболеваниями позвоночника и спинного мозга, а также детей с травмами и заболеваниями ЦНС; НХО № 3 на 35 коек (зав. отделением — врач-нейрохирург высшей категории М.В. Космачев) для лечения пациентов с заболеваниями головного мозга, в основном это больные с опухолями и сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Сегодня нейрохирурги Краевой клинической больницы № 2 выполняют все виды нейрохирургических вмешательств на самом современном уровне. Это сложные высокотехнологичные виды операций при артериальных и артериовенозных мальформациях, окклюзирующих заболеваниях сосудов головного мозга, включая малоинвазивные эндоваскулярные операции, при опухолях головного мозга, опухолях основания черепа, краниовертебрального перехода, тригеминальной невралгии, экстра- и интрамедуллярных опухолях спинного мозга, сирингомиелии, аномалии Арнольда — Киари, травматических, воспалительных, дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника и спинного мозга с использованием самых современных стабилизирующих систем.

Особое внимание уделяется освоению и внедрению современных малоинвазивных методов диагностики и оперативного лечения при травматических поражениях и заболеваниях ЦНС. Широко используются стереотаксические методы диагностики (стереотаксическая биопсия) и оперативное пособие при опухолях головного мозга, эндоваскулярные методы лечения артериальных и артериовенозных аневризм, пункционные методы удаления внутримозговых гематом с локальным фибринолизом, малоинвазивные операции при невралгии тройничного нерва, чрескожная эндоскопическая микродискэктомия, пункционная вертебропластика, транскutánный транспедикулярный спондилодез, пункционная лазерная вапоризация межпозвоночных дисков и др.

Хабаровский нейрохирургический центр оказывает лечебно-консультативную помощь населению Еврейской автономной, Сахалинской и Магаданской областей, Камчатского края.

В настоящее время ГУЗ «Краевая клиническая больница № 2» участвует в реализации Федеральной программы мероприятий по улучшению качества медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) как травмоцентр первого уровня. В решении проблемы специализированного лечения пострадавших от ДТП принимают непосредственное участие нейрохирургические отделения № 1, 2.

Ведется подготовка к вступлению ККБ № 2 в качестве регионального сосудистого центра по реализации Федеральной программы по улучшению качества медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях. Реализация данной программы будет осуществляться на базе нейрохирургического отделения № 3 и неврологического отделения больницы. В настоящее время планируется дооснащение больницы дополнительной лечебно-диагностической аппаратурой (спиральный компьютерный томограф, магнитно-резонансный томограф, ангиограф, интраоперационная нейронавигационная система).

Дальнейшее развитие нейрохирургической службы Хабаровского края сегодня связано с деятельностью заслуженного врача Российской Федерации, главного нейрохирурга Хабаровского края, канд. мед. наук доц. К.Е. Пошатаева. С 2008 г. он является руководителем Дальневосточного межобластного нейрохирургического центра и членом Правления Ассоциации нейрохирургов РФ.

Под его руководством проводится дальнейшая модернизация нейрохирургического центра, осуществляется координация научно-практической деятельности нейрохирургических подразделений Дальнего Востока.

© О.Н. Гайкова, В.М. Хмара, Г.П. Гусев, 2011

## ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРАТАЦИИ И ГИПЕРГИДРАТАЦИИ ОРГАНИЗМА НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ, НАТРИЯ И КАЛИЯ В ТКАНЯХ КРЫС

О.Н. Гайкова, В.М. Хмара, Г.П. Гусев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

Институт экспериментальной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

*Диагностика нарушений гомеостаза в отношении воды и электролитов и их коррекция были проведены в эксперименте на животных. Исследовалось содержание воды, натрия и калия в сыворотке крови и тканях у крыс в условиях дегидратации (ДГ) и гипергидратации (ГД). Концентрации белка в сыворотке крови увеличивалась во время ДГ и снижалась во время ГД. Степень ДГ и ГД крыс оценивали по изменению массы животных. Животные контрольной группы, имевшие свободный доступ к воде, но не получавшие пищи, теряли в течение первых суток 4,5 % исходной массы тела. Напротив, ГД сопровождалась уменьшением концентрации белка в сыворотке крови. В то же время, гематокритное число не изменялось у крыс при ДГ и снижалось только при введении изотонического раствора натрия хлорида. Сгущение крови в условиях ДГ происходило без изменения концентрации натрия в сыворотке крови, но при уменьшении концентрации калия. После введения животным изотонического раствора натрия хлорида наблюдалась гиперкалиемия, а после введения раствора глюкозы — гипонатриемия.*

Ключевые слова: эксперимент, дегидратация, гипергидратация, водно-электролитный баланс.

*Diagnosing of water and electrolytes dycrasia in the human body and their correction were experimented on animals. The content of water, sodium and potassium were investigated in the rats' blood serum and body tissues in conditions of dehydration and hyperhydration. The protein concentration in the blood serum was increasing during dehydration (DH) and it was decreasing during hyperhydration (HD). The degree of rats' DH and HD was estimated based on changing the rats' body weights. The control group of rats – they had free access to water, but were not fed – lost 4,5 % of the initial body weight during the first 24 hours. Quite the opposite, hyperhydration was accompanied with decreasing of the protein concentration in the blood serum. At the same time, the rats' hematocrit didn't change during DH and decreased only when they were injected physiologic saline. Blood clotting in conditions of DH didn't change the sodium concentration in the blood serum, while the potassium concentration decreased. After the rats were injected physiologic saline, they demonstrated hyperpotassimia, while the injection of glucose caused hyponatremia.*

Key words: experiment, dehydration, hyperhydration, water-electrolytic balance.

### Введение

Исследовалось содержание воды, натрия и калия в сыворотке крови и тканях (сердце, скелетная мышца, легкое, печень головной мозг) у крыс в условиях дегидратации (ДГ) и гипергидратации (ГД). Концентрация белка в сыворотке увеличивалась во время ДГ и снижалась во время ГД. При умеренной ДГ (водное голодание в течение суток) наблюдалась потеря воды во всех тканях, кроме головного мозга. Внеклеточная гипергидратация у крыс наблюдалась при введении изотонического раствора натрия хлорида и приводила к значительному повышению содержания воды и натрия в легких. После введения животным

изотонического раствора глюкозы возрастало содержание воды в исследованных тканях: минимальные изменения имелись в тканях мозга и легкого, а максимальные — в скелетной мышце. Внутриклеточный отек при введении глюкозы сопровождался гипонатриемией и уменьшением содержания натрия в большинстве тканей. Полученные данные свидетельствуют о высокой стабильности водно-солевого состава тканей головного мозга, несмотря на резкие изменения водного состав организма [1, 3–9, 24, 29].

Диагностика нарушений гомеостаза воды и электролитов в организме человека и их коррекция представляют значительный интерес



для клинической практики в связи с применением инфузионной терапии [2, 5, 6, 18]. В большинстве исследований при нарушениях водно-электролитного баланса, связанных с недостатком или избытком воды в организме, изучались изменения ОЦК, внеклеточной жидкости и их ионного состава. Значительно меньше внимания уделялось изменению электролитного состава тканей в условиях ДГ и ГД [8, 10, 19, 25–27]. Такие данные могут быть получены, главным образом, в эксперименте на животных. В ряде работ выявлялись изменения содержания воды и ионов в отдельных органах, но практически отсутствуют данные одновременного исследования ионного состава жизненноважных органов при нарушениях водно-электролитного баланса организма [13, 17, 20, 21].

В настоящей работе изучалось содержание воды, натрия и калия в сыворотке крови и различных тканях (сердца, скелетной мышцы, легкого, печени, головного мозга) у крыс в условиях ДГ и ГД [23].

## Методика

### *Организация и объем исследований*

Исследование выполнено на базе кафедр патологической физиологии и патологической анатомии, лаборатории электронной микроскопии и гистохимии. Экспериментальная часть работы была проведена на 75 белых беспородных крысах (*Rattus*) массой 240–390 г, для которых искусственно создавались условия дегидратации и гипергидратации.

### *Модели нарушения гидратации и номера животных, использованных в каждой группе*

Контрольная группа — 1, 2, 15, 16, 29, 30, 31, 51, 52, 53.

Группа 1. Дегидратация I — 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14.

Группа 2. Дегидратация II — 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28.

Группа 3. Гипергидратация изотоническим раствором натрия хлорида — 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50.

Группа 4. Гипергидратация раствором глюкозы — 54, 55, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75.

Для создания модели дегидратации, в 1-й группе из 12 крыс было внутривенно введено 0,15 мл лазикса, и затем они на одни сутки были оставлены при комнатной температуре без воды и пищи. Через сутки произведено клиническое обследование животных и их безболезненное выведение из опыта путем декапитации под эфирным наркозом.

Животных предварительно специально не готовили и не наркотизировали. Питание и условия содержания лабораторных животных были стандартные. Для постановки экспериментов отбирали хорошо развитых здоровых животных. Контрольных животных отбирали методом случайного отбора.

Во 2-й группе животных (12 крыс) было введено внутривенно также 0,15 мл лазикса, а затем они были помещены в условия повышенной температуры (в термостат, настроенный на 30 °С). Через сутки произведено клиническое обследование животных, степень дегидратации найдена недостаточной, и они оставлены в тех же условиях еще на сутки. После этого повторно изучены изменения клинических параметров и произведено выведение животных из опыта. Двум другим группам животных для создания модели гипергидратации исключали функцию почек, для чего под эфирным наркозом перевязывали почечные ножки с двух сторон. 3-й группе животных (18 крыс), после перевязки почечной ножки вводили 0,9 % раствор натрия хлорида в объеме 15 % от массы тела. Жидкость вводили дробно тремя порциями с интервалом в 1 ч через зонд в желудок. Через сутки животных выводили из опыта. 4-й группе животных (18 крыс) после выключения функции почек дробно через желудочный зонд (с интервалов в 1 ч тремя порциями) введен 5 % раствор глюкозы в объеме 15 % от массы тела. Выведение животных проводилось также через сутки. 10 животных использовали в качестве контроля, они были взяты из той же партии крыс, что и использованные в опыте, содержались в тех же условиях и выводились по 2–3 животных с каждой из групп, использованных в опыте. Животных всех групп взвешивали до и после начала эксперимента, в плазме крови



у них определяли содержание белка, калия и натрия, а также гематокритное число. Кровь у животных для исследования брали из уха или хвоста, чаще надрезом, в отдельных случаях пункцией вен. Посмертно кровь брали путем пункции сердца. Животных в эксперименте не фиксировали.

#### *Гистологические исследования*

Животных вскрывали по стандартной методике. Материал для гистологических исследований в эксперименте брали сразу после смерти животных, оценивали визуально, затем осуществляли фиксацию в растворе формалина. Во всех группах были исследованы следующие органы и ткани: скелетная мускулатура (мышцы, бедра), печень, легкие, миокард правого и левого желудочков сердца, кора и белое вещество головного мозга. Проводилось макро- и микроскопическое исследование. Для микроскопического исследования фрагменты тканей и органов фиксировали в 10 % нейтральном формалине, затем после проводки через серию спиртов и хлороформов заливали в парафин. С парафиновых блоков были приготовлены срезы толщиной 7–8 мкм, которые в дальнейшем окрашивали гематоксилином и эозином по методам Ван-Гизона и Ниссля [15, 24].

#### *Лабораторные исследования*

Содержание воды в тканях определяли методом высушивания. Для этого сразу после разреза ткани брали пробу массой 100–300 мг, помещали ее на подложку и взвешивали с точностью до 0,1 мг. В качестве подложки использовали алюминиевую фольгу ЛГ-107-1031. Размеры подложки — около 2 × 2 см. Ее предварительно взвешивали с точностью до 0,1 мг. Взвешивание производилось на аналитических весах ВЛА-200 г — М № 369. Затем пробу с подложкой помещали в сушильный шкаф ШС-40 с температурой 105 °С. Высушивание проводилось до постоянной массы пробы. После высушивания пробы охлаждали в эксикаторе до комнатной температуры и взвешивали еще раз. Затем от полученных при взвешивании результатов вычитали массу фольги и по-

лучали влажную и сухую массы пробы, по разнице влажной и сухой масс определяли абсолютное количество воды.

Процентное ее содержание (В) рассчитывали по формуле:

$$B = 100 V_{\text{abc}} / BM,$$

где  $V_{\text{abc}}$  — разность между массами влажной и сухой ткани (при расчетах исключается масса подложки — фольги), мг;

BM — влажная масса, мг.

При проведении исследования учитывали следующие существенные факторы.

1. В норме головной мозг содержит много липидов, в скелетных мышцах и миокарде они могут появляться в некоторых пробах в неопределенных количествах [4, 11]. Это будет существенно сказываться на величинах процентного содержания воды. Так, например, в норме в 100 г белого вещества мозга содержится 70 г воды, 15 г липидов и 15 г обезжиренного сухого остатка.

2. Многие патологические процессы вызывают демиелинизацию окружающего белого вещества, при этом абсолютное содержание воды изменяться не будет, но при расчете на обезжиренную массу мы получим резко выраженное увеличение процентного содержания воды [10, 22]. В то же время, при определении содержания воды на обезжиренную массу, т. е. при исключении меняющегося количества липидов, увеличение содержания воды не выявляется [16].

3. При истинном же отеке белого вещества мозга до таких величин и при нормальном содержании липидов происходит увеличение абсолютного содержания воды практически в два раза.

4. При расчете содержания воды на обезжиренную массу в данном случае будет найдена выраженная гипергидратация [6, 16].

Таким образом, присутствие в пробе неучтенного количества липидов существенно искажает данные о содержании воды в пробе и может привести к неправильным выводам о характере нарушений водного обмена [8].

Таблица 1

Изменение массы тела, гематокритного числа, концентрации белка, натрия и калия в сыворотке крови дегидратированных и гипергидратированных крыс ( $X \pm m$ )					
Показатель	Контроль	Дегидратация 1	Дегидратация 2	Гипергидратация	
				0,9 % NaCl	5 % глюкоза
Изменение массы, % от исходной	$-4,5 \pm 0,43$	$-10,8 \pm 0,47$	$-13,2 \pm 0,74$	$+10,5 \pm 0,45$	$+10,3 \pm 0,31$
Гематокритное число	$0,446 \pm 0,013$	$0,456 \pm 0,012$	$0,477 \pm 0,009$	$0,385 \pm 0,010$	$0,477 \pm 0,017$
Белок, %	$6,9 \pm 0,14$	$7,7 \pm 0,13$	$8,7 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,14$	$5,7 \pm 0,04$
Натрий, ммоль/л	$139 \pm 2,0$	$136 \pm 1,6$	$142 \pm 2,0$	$136 \pm 1,1$	$108 \pm 1,0$
Калий, ммоль/л	$5,2 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,13$	$4,2 \pm 0,23$	$7,2 \pm 0,48$	$5,3 \pm 0,21$

Для обезжиривания высушенные пробы ткани вместе с фольгой на сутки опускали в пробирку с 30–40 мл петролейного эфира или гексана. Затем пробу досушивали 2–3 ч при температуре 105 °С и взвешивали. По разнице между массой сухого и сухого обезжиренного вещества рассчитывали количество жира в пробе. Процентное содержание воды (В) в расчете на массу влажного обезжиренного вещества определяли по формуле:

$$В = 100 V_{\text{абс}} / \text{ВОМ},$$

$$\text{ВОМ} = V_{\text{абс}} + \text{СОМ},$$

где ВОМ — масса влажного обезжиренного вещества, мг;

СОМ — масса сухого обезжиренного вещества, мг.

Определение содержания электролитов в пробах производилось после их экстракции раствором хлористо-водородной кислоты. Для этого высушенную и обезжиренную пробу вместе с фольгой помещали в кварцевую пробирку и заливали 5 мл 0,1 н. раствора хлористо-водородной кислоты.

Экстракция производилась в течение 3–4 сут при комнатной температуре или 3–4 ч на водяной бане и сутки при комнатной температуре. Содержание таких ионов, как натрий

и калий, в растворе кислоты очень высокое, это неудобно для работы на пламенном фотометре, поэтому раствор кислоты разводили дистиллированной водой в 10 или 20 раз.

Определение содержания ионов производили на пламенном фотометре «Flaho-4». Полученный результат по калибровочной кривой пересчитывали в мкмоль иона в данном растворе, затем, в зависимости от степени разведения, рассчитывали абсолютное содержание его в пробе, для этого полученный результат умножали на 5 (количество раствора хлористо-водородной кислоты) и 10 или 20 (количество дистиллированной воды).

Расчет содержания ионов (СИ) производили на массу влажного обезжиренного вещества по формуле:

$$\text{СИ} = \text{СИ}_{\text{абс}} / \text{ВОМ},$$

где СИ<sub>абс</sub> — абсолютное содержание иона, ммоль/л.

### Результаты исследования

Степень ДГ и ГД у крыс можно оценить по изменению массы животных. Контрольная группа, имевшая свободный доступ к воде, но не получавшая пищи, теряла в течение первых суток 4,5 % исходной массы тела (табл. 1). За 2 сут потери составили 6,2 %. Следовательно, действительные потери воды из организма

Таблица 2

Влияние дегидратации и гипергидратации у крыс на содержание воды в тканях ( $X \pm m$ )					
Ткани	Контроль	Дегидратация 1	Дегидратация 2	Гипергидратация	
				0,9 %NaCL	5 % глюкоза
Скелетная мышца	756 ± 3,0	757 ± 1,7	739 ± 3,8	768 ± 2,5	795 ± 3,6
Правый желудочек сердца	770 ± 1,9	766 ± 2,1	758 ± 2,5	784 ± 2,5	798 ± 3,2
Левый желудочек сердца	763 ± 2,1	762 ± 1,3	750 ± 2,0	773 ± 2,7	776 ± 2,9
Печень	725 ± 3,1	692 ± 3,2	709 ± 4,8	739 ± 7,5	739 ± 1,8
Кора мозга	832 ± 2,7	831 ± 2,3	833 ± 2,1	826 ± 2,3	840 ± 1,9
Белое вещество мозга	824 ± 3,7	818 ± 7,2	831 ± 1,6	816 ± 4,0	833 ± 3,3
Легкое	798 ± 4,4	790 ± 2,0	784 ± 4,0	848 ± 1,1	807 ± 2,7

у дегидратированных животных составили 6–7 мл / 100 г массы тела. После инъекции крысам лазикса за 3 ч выделялось в среднем  $4,2 \pm 0,4$  мл / 100 г массы мочи. Введение диуретика обеспечивало 50–70 % от общей потери воды из организма у животных этих групп. Реальный уровень гипергидратации с учетом потерь массы у контрольных крыс не отличался от введенных 15 мл жидкости на 100 г массы тела.

У двух контрольных групп крыс, не получавших пищи в течение суток, не наблюдалось различий в содержании ионов и воды в сыворотке крови и тканях. Поэтому данные, полученные при исследовании интактных животных, рассматривались как одна контрольная группа.

В составе внеклеточной жидкости, в зависимости от степени ДГ в сыворотке крови, увеличилась концентрация белка. Напротив, ГД сопровождалась уменьшением концентрации белка в сыворотке (табл. 1). В то же время, гематокритное число не изменялось у крыс при ДГ и снижалось только при введении изотонического раствора натрия хлорида. Сгущение крови в условиях ДГ происходило без изменения концентрации натрия в сыворотке крови, но при уменьшении концентрации калия. После введения животным изотонического раствора натрия хлорида наблюдалась гиперкалиемия, а после введения раствора глюкозы — гипонатриемия.

Во время умеренной ДГ, несмотря на потери воды из организма, содержание воды во всех исследованных тканях, за исключением печени, не отличалось от уровня контрольных крыс (табл. 2). Во всех тканях, кроме мозга, наблюдалось уменьшение количества воды в условиях более интенсивной ДГ. Потеря воды из исследованных тканей составляла 1,6–2,2 мл/100 г влажной ткани. После вливания изотонического раствора натрия хлорида максимальное повышение содержания воды (6,3 % от контрольного уровня) имело место в легких, при этом у всех животных в легких скапливалась свободная жидкость. Наиболее значительное возрастание содержания воды после введения раствора глюкозы отмечалось в скелетной мускулатуре (5,2 %) и мышце правого желудочка сердца (3,6 %). Во время ГД в ткани мозга содержание воды практически не отличалось от контрольного уровня, за исключением небольшого увеличения в коре мозга при введении глюкозы.

#### Содержание натрия и калия в тканях

У дегидратированных крыс, по сравнению с контрольной группой, концентрация натрия во всех тканях оставалась неизменной, за исключением небольшого уменьшения в печени. Содержание калия у животных после ДГ не изменялось, в расчете на влажную массу тканей, незначительно снижалось при

Таблица 3

Влияние гипергидратации раствором глюкозы на содержание калия и натрия в тканях крыс ( $X \pm m$ , ммоль/л)				
Ткани	Натрий		Калий	
	Контроль	Введение глюкозы	Контроль	Введение глюкозы
Скелетная мышца	17,3 ± 1,2	15,2 ± 1,0	115,0 ± 3,2	101,0 ± 2,8
Правый желудочек сердца	37,0 ± 2,3	36,5 ± 2,9	77,1 ± 2,8	70,6 ± 1,4
Левый желудочек сердца	32,6 ± 0,9	26,7 ± 0,82	81,2 ± 2,1	74,8 ± 0,6
Печень	23,1 ± 1,2	19,1 ± 0,6	95,2 ± 2,2	85,6 ± 1,5
Кора мозга	39,2 ± 1,5	32,3 ± 0,5	93,1 ± 1,8	86,8 ± 3,5
Белое вещество мозга	32,6 ± 0,9	26,2 ± 0,5	67,5 ± 4,0	56,7 ± 2,0
Легкое	54,7 ± 3,2	47,5 ± 2,3	68,8 ± 3,1	65,3 ± 1,7

расчете на сухую массу исследованных тканей [6].

Введение крысам изотонического раствора натрия хлорида практически не влияло на электролитный состав тканей, за исключением легкого. Содержание натрия в легких возрастало от  $54,7 \pm 3,2$  ммоль/кг влажной массы у контрольной группы до  $70,4 \pm 5,3$  ммоль/кг влажной массы ( $p < 0,05$ ) после вливания изотонического раствора натрия хлорида и до  $463 \pm 34$  ммоль/кг сухой массы (у контрольной группы  $271 \pm 16$  ммоль/кг сухой массы,  $p < 0,01$ ). Концентрация калия в легких снижалась в расчете на влажную массу от  $68,8 \pm 3,1$  до  $45,8 \pm 5,6$  ммоль ( $p < 0,01$ ), но не отличалась от контрольного уровня при расчете на сухую массу.

Гипергидратация животных раствором глюкозы приводила к значительному изменению содержания ионов в исследованных тканях [24]. Концентрация натрия уменьшалась в некоторых тканях в расчете как на влажную, так и на сухую массу тканей. Содержание калия снижалось в большинстве тканей в расчете на влажную массу, но сохранялось неизменным при расчете на сухую массу.

### Обсуждение результатов

В наших опытах ДГ в значительной мере обуславливалась потерей воды с мочой после введения лазикса [15, 24]. Поскольку содер-

жание натрия в моче при введении диуретика приближалось к концентрации его в плазме крови, а содержание калия в моче было значительно выше, то во время ДГ концентрация натрия во внеклеточной жидкости не изменилась, а калия уменьшалась (см. табл. 1). В условиях умеренной ДГ содержание воды во всех органах (кроме печени) не изменялось и, следовательно, потеря воды из организма происходит за счет внеклеточной жидкости. О снижении объема плазмы крови свидетельствует повышение белка в ней (на 11,6 %). При более интенсивной ДГ наблюдается не только более значительное сгущение крови (концентрация белка возрастает на 26 %), но потеря воды из большинства тканей (табл. 2), за исключением тканей головного мозга. Полученные данные согласуются с данными других авторов о том, что в условиях ДГ у различных млекопитающих внеклеточная жидкость является главным источником воды. Известно, что введение в организм изотонического раствора натрия хлорида приводит к увеличению объема крови и внеклеточной жидкости. В наших опытах о повышении объема плазмы крови свидетельствует снижение концентрации в ней белка на 21,7 % и гематокритного числа на 13,8 % (табл. 1). Такое резкое расширение объема внеклеточной жидкости у нефрэктомированных животных сопровождается образованием у них свободной жидкости в грудной и брюшной полостях,

а также увеличением содержания воды в тканях. Величина отека органов наиболее наглядно может быть охарактеризована показателем содержания воды на единицу сухой массы ткани. Для ткани легкого эта величина возрасла от контрольного уровня  $3,76 \pm 0,18$  до  $5,58 \pm 0,16$  мл/кг сухой массы ( $p < 0,001$ ) после нагрузки крыс изотоническим раствором натрия хлорида. При таком внеклеточном отеке в легких значительно повышается содержание натрия и снижается концентрация калия. Как и в случае ДГ, введение изотонического раствора натрия хлорида не влияло на содержание воды в головном мозге.

После нагрузки крыс раствором глюкозы (которая легко проникает в клетки и быстро метаболизируется) возникает внутриклеточный отек органов. Значительная гипонатриемия и, видимо, гипосмия способствуют входу воды в клетки. Часть введенного раствора остается во внеклеточной жидкости, на что указывает снижение концентрации белка в сыворотке крови на 17,4 %. При этих условиях минимальные изменения содержания воды имеют место в ткани головного мозга и легкого, максимальные — в мышечной ткани. Увеличение содержания воды в тканях сопровождается уменьшением концентрации основного внутриклеточного иона (калия) в расчете на сухую массу тканей. Из полученных данных можно прийти к выводу, что концентрация белка в плазме крови (но не гематокритное число) является показателем сгущения или разбавления крови и отражает состояние водного баланса организма. Для исследованных тканей наиболее адекватным показателем нарушения водно-электролитного баланса организма могут служить изменения состава скелетной мышцы [24, 28, 29]. Поскольку эта ткань представляет значительную долю от всей массы тела, то скелетная мышца выступает основным источником воды при ДГ и основным депо жидкости в случае внутриклеточной гипергидратации. При этом водно-электролитный состав тканей головного мозга, несмотря на выраженные нарушения водного баланса организма, остается неизменным.

В ряде исследований было выявлено, что как при ДГ, так и при гипергидратации изменения

содержания воды в головном мозге животных были значительно меньше, чем в скелетной мышце и других органах [12–14, 16, 22]. Поэтому отек мозга в эксперименте обычно вызывается травмой, ишемией или токсинами.

Содержание натрия и калия в тканях выражено в ммоль/кг влажной обезжиренной массы. Обозначения такие же, как и в табл. 1

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкий В.И., Порядин Г.В., Владимиров Ю.А. *Патологическая физиология* — М.: Триада 1-Х, 2002. — 616 с.
2. Алексанин С.С., Хмара В.М., Кобышев С.В. *Комплексная клиничко-морфологическая и патогенетическая оценка спонтанных и ятрогенных вариантов нарушений водно-электролитного обмена и перспективы их лечения* // Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения» // *Вестн. Российской Военно-медицинской академии*. — 2007. — № 1. — С. 468.
3. Былинкина Т.И. *Содержание катионов при общей дегидратации организма у крыс* // *Патофизиология обезвоживания организма*. — М., 1981. — С. 12–18.
4. Гайкова О.Н. *К методике определения содержания воды в органах и тканях на секционном материале* // *Морфологические основы иммунопатологических процессов*. — Л., 1983. — С. 59–61.
5. Гайкова О.Н. *Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале* // *Иммунитет, воспаление и эндокринная система*. — Л., 1984. — С. 69–71.
6. Гайкова О.Н. *Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. — М., 1985. — 23 с.
7. Гайкова О.Н. *Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале: Метод. реком.* — Л., 1987. — 12 с.
8. Гайкова О.Н., Ганн О.А. *Определение состояния гидратации структур головного мозга у умерших от нейрохирургических заболеваний: Пособие для врачей*. — СПб., 1997. — 9 с.
9. Гайкова О.Н., Хмара В.М. *Изменение содержания воды и электролитов в тканях организма при создании модели гипотонической гипергидратации* // *Вестн. Российской Военно-медицинской академии*. — 2007. — № 1. — С. 375.
10. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.А. *Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: (краткое руководство)*. — Пер. с англ. — СПб.: Невский диалект, БИНОМ, 2000. — 320 с.



11. Клочков Н.Д., Тимофеев И.В. *Танатологический анализ летальных исходов: Метод. реком.* — СПб., 1998. — 35 с.
12. Каиргалиева Ш.Н., Пиотух Л.А. *Состояние факторов неспецифической резистентности в условиях дегидратации у крыс // Патфизиология обезвоживания организма.* — М., 1981. — С. 98–106.
13. Лесничий В.В., Хмара В.М., Рыбальченко Д.С. *Анализ динамики структурно-функциональных изменений клеток крови у людей в чрезвычайных условиях жизнедеятельности // Межакадемический информационный бюллетень.* — 2006. — № 27. — С. 70–72.
14. Лесничий В.В., Хмара В.М., Насонова Е.В. *Психофизиология профессионального здоровья человека и системное моделирование клеточных механизмов его сохранения // Вестн. Российской Военно-медицинской академии.* — 2007. — № 3. — С. 225–226.
15. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология: Учебник в 2 томах.* — Т. 1. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 876 с.
16. Медведев Ю.А., Гайкова О.Н., Гусев Г.П. *Методика объективного определения содержания воды и электролитов в органах и тканях трупа // Арх. пат.* — 1988. — Вып. 11. — С. 77–82
17. Неговский В.А. *Реаниматология как неврологическая наука // Анест. и реаниматол.* — 1993. — № 4. — С. 62–69.
18. *Нарушения водно-электролитного обмена и их фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева.* — Л., 1983. — 40 с.
19. Пшенина С.С. *Влияние обезвоживания на некоторые стороны белкового обмена у животных // Патфизиология обезвоживания организма.* — М., 1981. — С. 29–36.
20. Рябов С.И., Наточин Ю.В. *Функциональная нефрология.* — СПб.: ЛАНЬ, 1997. — 304 с.
21. Храйчик Д.Е., Седор Д.Р., Ганц М.Б. *Секреты нефрологии.* — Пер. с англ. — СПб.; М.: Невский диалект, БИНОМ, 2001. — 303 с.
22. Хмара В.М., Гайкова О.Н., Чудаков А.Ю. *Патофизиология водно-электролитного обмена и проблемы клинической психофизиологии // Вестн. Российской Военно-медицинской академии.* — 2007. — № 3. — С. 254.
23. Хмара В.М., Гайкова О.Н., Чудаков А.Ю. *Ятрогенные нарушения водно-солевого обмена в эксперименте как оптимальная модель изучения нейрональных этапов психофизиологических модельных клинических исследований // Вестн. Российской Военно-медицинской академии.* — 2007. — № 3. — С. 254–255.
24. Чуфаров В.Н. *Водно-электролитный баланс // Интенсивная терапия угрожающих состояний / Под ред. В.А. Корячкина, В.И. Страшнова.* — СПб.: Мед. изд-во, 2002. — С. 9–31.
25. Bass N. H., Hess H. H. *A comparison of cerebro-sides, proteolipid proteins, and cholesterol as indices of myelin in the architecture of rat cerebrum // J. Neurochem.* — 1969. — Vol. 16. — P. 731–750.
26. Baudrimont M., Dubas F., Joutel A. et al. *Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke: A clinicopathological study // Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 122–125.
27. Baumgarther C., Olbrich A., Lindinger G. et al. *Regional cerebral blood flow during temporal lobe seizures associated with ictal vomiting: an ictal study in two patients // Epilepsia.* — 1999. — Vol. 40. — P. 1085–1091.
28. Becker L. E. *Synaptic disgenesis // Can. J. of Neurology Science.* — 1991. — Vol. 18. — P. 170–180.
29. Graham J. A., Scolie W. *Muscle biopsy measurement of body water and electrolytes in children // Arch. Dis. Childr.* — 1970. — Vol. 45. — P. 475–477.

© Коллектив авторов, 2011

## МОДЕЛИ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ У ЖИВОТНЫХ В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРООНКОЛОГИИ

**М.А. Шевцов, В.А. Хачатрян, А.В. Поздняков, И.В. Гужова,  
И.В. Романова, Б.А. Маргулис**

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова,  
Санкт-Петербург, Россия

ГУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных  
видов медицинской помощи», Санкт-Петербург, Россия

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

*Мультиформная глиобластома является одной из наиболее агрессивных опухолей человека. Несмотря на применение комбинированного подхода в лечении, которое включает в себя хирургическое удаление новообразования с последующими курсами лучевой и химиотерапии, прогноз для пациентов остается крайне серьезным. Разработка новых методов лечения требует использования адекватной модели интракраниальной опухоли на доклиническом этапе исследования. На сегодняшний день применяются в основном два подхода в моделировании: внутрочерепное введение установленной линии опухолевых клеток либо имплантация ксенографтов опухоли человека иммунодефицитным животным. В обзоре представлена характеристика наиболее широко используемых клеточных культур (глиома C6, 9L глиосаркома, глиомы T9, F98, CNS-1, BT4C и RG2). Дается оценка моделям интракраниального введения ксенографтов опухоли человека иммунодефицитным животным.*

**Ключевые слова:** головной мозг, глиобластома, модель интракраниальной опухоли, крысиная глиома C6, 9L глиосаркома, T9 глиома, F98 глиома, CNS-1 глиома, BT4C глиома, RG2 глиома, «ксенографтные» опухоли, раковые стволовые клетки CD133+, опухоли ствола головного мозга.

*Multiforme glioblastoma is one of the most aggressive tumors of human beings. In spite of applying a comprehensive approach in the treatment, which includes surgical eradication of neoplasms/tumors, followed by courses of radial and chemical therapy, the prognosis for the patients remains to be very serious. Development of new treatment methods requires using an appropriate model of an intracranial tumor at the pre-clinic investigation stage. Nowadays mainly two methods are used in modeling: intracranial injection of a particular line of cancerous cells or implantation of the human beings' xenografts of tumor to the immuno-deficient animals. The researchers have given characteristics to the most widely used cell cultures (glioma C6, 9L gliosarcoma, glioma T9, F98, CNS-1, BT4C and RG2). They have estimated the models of intracranial injection of the human beings' xenografts of tumor to the immuno-deficient animals.*

**Key words:** brain, glioblastoma, model of an intracranial tumor, rat's glioma C6, 9L gliosarcoma, T9 glioma, F98 glioma, CNS-1 glioma, BT4C glioma, RG2 glioma, "xenograft" tumors/neoplasms, cancerous stem cells CD133+, brain stem tumors.

### Введение

Несмотря на комбинированный подход в лечении глиобластом головного мозга, «золотой стандарт» которого включает в себя хирургическое удаление новообразования с последующими курсами лучевой и химиотерапии [83], продолжительность жизни пациентов остается крайне низкой и не превышает 15 мес [82]. Разработка новых терапевтических модальностей требует применения адекватной модели внутрочерепной опухоли, которая отражала бы

основные проявления данного заболевания у человека. На сегодняшний день существуют два основных методологических подхода в создании моделей: интракраниальное введение суспензии клеточной линии глиальных клеток сингенным животным либо имплантация ксенографтов опухолей человека иммунодефицитным животным (например, атимические крысы линии Rowett, «голые» мыши; животные предварительно иммуносупрессированные циклоспорином).

Впервые в начале 1970-х гг. была продемонстрирована возможность образования индуцированных опухолей центральной нервной системы у крыс при внутривенном назначении N-метилнитрозомочевины (MNU) либо N-этил-N-нитрозомочевины (ENU). Эти исследования дали толчок для разработки целого ряда моделей интракраниальной опухоли с высокой воспроизводимостью и прививаемостью раковых клеток. Хотя и предлагалось использование крупных животных (таких как собаки или кошки) в качестве моделей, однако широкого распространения данный подход не получил [34, 39]. Применение стереотаксиса в имплантации клеточной суспензии [8] и микрошприцев, стереотаксическое определение координат инъекции, соответствующее зонам толерантности животных (например, *nucl. caudatus; гиппокамп*) [5, 7, 97], медленное введение раковых клеток в головной мозг, использование 0,5–1 % раствора агарозы для предотвращения обратного тока клеточной суспензии в инъекционном канале [36, 102] позволили повысить эффективность и воспроизводимость животных моделей (рис. 1).

Применение генной инженерии дало возможность вывести иммунодефицитных «голых» животных с отсутствием реакции отторжения прививаемых тканей. Имплантация ксенографтов опухолей человека позволила проводить оценку различных методов лечения непосредственно на раковых тканях человека, что приближает полученные результаты к возможным клиническим эффектам.

### Критерии модели интракраниальной опухоли

Существуют общепринятые критерии, которым должны соответствовать модели опухолей головного мозга: они должны происходить из клеток глиального ряда; должны обладать способностью роста *in vitro* в качестве клеточной линии и *in vivo* при трансплантации; уровни роста опухоли должны быть прогнозируемы и воспроизводимы; должны обладать характеристиками роста глиомы в головном мозге, включая неоваскуляризацию, повреждение гематоэнцефалического барьера, инвазивный паттерн

роста и отсутствие инкапсуляции; продолжительность жизни животных после имплантации опухолевых клеток должна быть достаточной для проведения терапии и определения эффективности последней; опухоль должна быть неиммуногенна или слабо иммуногенна в организме реципиента; опухоль не должна расти в эпидуральное пространство либо за пределы головного мозга; ответ или отсутствие такового на проводимое лечение должно отражать подобный ответ опухолей головного мозга человека [44, 45, 51, 63, 96]. Хотя модели глиомы головного мозга у грызунов использовались в преклинических исследованиях в течение последних 30 лет, вопрос о приемлемости этих моделей до сих пор остается спорным, так как они полностью не отражают основные патологические характеристики глиобластом у людей [17]. Исследователю приходится выбирать ту модель, которая оптимально отвечает основным задачам и целям эксперимента.

### Клеточные модели внутрочерепной опухоли у крыс

В начале 1970-х гг. сразу несколько линий глиом (C6, 9L, T9) были получены в результате серийного внутривенного введения N-метилнитрозомочевины (MNU) взрослым крысам. Впервые клетки линии C6 были выделены в культуру у крыс линии Wistar [10, 73]. Когда у животных появились неврологические симптомы, они были эвтаназированы, опухоль удалена и переведена в культуру. Было продемонстрировано, что у клеток имеется мутантный локус *p16/Cdkn2a/Ink4a* с отсутствием экспрессии мРНК *p16* и *p19ARF* [72]; также был обнаружен дикий тип *p53* [3]. При молекулярном сравнении изменений в экспрессии генов у клеток линии C6 было установлено, что они наиболее соответствуют опухолям головного мозга человека [79]. По сравнению с астроцитами, у глиомы C6 наблюдалась повышенная экспрессия генов *PDGFβ*, *IGF-1*, *EGFR*, *Erb3/Her3*, что соответствует человеческим глиомам [23, 25, 57]. Опухоль активно использовалась в нейроонкологии для оценки терапевтической эффективности различных подходов, включая химио- [18, 99, 100], радио- [37, 75], иммуно-

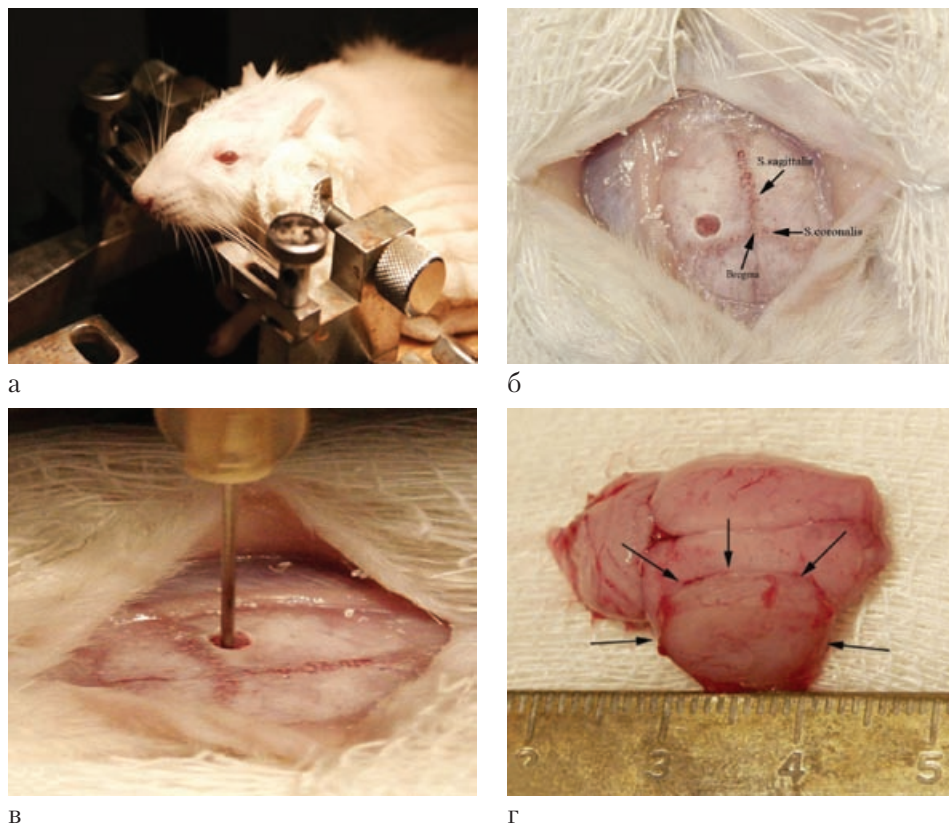


Рис. 1. Имплантация клеточной суспензии в головной мозг животного.

а — голова крысы фиксируется в рамке стереотаксического аппарата; б — отступя 1 мм казади от *bregma* и 3 мм латеральнее сагиттального шва, микродрелью накладывается трепанационное отверстие; в — микрошприцем на глубину 3 мм от твердой мозговой оболочки вводится клеточная суспензия; место введения соответствует хвостатому ядру (*nucl. caudatus*); г — макрофотография головного мозга животного с глиальной опухолью (21-е сутки) правого полушария (обозначена черными стрелками).

[12] и фотодинамическую терапию [32, 33, 46], антиангиогенную терапию [81], генную терапию [13, 47, 48, 84, 86], онколитическую вирусную терапию [98].

Глиома С6 состоит из плеоморфных клеточных популяций с различными формами ядра. При имплантации в головной мозг она быстро приводит к образованию опухолевого узла с множественными некротическими зонами (рис. 2 а, в), что выявляется при микроскопическом исследовании и магнитно-резонансной томографии с контрастированием (рис. 2, б). Глиома характеризуется незначительной инвазией в нормальную ткань мозга, формированием псевдопалисадов, некрозами и кровоизлияниями в опухолевую ткань (рис. 2, в).

Так как клеточная линия С6 была получена на аутбредных крысах Wistar, для нее не существует сингенной линии животных. Хотя встречается описание иммуногенности данной линии у крыс линии Wistar или BDX [62], в серии наших экспериментов мы таковой не отмечали. В опыте после интракраниального введения суспензии С6 на 21-е сутки животных выводили из эксперимента и методом иммунофлюоресценции анализировали инфильтрацию опухолевой ткани Т-лимфоцитами (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>). В поле зрения отмечались единичные Т-клетки (рис. 3), что свидетельствует о низкой иммуногенности глиомы.

В настоящее время С6 глиома продолжает активно использоваться в изучении биологии опухолей головного мозга. Исследования



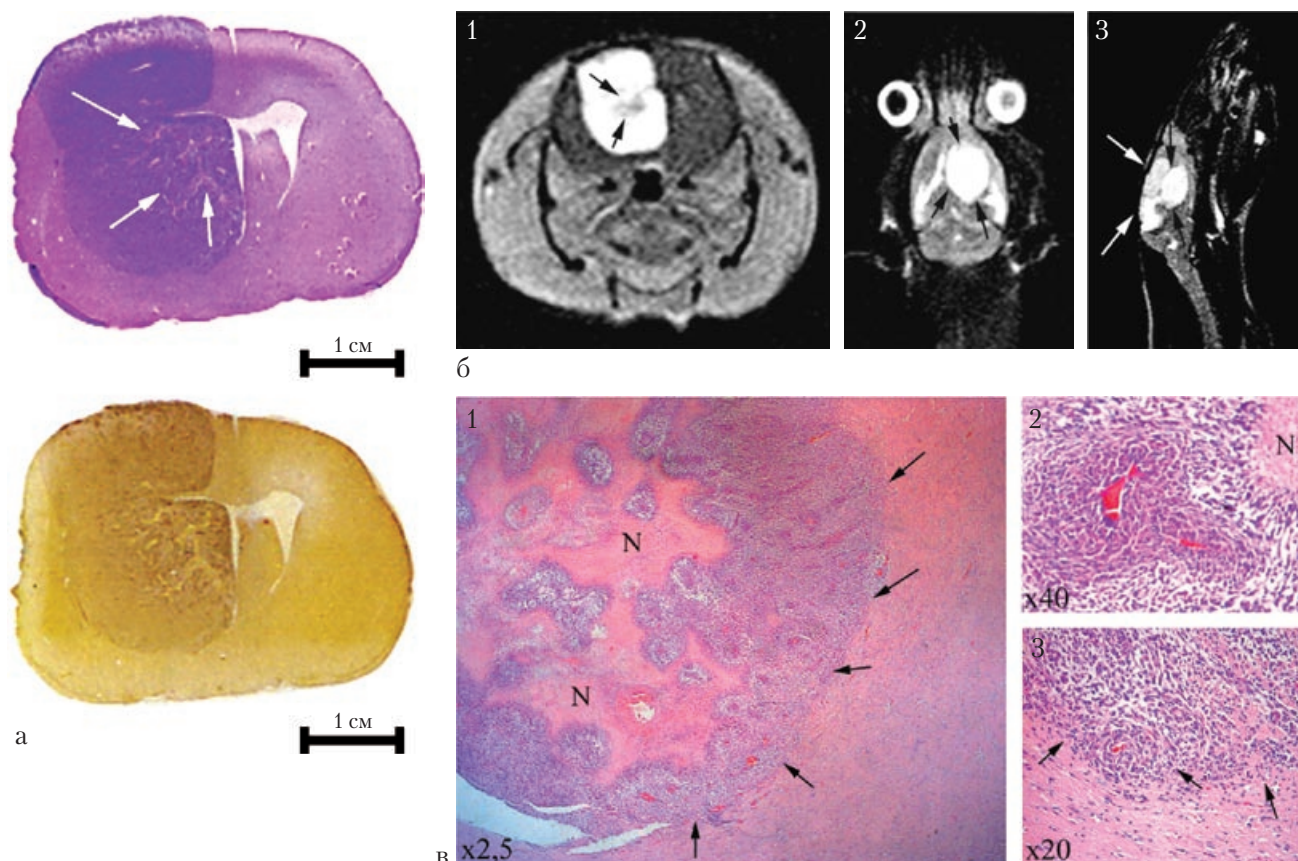


Рис. 2. Модель интракраниальной глиомы С6.

а — гистологический срез головного мозга крысы с глиомой С6 (21-е сутки); верхний срез окрашен гематоксилином и эозином; стрелками обозначена зона некротических изменений в опухолевом узле; нижний срез — окраска по Ван-Гизону; б — магнитно-резонансная томограмма головного мозга крысы: 1 — T2-взвешенное изображение в коронарной плоскости после интраперитонеального введения контрастирующего вещества («Гадовист»); стрелками обозначена зона некротических изменений; 2 — T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости после введения контрастирующего вещества; 3 — T2-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости после введения контрастирующего вещества; в — микрогистологический препарат ткани головного мозга; окраска гематоксилином и эозином: 1 — показана граница роста опухолевого узла и нормальной ткани мозга (указана стрелками) (ув. 2,5). N — зона некротических изменений; 2 — зона псевдопалисады (ув. 40); 3 — зона границы опухоли и нормальной ткани мозга (ув. 20).

включают в себя изучение роста опухоли, процессов инвазии, миграции, нарушения гематоэнцефалического барьера, неоваскуляризации; регуляции продукции факторов роста, а также биохимические процессы [4, 89, 90]. Недавно проведенный клональный анализ показал, что клетки С6 также обладают характеристиками стволовых опухолевых клеток, включая самовоспроизведение и потенциал к дифференцировке в различные субпопуляции *in vitro* и *in vivo* [77]. Так, S.K. Singh, I.D. Clarke,

M. Terasaki продемонстрировали наличие CD133 + (проминин-1)-популяции стволовых опухолевых клеток в глиобластоме и их способность к образованию ксенографтных опухолей, в отличие от CD133 -популяции [80]. Эта же CD133 + линия стволовых клеток отличается повышенной устойчивостью к апоптозу опосредованному ингибитором топоизомеразы I (камптотецин) и доксорубицином, что объясняется экспрессией ABC-транспортера (ABC1/P-гликопротеина) [2].



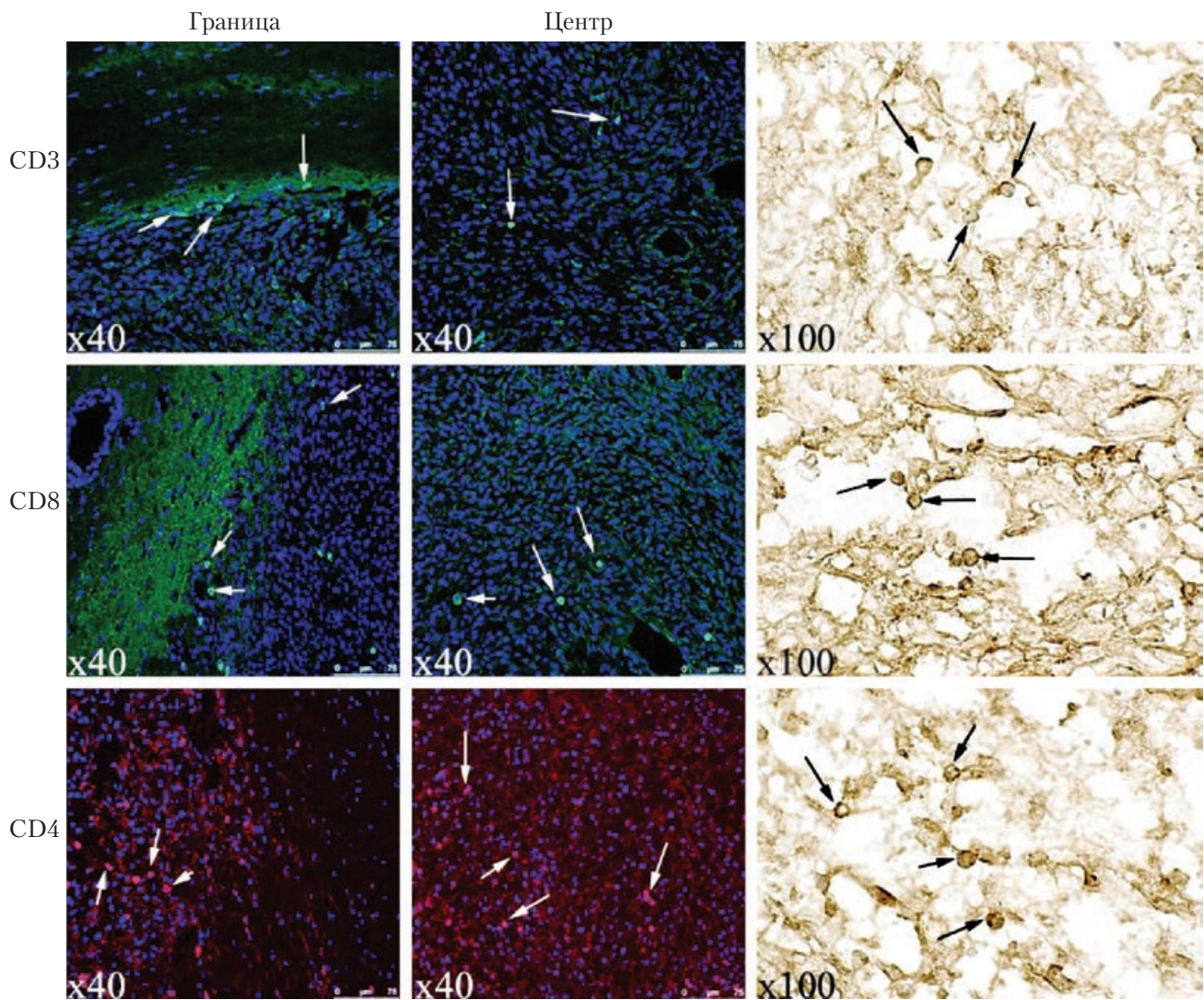


Рис. 3. Иммунофлюоресцентный препарат головного мозга крысы.

На 21-е сутки от момента имплантации клеток С6 в головной мозг производился забор ткани для определения инфильтрации опухоли лимфоцитами CD3<sup>+</sup> (зеленый цвет), CD8<sup>+</sup> (зеленый цвет) и CD4<sup>+</sup> (красный цвет). Для каждого маркера представлены зоны границы опухоли и нормальной ткани, центр опухолевого узла (ув. 40). Ядра клеток выявлялись DAPI (синий цвет). Приведены срезы, окрашенные по стандартной иммуногистохимической методике (ув. 100). Стрелками обозначены лимфоциты.

Помимо моделирования злокачественного новообразования у взрослых, клетки линии С6 также были использованы для создания модели опухоли ствола головного мозга у новорожденных крыс линии Sprague — Dawley [42]. Стереотаксическая имплантация в область моста приводила к формированию инвазивного новообразования с высоким индексом пролиферативной активности (Ki-67). При этом, имплантация этой же линии клеток взрослым

животным вызывала опухоль, ограниченную от окружающего мозгового вещества (рис. 2 в). Авторы объясняли данное различие в паттернах роста специфическим клеточным микроокружением в веществе мозга молодых особей крыс [42].

Клетки линии 9L глиосаркомы и Т9 глиомы были получены у крыс линии Fisher 344 при внутривенной инъекции N-нитрозомочевины (MNU) и считаются крайне близкими между

собой по своим свойствам. При имплантации в головной мозг животного они приводят к быстрому формированию опухолевого узла с незначительной инвазией в окружающую ткань. Клетки 9L активно использовались при изучении механизмов химиорезистентности опухоли [6, 71], испытании химио- [9, 19] и лучевой терапии [66], антиангиогенной терапии [93], генной терапии [40]. Однако, как показали дальнейшие исследования, 9L глиосаркома оказалась высоко иммуногена у животных [16, 56], что несколько ограничивает ее применение в качестве модели в нейроонкологии. С точки зрения доклинической нейроонкологии, в педиатрии интересна возможность применения линии 9L глиосаркомы в качестве модели опухоли ствола [29].

RG2 глиома была получена в результате назначения N-этил-N-нитрозомочевина (ENU) беременным самкам крыс линии Fisher 344 на 20-й неделе гестации. При гистопатологической оценке она была отнесена к анапластической или недифференцированной глиоме [36]. Опухоль обладает высоким инвазивным паттерном роста, что отражает одну из основных характеристик глиобластом человека [94]. Опухоль не иммуногенна в сингенных крысах линии Fisher 344 и имеет низкий уровень экспрессии МНС молекул I класса по сравнению с C6 и 9L глиосаркомой [60]. Данная модель активно использовалась в многочисленных доклинических испытаниях для оценки васкулярной проницаемости [21], нарушения гемато-энцефалического барьера [24, 58], антиангиогенной терапии [101], генной терапии [92], химио- [52, 87] и радионуклидной терапии [76].

Глиома F98 представляет собой смешанную популяцию веретенообразных клеток, большинство из которых имеют фузиформное ядро, а также небольшое количество клеток с круглым или овальным ядром. Опухоль, происходящая из клеток этой линии, отличается высокой степенью инвазии с формированием метастатических отсеков в головном мозге (вдалеке от основного опухолевого узла) и периваскулярных кластеров. Как правило, присутствует некротическое ядро в опухолевом узле, митотические клетки и неоваскуля-

ризация [49]. При иммуногистохимическом исследовании было выявлено присутствие GFAP и виментина, а также единичных CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [49], что указывает на крайне низкую иммуногенность опухоли [88]. Опухоль оказалась достаточно рефрактерной к большинству терапевтических модальностей, включая системную химиотерапию плаклатакселом и карбоплатином [91], а также протонную терапию. Как и 9L глиосаркома, клетки F98 могут быть инъецированы в ствол головного мозга крыс Fischer 344 [29]. Ее гистопатологические и радиобиологические характеристики соответствуют таковым первичным стволовым опухолям человека, что предоставляет модель опухоли данной локализации для доклинических исследований.

CNS-1 глиома была получена на крысах линии Lewis в результате длительного назначения N-метилнитрозомочевина (MNU) [38]. При имплантации в головной мозг животного отмечался инфильтративный паттерн роста с лептоменингеальным, периваскулярным и перивентрикулярным распространением опухоли [38]. При микроскопии были выявлены гиперклеточность, ядерная атипия и плеоморфизм, наличие некротических фокусов, что отражает основные характеристики глиобластом человека. Данная модель идеально подходит для изучения инвазии глиом [61], биологии опухолевых клеток и их взаимодействия с экстрацеллюлярным матриксом [41, 50, 59], а также генной терапии.

Глиома линии BT4C была получена на крысах линии BD IX в результате однократного трансплацентарного введения N-этил-N-нитрозомочевина (ENU). При микроскопии отмечаются гиперцеллюлярность, наличие плеоморфных ядер, множественных митозов и участков неоангиогенеза. Модель BT4C использовалась для оценки новых химиотерапевтических подходов [64], генной терапии [65], изучения антиангиогенной монотерапии [27] или в комбинации с радиотерапией и темозоломидом [70].

Помимо химических агентов, для получения опухолевой линии (например RT-2 глиомы) также использовали вирусы (*avian sarcoma virus*, ASV). При инокуляции вирусной суспензии

в новорожденных крыс линии Fischer 344 у животных, спустя некоторое время, возникали анапластические астроцитомы [15]. Однако при дальнейших исследованиях выяснилось, что опухоль данного происхождения высокоиммуногенна, что существенно ограничивает ее применение в качестве модели.

### Имплантация ксенографтов опухоли человека

Так как предложенные клеточные опухолевые линии полностью не отражают патоморфологические аспекты глиобластом человека, была предложена методика имплантации ксенографтов человека в иммунодефицитных «голых» мышах Balb/c [26]. Ксенографты глиобластом активно использовались при оценке эффективности таргетной терапии, например рекомбинантного белка IL-13-PE (состоящего из IL-13 и *Pseudomonas exotoxin*, PE). Данная методика применялась при вирусной онколитической терапии [1, 14, 22, 30, 69]. В качестве источника опухоли может быть использован как биопсийный материал, так и клеточные линии глиобластомы человека (например, U251 или U87). Так, клетки U87 применялись при изучении механизмов неоангиогенеза и оценке антиангиогенной терапии [35, 43, 74]. Обнаружено, что клетки линии U87 и U251, будучи имплантированными в стриатум «голых мышей», приводили к образованию инвазивной опухоли, с высоким уровнем неоангиогенеза и эндотелиальной пролиферации [11]. Опухоли также отличались гиперклеточностью, ядерной атипией и плеоморфизмом, включая мультядерные гигантские клетки [11], что отражает основные черты глиобластом человека. Эти свойства модели оказались крайне полезными в оценке новых противоопухолевых методов лечения, включая химиотерапию [85], антиангиогенную терапию [93], радиотерапию [78] и таргетное использование токсинов [31]. U87 были испытаны и на иммунодефицитных атипических крысах линии Rowett, однако, в отличие от имплантации у мышей, они не приводили к инфильтративному росту, хотя микроскопически наблюдались признаки неоплазии глиобластом человека [54].

Выявлена возможность имплантации клеток С6 иммунодефицитным «голым» крысам Rowett с развитием высоко инвазивного образования головного мозга [53]. Полученные результаты позволяют пересмотреть традиционные подходы имплантации клеточных линий сингенным животным.

Интересная методика имплантации ксенографтов глиобластом человека была предложена X.F. Fei, Q.B. Zhang, J. Dong. Авторы использовали импровизированный троакар для введения опухолевого гомогената (объемом 2 мм<sup>3</sup>) в головной мозг «голых» мышей. При этом образовывались опухоли, полностью соответствующие по своим характеристикам первичной опухоли с наличием CD133+ субпопуляции стволовых клеток [20].

Заключая данный раздел, можно отметить, что к существенным недостаткам представленного подхода можно отнести отсутствие взаимодействия между опухолью и иммунной системой животного, что не позволяет производить оценку иммунотерапевтических методик. Также отмечается низкий уровень туморогенеза при большом количестве инъецируемых клеток в головной мозг. Дальнейшая разработка этой модели позволит устранить указанные недостатки и повысить ее значимость в экспериментальной нейроонкологии.

### Заключение

К настоящему моменту модели внутричерепной опухоли у крыс предоставили большой объем информации о биологии, биохимии, а также эффективности терапевтических подходов в экспериментальной доклинической нейроонкологии. В представленном обзоре рассматривались модели преимущественно интракраниальной опухоли именно у крыс, а не мышей. Это предпочтение объясняется, прежде всего, с практической точки зрения, так как объем головного мозга у крыс значительно больше (около 1200 мг), чем у мышей (около 400 мг), что позволяет повысить точность имплантации клеточной суспензии и увеличить объем однократно вводимой жидкости (до 20 мкл у крыс по сравнению с 5 мкл для мышей). Большой объем опухолевого узла облег-



чает также задачу нейровизуализации (рис. 2 б) *in vivo* для диагностических целей, с одной стороны, и оценки эффективности проводимого лечения — с другой. Однако различные генетические манипуляции для выявления роли различных метаболических и сигнальных путей в неоплазии и канцерогенезе предпочтительнее всего проводить на мышах [67]. Не последнее значение играет и наличие коммерческих наборов и моноклональных антител к различным маркерам и цитокинам, которые разработаны в основном для манипуляций с мышами.

Клеточные линии опухолей головного мозга у животных полностью не отражают основные свойства глиобластом человека, что важно учитывать при доклинических экспериментах. Попытка приблизить экспериментальную модель путем использования смеси различных опухолевых линий (например, C6 + F98, C6 + A15A5, C6 + A15A5 + F98) к характеристикам спонтанной глиобластомы также себя не оправдала [95]. Линии T9 и 9L глиосаркомы оказались достаточно иммуногенными в серии экспериментов, поэтому они не подходят для оценки эффективности различных иммунотерапевтических методов. Относительно иммуногенности глиомы C6 представлены две противоположные точки зрения [12, 62]. Согласно нашим данным, в ткани опухолевого узла присутствовали единичные CD3<sup>+</sup> Т-лимфоциты, что говорит о низкой иммуногенности опухоли. Эти различия можно частично объяснить линиями крыс, используемых для инокуляции глиомы C6. Так, при введении крысам линий Sprague — Dawley или Long — Evans возникает новообразование, напоминающие по морфологии метастатические опухоли [55], а при инъекции крысам Wistar характеристики инвазии соответствуют глиобластомам человека [68]. Клетки линии CNS-1 характеризуются своей высокой инвазивностью и метастатическим распространением [38], что несколько ограничивает их применение в качестве модели внутримозговой опухоли в силу неоднородности роста у разных животных в исследуемой группе. Глиома F98 по морфологическим критериям соответствует основным патоморфологическим чертам глиобластом

человека, однако оказалась достаточно рефрактерной к большинству терапевтических модальностей [91].

Для экспериментальной нейроонкологии в педиатрии особый интерес представляют модели опухоли ствола головного мозга. Возможность инокуляции опухолевых клеток была продемонстрирована для линий C6, 9L и F98 [28, 29, 42]. Из них особого внимания заслуживает модель с клетками глиомы C6, которая приводила к инфильтративному паттерну роста при имплантации в область моста с характерными патоморфологическими и клиническими чертами глиобластомы человека [42].

Следует отметить, что терапевтический эффект, достигаемый на животных моделях, не всегда может подтвердиться на человеке. Однако, если не было получено результата на животных, то и в клинических исследованиях вероятность положительного эффекта крайне мала. Несовершенство предложенных экспериментальных моделей подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и разработку новых подходов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aghi M., Rabkin S., Martuza R.L. *Effect of chemotherapy-induced DNA repair on oncolytic herpes simplex viral replication* // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98. — P. 38–50.
2. Angelastro J.M., Lamé M.W. *Overexpression Of CD133 Promotes Drug Resistance In C6 Glioma Cells* // *Mol. Cancer. Res.* — 2010. — Vol. 8. — P. 1105–1115.
3. Asai A., Miyagi Y., Sugiyama A. *et al. Negative effects of wild-type p53 and s-myc on cellular growth and tumorigenicity of glioma cells. Implication of the tumor suppressor genes for gene therapy* // *J. Neurooncol.* — 1994. — Vol. 19. — P. 259–268.
4. Assadian S., Aliaga A., Del Maestro R.F. *et al. FDG-PET imaging for the evaluation of antiglioma agents in a rat model* // *Neurooncol.* — 2008. — Vol. 10. — P. 292–299.
5. Ausman J.I., Shapiro W.R., Rall D.P. *Studies on the chemotherapy of experimental brain tumors: Development of an experimental model* // *Cancer Res.* — 1970. — Vol. 30. — P. 2394–2400.
6. Barcellos-Hoff M.H., Linfoot P.A., Marton L.J. *et al. Production of stable phenotypes from 9L rat brain tumor multicellular spheroids treated with 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea* // *Int. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 52. — P. 409–413.



7. Barker M., Deef D.F., Baker D.G. BCNU and X-ray therapy of intracerebral 9L rat tumors // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* — 1979. — Vol. 5. — P. 1581–1583.
8. Barker M., Hoshino T., Gurcay O. et al. Development of an animal brain tumor model and its response to therapy with 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea // *Cancer Res.* — 1973. — Vol. 33. — P. 976–986.
9. Bencokova Z., Pauron L., Devic C. et al. Molecular and cellular response of the most extensively used rodent glioma models to radiation and/or cisplatin // *J. Neurooncol.* — 2008. — Vol. 86. — P. 13–21.
10. Benda P., Sameda K., Messer J., Sweet W.H. Morphological and immunohistochemical studies of rat glial tumors and clonal stains propagated in culture // *J. Neurosurg.* — 1971. — Vol. 34. — P. 310–323.
11. Candolfi M., Curtin J.F., Nichols S.W. et al. Intracranial glioblastoma models in preclinical neuro-oncology: neuropathological characterization and tumor progression // *J. Neurooncol.* — 2007. — Vol. 85. — P. 133–148.
12. Carson W.E., Jakowatz J.G., Yamamoto R. et al. Rat mitogen-stimulated lymphokine-activated T killer cells: Production and effect on C6 glioma cells in vitro and in vivo in the brain of Wistar rats // *J. Immunother.* — 1991. — Vol. 10. — P. 131–140.
13. Chen S.H., Shine H.D., Goodman J.C. et al. Gene therapy for brain tumors: regression of experimental gliomas by adenovirus-mediated gene transfer in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 1994. — Vol. 91. — P. 3054–3057.
14. Conrad C., Miller C.R., Ji Y. et al. Delta24-hyCD adenovirus suppresses glioma growth in vivo by combining oncolysis and chemosensitization // *Cancer Gene Ther.* — 2005. — Vol. 12. — P. 284–294.
15. Copeland D.D., Talley F.A., Bigner D.D. The fine structure of intracranial neoplasms induced by the inoculation of avian sarcoma virus in neonatal and adult rats // *Am. J. Pathol.* — 1976. — Vol. 83. — P. 149–176.
16. Denlinger R.H., Axler D.A., Koestner A. et al. Tumor-specific transplantation immunity to intracerebral challenge with cells from a methylnitrosourea-induced brain tumor // *J. Med.* — 1975. — Vol. 6. — P. 249–259.
17. Ding H., Nagy A., Gutmann D.H., Guha A. A review of astrocytoma models // *Neurosurg. Focus.* — 2000. — Vol. 8. — P. 1–8.
18. Doblas S., Saunders D., Kshirsagar P. et al. Phenyl-tert-butyl nitron induces tumor regression and decreases angiogenesis in a C6 rat glioma model // *Free Radic. Biol. Med.* — 2008. — Vol. 44. — P. 63–72.
19. Donawho C.K., Luo Y., Luo Y. et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 2728–2737.
20. Fei X.F., Zhang Q.B., Dong J. et al. Development of clinically relevant orthotopic xenograft mouse model of metastatic lung cancer and glioblastoma through surgical tumor tissues injection with trocar // *J. of Experimental & Clinical Cancer Research.* — 2010. — Vol. 29. — P. 84
21. Ferrier M.C., Sarin H., Fung S.H. et al. Validation of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-derived vascular permeability measurements using quantitative autoradiography in the RG2 rat brain tumor model // *Neoplasia.* — 2007. — Vol. 9. — P. 546–555.
22. Gomez-Manzano C., Yung W.K., Alemany R., Fueyo J. Genetically modified adenoviruses against gliomas: from bench to bedside // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63. — P. 418–426.
23. Guo P., Hu B., Gu W. et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment // *Am. J. Pathol.* — 2003. — Vol. 162. — P. 1083–1093.
24. Hashizume K., Black K.L. Increased endothelial vesicular transport correlates with increased blood-tumor barrier permeability induced by bradykinin and leukotriene C4 // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2002. — Vol. 61. — P. 725–735.
25. Heimberger A.B., Suki D., Yang D. et al. The natural history of EGFR and EGFRvIII in glioblastoma patients // *J. Transl. Med.* — 2005. — Vol. 3. — P. 108–118.
26. Horten B.C., Basler G.A., Shapiro W.R. Xenograft of human malignant glial tumors into brains of nude mice. A histopathological study // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1981. — Vol. 40. — P. 493–511.
27. Huszthy P.C., Brekken C., Pedersen T.B. et al. Antitumor efficacy improved by local delivery of species-specific endostatin // *J. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 104. — P. 118–128.
28. Jallo G.I., Penno M., Sukay L. et al. Experimental models of brainstem tumors: development of a neonatal rat model // *Childs Nerv. Syst.* — 2005. — Vol. 21. — P. 399–403.
29. Jallo G.I., Volkov A., Wong C. et al. A novel brainstem tumor model: functional and histopathological characterization // *Childs Nerv. Syst.* — 2006. — Vol. 22. — P. 1519–1525.
30. Jiang H., Gomez-Manzano C., Alemany R. et al. Comparative effect of oncolytic adenoviruses with E1A-55 kDa or E1B-55 kDa deletions in malignant gliomas // *Neoplasia.* — 2005. — Vol. 7. — P. 48–56.
31. Kawakami K., Kawakami M., Kioi M. et al. Distribution kinetics of targeted cytotoxin in glioma by bolus or convection-enhanced delivery in a murine model // *J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 101. — P. 1004–1011.
32. Kaye A.H., Morstyn G., Ashcroft R.G. Uptake and retention of hematoporphyrin derivative in an in vivo/in vitro model of cerebral glioma // *Neurosurgery.* — 1985. — Vol. 17. — P. 883–890.

33. Kaye A.H., Morstyn G., Garder I., Pyke K. Development of a xenograft glioma model in mouse brain // *Cancer Res.* — 1986. — Vol. 46. — P. 1367–1373.
34. Kimmelman J., Nalbantoglu J. Faithful companions: a proposal for neurooncology trials in pet dogs // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 4541–4544.
35. Kirsch M., Strasser J., Allende R. et al. Angiostatin suppresses malignant glioma growth in vivo // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 4654–4659.
36. Kobayashi N., Allen N., Clendenon N.R. et al. An improved rat brain-tumor model // *J. Neurosurg.* — 1980. — Vol. 53. — P. 808–815.
37. Kondziolka D., Somaza S., Comey C. et al. Radio-surgery and fractionated radiation therapy: comparison of different techniques in an in vivo rat glioma model // *J. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 84. — P. 1033–1038.
38. Kruse C.A., Molleston M.C., Parks E.P. et al. A rat glioma model, CNS-1, with invasive characteristics similar to those of human gliomas: a comparison to 9L gliosarcoma // *J. Neurooncol.* — 1994. — Vol. 22. — P. 191–200.
39. Krushelnycky B.W., Farr-Jones M.A., Mielke B. et al. Development of a large-animal human brain tumor xenograft model in immunosuppressed cats // *Cancer Res.* — 1991. — Vol. 51. — P. 2430–2437.
40. Kumar S., Brown S.L., Kolozsvary A. et al. Efficacy of suicide gene therapy in hypoxic rat 9L glioma cells // *J. Neurooncol.* — 2008. — Vol. 90. — P. 19–24.
41. Lapointe M., Lanthier J., Moumdjian R. et al. Expression and activity of l-isoaspartyl methyltransferase decrease in stage progression of human astrocytic tumors // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 2005. — Vol. 135. — P. 93–103.
42. Liu Q., Liu R., Kashyap M.V. et al. Progression of Brainstem Glioma in Young and Adult Rats // *J. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 109. — P. 849–855.
43. Lund E.L., Bastholm L., Kristjansen P.E. Therapeutic synergy of TNP-470 and ionizing radiation: effects on tumor growth, vessel morphology, and angiogenesis in human glioblastoma multiforme xenografts // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6. — P. 971–978.
44. Maggio W.W. Rodent glioma models // *Methods in Neurosciences* / Ed. by J.R. Perez-Polo. — Vol. 30. — Paradigms of Neural Injury. — Academic Press Inc, San Diego, 1996. — P. 81–96.
45. Mahaley M.S., Gentry R.E., Bigner D.D. Immunobiology of primary intracranial tumors // *J. Neurosurg.* — 1977. — Vol. 47. — P. 35–43.
46. Mannino S., Molinari A., Sabatino G. et al. Intratumoral vs systemic administration of metatetrahydroxyphenylchlorin for photodynamic therapy of malignant gliomas: assessment of uptake and spatial distribution in C6 rat glioma model // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 21. — P. 227–231.
47. Maron A., Gustin T., LeRoux A. et al. Gene therapy of rat C6 glioma using adenovirus-mediated transfer of the herpes simplex virus thymidine kinase gene: long-term follow-up by magnetic resonance imaging // *Gene Therapy.* — 1996. — Vol. 3. — P. 315–322.
48. Maron A., Gustin T., Mottet I. et al. Ganciclovir mediated regression of rat brain tumors expressing the herpes simplex virus thymidine kinase imaged by magnetic resonance // *J. Neurooncol.* — 1995. — Vol. 24. — P. 259–265.
49. Mathieu D., Lecomte R., Tsanaclis A.M. et al. Standardization and detailed characterization of the syngeneic Fischer/F98 glioma model // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 34. — P. 296–306.
50. Matthews R.T., Gary S.C., Zerillo C. et al. Brain-enriched hyaluronan binding (BEHAB)/brevican cleavage in a glioma cell line is mediated by a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) family member // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 22 695–22 703.
51. Mennel H.D., Groneck P. Quantitative aspects of transplantation of experimentally induced tumors of the nervous system // *Acta Neuropath.* — 1977. — Vol. 40. — P. 145–150.
52. Miknyoczki S., Chang H., Grobelny J. et al. The selective poly(ADP-ribose) polymerase-1(2) inhibitor, CEP-8983, increases the sensitivity of chemoresistant tumor cells to temozolomide and irinotecan but does not potentiate myelotoxicity // *Mol. Cancer Ther.* — 2007. — Vol. 6. — P. 2290–2302.
53. Miura F.K., Alves M.J., Rocha M.C. et al. Experimental model of C6 brain tumors in athymic rats // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2008. — Vol. 66. — P. 238–241.
54. Miura F.K., Alves M.J.F., Rocha M.C. et al. Xenograft transplantation of human malignant astrocytoma cells into immunodeficient rats: an experimental model of glioblastoma // *Clinics.* — 2010. — Vol. 65. — P. 305–309.
55. Mokry J., Nemecek S., Adler J., Dedic K. Inoculation of C6 cell suspension into the brain of adult rats: immunohistochemical study // *Funct. Dev. Morphol.* — 1993. — Vol. 3. — P. 175–180.
56. Morantz R.A., Wood G.W., Foster M. et al. Macrophages in experimental and human brain tumors. Part 1: Studies of the macrophage content of experimental rat brain tumors of varying immunogenicity // *J. Neurosurg.* — 1979. — Vol. 50. — P. 298–304.
57. Morford L.A., Boghaert E.R., Brooks W.H. et al. Insulin-like growth factors (IGF) enhance threedimensional (3D) growth of human glioblastomas // *Cancer Lett.* — 1997. — Vol. 115. — P. 81–90.
58. Ningaraj N.S., Rao M., Hashizume K. et al. Regulation of blood-brain tumor barrier permeability by calcium-activated potassium channels // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 301. — P. 838–851.

59. Nutt C.L., Zerillo C.A., Kelly G.M. et al. Brain enriched hyaluronan binding (BEHAB)/brevican increases aggressiveness of CNS-1 gliomas in lewis rats // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 7056–7059.
60. Oshiro S., Liu Y., Fukushima T. et al. Modified immunoregulation associated with interferon-gamma treatment of rat glioma // *Neurol. Res.* — 2001. — Vol. 23. — P. 359–366.
61. Owens G.C., Orr E.A., DeMasters B.K. et al. Overexpression of a transmembrane isoform of neural cell adhesion molecule alters the invasiveness of rat CNS-1 glioma // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 2020–2028.
62. Parsa A.T., Chakrabarti I., Hurley P.T. et al. Limitations of the C6/Wistar rat intracerebral glioma model: implications for evaluating immunotherapy // *Neurosurgery.* — 2000. — Vol. 47. — P. 993–999.
63. Peterson D.L., Sheridan P.J., Brown W.E. Animal models for brain tumors: historical perspectives and future directions // *J. Neurosurg.* — 1994. — Vol. 80. — P. 865–876.
64. Pulkkinen M., Pikkarainen J., Wirth T. et al. Three-step tumor targeting of paclitaxel using biotinylated PLA-PEG nanoparticles and avidin-biotin technology: formulation development and in vitro anticancer activity // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2008. — Vol. 70. — P. 66–74.
65. Raty J.K., Airene K.J., Marttila A.T. et al. Enhanced gene delivery by avidin-displaying baculovirus // *Mol. Ther.* — 2004. — Vol. 9. — P. 282–291.
66. Regnard P., Le Duc G., Brauer-Krisch E. et al. Irradiation of intracerebral 9L gliosarcoma by a single array of microplanar x-ray beams from a synchrotron: balance between curing and sparing // *Phys. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 53. — P. 861–878.
67. Reilly K.M., Rubin J.B., Gilbertson R.J. et al. Re-thinking brain tumors: the fourth mouse models of human cancers consortium nervous system tumors workshop // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68. — P. 5508–5511.
68. Saini M., Bellinzona M., Meyer F. et al. Morphometrical characterization of two glioma models in the brain of immunocompetent and immunodeficient rats // *J. Neurooncol.* — 1999. — Vol. 42. — P. 59–67.
69. Samoto K., Ehtesham M., Perng G.C. et al. A herpes simplex virus type 1 mutant with gamma 34.5 and LAT deletions effectively oncolyses human U87 glioblastomas in nude mice // *Neurosurgery* — 2002. — Vol. 50. — P. 599–605.
70. Sandstrom M., Johansson M., Bergstrom P. et al. Effects of the VEGFR inhibitor ZD6474 in combination with radiotherapy and temozolomide in an orthotopic glioma model // *J. Neurooncol.* — 2008. — Vol. 88. — P. 1–9.
71. Schepkin V.D., Lee K.C., Kuszpit K. et al. Proton and sodium MRI assessment of emerging tumor chemotherapeutic resistance // *NMR Biomed.* — 2006. — Vol. 19. — P. 1035–1042.
72. Schlegel J., Piontek G., Kersting M. et al. The p16/Cdkn2a/Ink4a gene is frequently deleted in nitrosourea-induced rat glial tumors // *Pathobiology* — 1999. — Vol. 67. — P. 202–206.
73. Schmidek H.H., Nielsen S.L., Schiller A.L., Messer J. Morphological studies of rat brain tumors induced by N-nitrosourea // *J. Neurosurg.* — 1971. — Vol. 34. — P. 335–340.
74. Schmidt N.O., Ziu M., Carrabba G. et al. Anti-angiogenic therapy by local intracerebral microinfusion improves treatment efficiency and survival in an orthotopic human glioblastoma model // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1255–1262.
75. Sheehan J., Ionescu A., Pouratian N. et al. Use of trans sodium crocetin for sensitizing glioblastoma multiforme to radiation: laboratory investigation // *J. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 108. — P. 972–978.
76. Shen D.H., Marsee D.K., Schaap J. et al. Effects of dose, intervention time, and radionuclide on sodium iodide symporter (NIS)-targeted radionuclide therapy // *Gene Ther.* — 2004. — Vol. 11. — P. 161–169.
77. Shen G., Shen F., Shi Z. et al. Identification of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line and the limitation of current identification methods // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* — 2008. — Vol. 44. — P. 280–289.
78. Shen S., Khazaeli M.B., Gillespie G.Y., Alvarez V.L. Radiation dosimetry of <sup>131</sup>I-chlorotoxin for targeted radiotherapy in glioma-bearing mice // *J. Neurooncol* — 2005. — Vol. 71. — P. 113–119.
79. Sibenaller Z.A., Etame A.B., Ali M.M. et al. Genetic characterization of commonly used glioma cell lines in the rat animal model system // *Neurosurg. Focus.* — 2005. — Vol. 19. — P. 129–134.
80. Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M. et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 5821–5828.
81. Solly F., Fish R., Simard B. et al. Tissue-type plasminogen activator has antiangiogenic properties without effect on tumor growth in a rat C6 glioma model // *Cancer Gene Ther.* — 2008. — Vol. 15. — P. 685–692.
82. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., Bent M.J. van den et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet oncology* — 2009. — Vol. 10. — P. 459–466.
83. Stupp R., Mason W.P., Bent M.J., van den et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *New Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 10. — P. 987–996.



84. Tanriver N., Ulu M.O., Sanus G.Z. et al. The effects of systemic and intratumoral interleukin-12 treatment in C6 rat glioma model // *Neurol. Res.* — 2008. — Vol. 30. — P. 511–517.
85. Tentori L., Leonetti C., Scarsella M. et al. Systemic administration of GPI 15427, a novel poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, increases the antitumor activity of temozolomide against intracranial melanoma, glioma, lymphoma // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — P. 5370–5379.
86. Trojan J., Johnson T.R., Rudin S.D. et al. Treatment and prevention of rat glioblastoma by immunogenic C6 cells expressing antisense insulin-like growth factor I RNA // *Science* — 1993. — Vol. 259. — P. 94–97.
87. Tsai N.M., Lin S.Z., Lee C.C. et al. The antitumor effects of angelica sinensis on malignant brain tumors in vitro and in vivo // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 3475–3484.
88. Tzeng J.J., Barth R.F., Orosz C.G. et al. Phenotype and functional activity of tumor-infiltrating lymphocytes isolated from immunogenic and nonimmunogenic rat brain tumors // *Cancer Res.* — 1991. — Vol. 51. — P. 2373–2378.
89. Valable S., Barbier E.L., Bernaudin M. et al. In vivo MRI tracking of exogenous monocytes/macrophages targeting brain tumors in a rat model of glioma // *Neuroimage.* — 2008. — Vol. 40. — P. 973–983.
90. Valable S., Lemasson B., Farion R. et al. Assessment of blood volume, vessel size, and the expression of angiogenic factors in two rat glioma models: a longitudinal in vivo and ex vivo study // *NMR Biomed.* — 2008. — Vol. 21. — P. 1043–1056.
91. Eckardstein K.L., von, Patt S., Kratzel C. et al. Local chemotherapy of F98 rat glioblastoma with paclitaxel and carboplatin embedded in liquid crystalline cubic phases // *J. Neurooncol.* — 2005. — Vol. 72. — P. 209–215.
92. Wang W., Tai C.K., Kershaw A.D. et al. Use of replication-competent retroviral vectors in an immunocompetent intracranial glioma model // *Neurosurg. Focus.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1–13.
93. Wang X., Duan X., Yang G. et al. Honokiol Crosses BBB and BCSFB, and Inhibits Brain Tumor Growth in Rat 9L intracerebral Gliosarcoma Model and Human U251 Xenograft Glioma Model // *PLoS ONE* — 2011. — Vol. 6. — P. 18490–18500.
94. Weizsacker M., Nagamune A., Winkelstroter R. et al. Radiation and drug response of the rat glioma RG2 // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* — 1982. — Vol. 18. — P. 891–895.
95. Whittle I.R., Macarthur D.C., Malcolm G.P. et al. Can experiment models of rodent implantation glioma be improved? A study of pure and mixed glioma cell line tumors // *J. Neurooncology.* — 1998. — Vol. 36. — P. 231–242.
96. Wilson C.B. Brain tumor models for experimental therapy // *Biology of Brain Tumors / Ed. by O.D. Laerum, D.D. Bigner, M.F. Rajwesky.* — Geneva: International Union Against Cancer, 1978. — P. 185–199.
97. Wu Q., Tyler B., Sukay L. et al. Experimental rodent models of brainstem tumors // *Vet. Pathol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 293–299.
98. Yang W.Q., Lun X., Palmer C.A. et al. Efficacy and safety evaluation of human reovirus type 3 in immunocompetent animals: racine and nonhuman primates // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10. — P. 8561–8576.
99. Yoshida T., Shimizu K., Ushio Y. et al. Enhanced effect of reserpine upon growth-inhibitory action of ACNU on ACNU-resistant C6 glioma // *Br. J. Cancer.* — 1986. — Vol. 53. — P. 773–777.
100. Yoshida T., Shimizu K., Ushio Y. et al. The mechanism and overcoming of resistance in ACNU resistant sublines of C6 and 9L rat glioma // *J. Neurooncol.* — 1987. — Vol. 5. — P. 195–203.
101. Zagorac D., Jakovcević D., Gebremedhin D. et al. Anti-angiogenic effect of inhibitors of cytochrome P450 on rats with glioblastoma multiforme // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2008. — Vol. 28. — P. 1431–1439.
102. Zhang X. et al. Development of a rat C6 brain tumor model // *CMJ.* — 2002. — Vol. 115 — P. 455–457.



© Коллектив авторов, 2011

## ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ И У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА И ЭТИОЛОГИИ

**О.П. Ковтун, О.А. Львова, В.В. Гусев, А.А. Чарушникова, М.С. Межирицкая**  
ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России,  
Екатеринбург, Россия

*В статье обобщены современные сведения о причинах острых нарушений мозгового кровообращения, дебютирующих в детском и молодом возрасте. Авторы приводят собственные данные, полученные при ретроспективном сборе анамнеза у 45 детей и 45 пациентов молодого возраста с ишемическим инсультом. Показано многообразие состояний и синдромов, которые могут стать основой для формирования ишемии ткани головного мозга на ранних возрастных этапах жизни, выделены ведущие патогенетические варианты: кардиоэмболический — для детей, кардиоэмболический и атеротромботический — для молодых больных. Приведены сведения о роли и вариантах полиморфизмов генов системы гемостаза в генезе ишемии мозговой ткани у выбранной группы пациентов.*

Ключевые слова: головной мозг, инсульт, факторы риска, дети, молодые люди.

*The authors have summarized the contemporary data about the reasons of acute derangements of cerebral circulation, occurring with young people and children. The authors have provided their own observations, obtained retrospectively when taking the case histories of 45 children and 45 young people with the ischemic stroke. The authors have shown a variety of states/conditions and syndromes, which can become the basis for forming cerebral ischemia of brain tissues at the early stages of life; they also identified the leading pathogenetic variants: cardio-embolic variant for children, cardio-embolic and athero-thrombotic ones for young people. The article also describes the role and variants of genes polymorphism of the hemostasis system in the genesis of the brain tissue ischemia for this group of patients.*

Key words: ischemic stroke, cerebral ischemia of brain tissues, risk factors, children, young people.

### Введение

Актуальность изучения острых нарушений мозгового кровообращения обусловлена как высокой смертностью, частым формированием инвалидизирующих последствий, так и значительной склонностью к рецидивирующему течению заболевания. Проблема инсультов у лиц молодого возраста стоит еще более остро, так как фатальные исходы имеют место у социально активных, трудоспособных людей, деятельность которых составляет основу экономики государства [3, 4, 10]. Инсульт у ребенка — это, как правило, казуистика, ставящая в недоумение персонал первичного, неотложного и амбулаторного звена, что неизбежно отражается на своевременности диагностических и терапевтических мероприятий, адекватности мер профилактического характера. В то же время, по смертности, склонности к рецидивированию, неизбежности формирования инвалидизирующих последствий больные с острыми це-

реброваскулярными катастрофами в молодом и детском возрасте не отличаются от известных декретированных групп [5, 22, 35, 38]. Как показывает практика, в российском педиатрическом сообществе отсутствует настороженность в отношении острых цереброваскулярных катастроф, врачи-неврологи механически переносят подходы к диагностике, лечению и профилактике инсультов у взрослых в детскую и подростковую клинику. Между тем, известно, что все этапы болезни имеют как общие черты, так и существенные отличия от таковых у пожилых больных.

### Материалы и методы

Мы изучили этиологические факторы и вероятные факторы риска в анамнезе у детей и пациентов молодого возраста с ишемическим инсультом (ИИ). Ведущим критерием включения пациентов в исследование стал подтвержденный по клиническим данным, результатам

компьютерной томографии головного мозга и люмбальной пункции диагноз ишемического инсульта мозга (**I63.0–I63.9 по МКБ-10**), информированное согласие. Для оптимизации обработки сведений была модифицирована «Регистрационная карта больного инсультом» [5], оценка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ «Microsoft Excel».

На базе неврологического отделения МУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга мы обследовали 45 детей, перенесших ишемический инсульт в возрасте от 2 мес до 18 лет; средний возраст составил 5,2 лет, мальчиков было 63 %, девочек — 37 %.

В группу сравнения были включены 45 пациентов неврологического отделения МУ ЦГКБ № 23 г. Екатеринбурга в возрасте 18–45 лет (этот возраст считается «молодым», согласно Возрастной классификации Европейского регионального бюро ВОЗ, Киев, 1963 г.); средний возраст больных — 37,3 года, мужчин было 56 %, женщин — 44 %.

Контрольная группа состояла из 45 больных в возрасте старше 45 лет, средний возраст которых на момент ИИ был 65 лет (64 % мужчин, 36 % женщин).

### Результаты исследования и их обсуждение

В иностранной литературе приводится довольно полный перечень болезней и синдромов, которые сопряжены с риском ишемии головного мозга в детском, подростковом и молодом возрасте. Эта систематизация обычно базируется на патогенетическом принципе и объединяет состояния, нозологические единицы и синдромы, которые могут привести к нарушению адекватной перфузии головного мозга.

Результаты, полученные нами, представлены в табл. 1.

Частота заболеваний сердца, наименьшая среди лиц молодого возраста, возрастает в четыре раза в старшей возрастной группе. Однако по структуре патологических состояний эти группы крайне неоднородны. Очевидно, что в пожилом возрасте больные страдают ишемической болезнью сердца, тогда как в детском и молодом возрасте существенную роль играют

врожденные заболевания (17,7 и 6,7 % приходится на пороки сердца соответственно).

Полагают, что в патогенезе кардиоэмболического варианта ИИ у детей и лиц молодого возраста имеет значение сочетание эмболии из левых отделов сердца (или парадоксальная эмболия при сбросе крови справа налево) и декомпенсации сердечной деятельности [1, 6, 12, 16, 18]. Описаны случаи парадоксальной эмболии в сосуды головного мозга у больных на фоне дефекта межпредсердной перегородки, открытого овального окна, при артериовенозных мальформациях сосудов легких, нейрокожных синдромах [15, 38]. У пациентов с неясной этиологией ИИ рекомендуют в первую очередь исключать открытое овальное окно, пролапс митрального клапана и аневризму предсердной перегородки в качестве источников скрытой или парадоксальной эмболии [15, 16, 18]. Кардиомиопатия в структуре врожденных миопатий, атаксии Фридрейха, митохондриальных болезней не только увеличивает риск эмболии, но и может привести к гемодинамическому варианту инсульта. Однако нарушения ритма сердца (по аналогии со взрослыми больными) полагают очень редкой причиной инсультов в детском и молодом возрасте, которую все же стоит иметь в виду при наличии у пациента гипертиреоза, ревматических пороков сердца, анамнеза оперативных вмешательств и в структуре синдрома Кирнса — Сейра.

Полученные нами сведения совпадают с опубликованными данными, которые отводят кардиопатологии ведущее место среди значимых факторов риска ИИ детского и молодого возраста — до 20 % [15, 27, 38].

Частота регистрации нарушений свертывания крови в нашем исследовании крайне мала, по сравнению с опубликованными данными, что может быть объяснено преимущественно скрининговым характером исследования гемостаза и возможным применением антикоагулянтов на момент проведения лабораторных тестов. В то же время, прослеживается устойчивая тенденция к нарастанию числа тромботических эпизодов в анамнезе пациентов с возрастом: от 11,1 к 40 % (в детском и пожилом возрастах соответственно). При оценке тромбо-

Таблица 1

Частота регистрации причин ишемических инсультов и факторов риска среди пациентов, %			
Фактор риска	Пациенты до 18 лет, n = 45	Больные в возрасте от 18 до 45 лет, n = 45	Контрольная группа (старше 45 лет), n = 45
Заболевания сердца	17,7***	11,1	64,4**
Болезни крови	2,2	0	0
Предшествующие тромботические эпизоды	11,1	20	40
Хромосомные аномалии	4,4	2,2	0
Врожденные пороки развития ЦНС	12***	2,2	0
Дисплазия соединительной ткани	6,7	6,7	13,3
Аномалии сосудов головного мозга	15,5	20	20
Инфекционные заболевания на момент инсульта	13,3	20	11,1
Мигрень	0*	17,7	11,1
Курение	2,2*,***	71,1	71,1
Алкоголизм	0	26,7	40
Опиатная наркомания	2,2	2,2	0
Артериальная гипертензия	0*,***	48,9	91,1**
Сахарный диабет	0*,***	20	33,3
Церебральный атеросклероз	0*,***	20	80**

\*  $p < 0,05$  при сравнении группы пациентов детского и молодого возраста.

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении пациентов молодого возраста и контрольной группы.

\*\*\*  $p < 0,05$  при сравнении группы пациентов детского возраста и контрольной группы.

фильного семейного анамнеза мы зафиксировали наличие родственников первой и второй линии с цереброваскулярными катастрофами, тромботическими эпизодами и сосудистыми событиями у 84,4 и 71,1 % больных (в детском и молодом возрасте соответственно).

Исследователи считают, что именно врожденные нарушения коагуляции (первичные и вторичные гематогенные тромбофилии) на ранних этапах жизни являются наиболее значимыми, достигая 50 % среди всех возможных причин ишемических инсультов детского возраста [6, 14, 20, 26, 27, 34]. Наибольшее же число работ в этой области посвящено исследованию полиморфизмов генов системы гемостаза F5: G1691A («мутация Лейден»), F2: G20210A, PAI-1: 675 5G/4G и FGB:

G-455A. Описана возможность развития ИИ у детей и в молодом возрасте на фоне генетически детерминированной, но фенотипически «молчащей» тромбофилии [9, 20, 26, 33]. В то же время, взаимосвязь тромбофилии и ИИ у пациентов всех возрастных периодов изучена не до конца и существенно различается в разных популяциях [14, 26, 29].

Мы провели генотипирование у 32 больных по восьми возможным мутациям системы гемостаза, полученные результаты представлены в табл. 2.

Необходимо отметить, что абсолютно все наши пациенты (100 %) были носителями от 4 до 8 (в среднем 5,22) полиморфизмов, т. е. имели разнообразные ген-генные сочетания, фенотипически способные проявить-

Таблица 2

Результаты обследования больных с ишемическим инсультом на полиморфизмы и мутации генов системы гемостаза, n = 32, абс.				
Биохимический субстрат	Мутация (полиморфизм)	Всего	Гетерозигота	Гомозигота
Фактор II	F2: 20210 G > A	Нет	Нет	Нет
Фактор V	F5:1691 G > A	4	4	Нет
Фактор VII	F7:10976 G > A	8	8	Нет
Фактор XIII	F13:G>T (Val34Leu)	15	13	2
Фактор I	FGB: -455 G > A	8	6	2
Гликопротеин Ia	ITGA2: 807 C > T	18	15	3
Гликопротеин IIIa	ITGB3: 1565 T > C	7	7	Нет
SERPINE (PAI)	PAI-1: 675 5G > 4G	22	9	13

ся в виде гиперкоагуляционного состояния. У каждого четвертого больного выявлена мутация Лейдена F5: 1691 G>A в виде гетерозиготного носительства. Вероятность тромбозов у таких пациентов возрастает в 5–10 раз и считается одним из самых высоких, превосходя даже риск при суммарном дефиците антитромбина III, протеинов C и S вместе взятых [7, 11, 14, 32]. У половины обследованных отмечено поражение рецепторного аппарата тромбоцитов в генах ITGA2: 807 C>T и ITGB3: 1565 T>C, что не только активирует их способность к агрегации, но и становится основой для резистентности к традиционному препарату вторичной профилактики — аспирину [2, 17, 30, 31]. Абсолютным рекордсменом по частоте регистрации стал ген системы фибринолиза — ингибитор активатора плазминогена (РАI-1), который встречался у большинства наших обследованных (68,8 %), причем у половины из них в виде гомозиготного варианта РАI-1 4G4G. Риск тромбозов у таких людей, по опубликованным данным, возрастает в 1,7 раза, а концентрация РАI-1 в плазме крови у гомозиготных носителей аллеля 4G на 25 % выше, чем у гомозигот по 5G [28, 37]. В то же время, таким «угрожающим» комбинациям тромбофильных генов противостоит значительное число «защитных» мутаций по VII и XIII факторам, которые выявлены у каждого второго (47 %) и, очевидно, препятствуют ситуации

гиперкоагуляции в остром и последующих этапах болезни.

Следует заметить, что наличие мутаций в генах, контролирующих свертывание крови, не является абсолютно фатальным (за исключением некоторых вариантов гомозиготного носительства), а генотипирование не входит ни в один стандарт диагностики и лечения цереброваскулярных нарушений. Тем не менее, носительство таких полиморфизмов повышает риск развития тромботических эпизодов, в том числе и инсульта, в среднем в 3–7 раз [2, 7, 9, 14, 25, 26]. В клинической практике стоит обращать внимание на количество выявленных мутаций (в популяции здоровых людей их число не превышает 1–2 в системе гемостаза), варианты ген-генных сочетаний и их фенотипические проявления в гемостазиограмме.

Частота аномалий церебральных сосудов и предшествующих инсульту инфекционных заболеваний по результатам нашего исследования держится на сопоставимом уровне во всех возрастных группах, т. е. остается независимым фактором риска в течение всей жизни. В последние годы внимание специалистов привлекает вопрос взаимосвязи ишемического инсульта и иммунодефицитных состояний. Так, вероятность ИИ в первые 4 мес после перенесенной ветряной оспы очень высока и остается такой в течение одного года [36]. Вклад инфекционного процесса в этиологию острых cerebro-



васкулярных катастроф велик как у новорожденных (до 17,6 % среди всех причин), так и у пациентов более старшего возраста (до 40,7 %) [34]. Кроме того, Vijeva Ganesan выявил, что риск повторного инсульта у детей с ранее выявленным иммунодефицитом возрастает в 20,9 раза и напрямую коррелирует с содержанием лейкоцитов в острый период болезни. Последнее позволяет предположить, что хроническая инфекция имеет значение для повторных случаев церебрального инфаркта у детей также, как у взрослых [25].

Не исключено, что инфекционный процесс реализуется в ишемию ткани головного мозга через процесс неспецифического воспаления в стенке сосудов — васкулит. В настоящее время не выработано четких диагностических критериев церебрального васкулита, позволяющих с уверенностью утверждать, что именно это заболевание явилось причиной ишемического инсульта. Именно поэтому предлагают иметь в виду возможность васкулита или васкулопатии в качестве наиболее вероятной этиологии ИИ во всех случаях транзиторных ишемических атак и всегда у пациентов детского или молодого возраста при отсутствии очевидных факторов риска [5, 15, 19].

Низкая распространенность синдрома дисплазии соединительной ткани во всех 3 группах нашего исследования связана, вероятно, с отсутствием активного поиска врачами у пациентов составляющих этого синдрома. Аномалия структуры коллагена и субэндотелия, которая проявляется в виде малых аномалий развития сердечно-сосудистой системы, хрупкости и дилатированности сосудов, может стать причиной как ишемического инсульта тромботического, кардиоэмболического типов, так и кровоизлияния в церебральные структуры [1, 6, 13].

У лиц с количественным и/или качественным дефектом строения соединительной ткани встречается спонтанная церебральная артериальная диссекция, которая является причиной ИИ у 7,5 % больных [21, 23, 24, 38]. В дальнейшем не исключена возможность рецидивирования диссекции (около 1 % в год), которая зависит от возраста (чаще молодые взрослые), пола (в 87 % случаев — мальчики) и сосудисто-

го русла (достоверно чаще встречается в бассейне внутренней сонной артерии) [15, 21, 23].

Факторы риска, традиционно приписываемые лицам старшего возраста (артериальная гипертензия, сахарный диабет и церебральный атеросклероз), отчетливо преобладают в контрольной группе больных, хотя и среди молодых пациентов их частота неожиданно высока и вполне может быть обусловлена наследственной предрасположенностью или врожденным характером нарушений метаболизма.

### Выводы

Итак, спектр причин, способных вызвать инсульт у молодых пациентов и детей, чрезвычайно широк. Известно, что в возрасте до 30 лет более 70 заболеваний могут стать причиной острой ишемии ткани головного мозга. Многофакторность этиологии значительно затрудняет диагностический поиск, особенно на острейшем и остром этапах болезни, однако проводить его необходимо, поскольку установление источника церебральной сосудистой катастрофы определяет направление медикаментозной коррекции и прогноз на рецидивирование болезни.

У значительной части обследованных нами детей (69,7 %) зафиксированы факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. По результатам проведенного исследования, наиболее характерным патогенетическим вариантом развития инсульта в этом возрасте может считаться кардиоэмболический. Таким образом, скрининг пациентов и формирование групп риска по развитию ИИ могут быть начаты со специализированного приема врача-кардиолога и гематолога.

У каждого третьего ребенка при сборе анамнеза не выявлено ни одного из общепризнанных факторов риска, что в сочетании с довольно низкой заболеваемостью может препятствовать формированию декретированных групп для проведения первичной профилактики. За рубежом около 20 % ишемических и 10–15 % геморрагических инсультов остаются этиологически неясными; в России же, как показывают немногочисленные публикации, этот показатель достигает 65–70 % в острейшем и остром периодах болезни [5, 8, 24, 27, 38].

В группе молодых пациентов в равной мере можно предположить и кардиоэмболический, и атеротромботический варианты инсультов. Частота врожденных и приобретенных заболеваний, которые могут спровоцировать инсульт в этом возрасте, также сопоставима, а вариативность факторов риска должна вести к «инсультной настороженности» всех специалистов, имеющих дело с данной возрастной группой пациентов.

Обращает на себя внимание широкое распространение среди молодых больных так называемых поведенческих, а также алиментарных факторов риска, особенно курения и злоупотребления алкоголем, что свидетельствует о недостаточности мер по формированию здорового образа жизни, принимаемых в настоящее время в этой популяции.

С учетом имеющихся опубликованных данных, по которым тромбофильные состояния признаны одним из ведущих этиологических факторов инсультов у детей и молодых пациентов, необходимо внедрение в практику методик активного выявления нарушений свертывающей системы крови, полиморфизма генов системы гемостаза, а также синдрома дисплазии соединительной ткани в декретированных группах.

Итак, скорейшее выявление причины острой цереброваскулярной катастрофы у каждого пациента считается приоритетной и наиболее важной задачей диагностического поиска на любом этапе болезни. Все без исключения исследователи сходятся в одном: необходимо вести кропотливую работу по созданию групп риска на основании анамнестических сведений, тщательного обследования пациентов и субклинических проявлений болезни.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бабин В.Г., Атаманчук И.Н., Давиденко Г.М. и др. Множественные аномально расположенные хорды на верхушке левого желудочка — этиологический и патогенетический факторы ишемического инсульта у лиц молодого возраста // *Лікарська справа*. — 2004. — № 5–6. — С. 62–64.
2. Гусина А.А. Генетический полиморфизм гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов как фактор риска тромбообразования // *Кардиология в Беларуси*. — 2009. — № 3. — С. 17–24.
3. Деев А.С., Захарушкина И.В. Церебральный инсульт в молодом возрасте [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html.mid=1171854> (дата обращения 28.05.2011).
4. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у молодых пациентов // *Здоровье Украины*. — 2009. — № 5/1. — С. 34–39.
5. Зыков В.П., Комарова И.Б., Чучин М.Ю. и др. Диагностика и лечение инсульта у детей: Учебное пособие. — Изд. 2-е, доп. и перераб. — М., 2008. — 61 с.
6. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Перепеченко Ю.М. и др. Инсульты у детей и их причины // *Журн. неврологии и психиатрии*. — 2003. — Т. 103. — Приложение № 8 «Инсульт». — С. 30–35.
7. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н. Генетическая предрасположенность к инсульту: анализ мутаций в генах тромбофильских факторов // *Медицинская генетика*. — 2005. — № 4. — С. 190–193.
8. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б. и др. Ишемический инсульт в детском возрасте // *Лечебное дело*. — 2009. — № 2. — С. 12–20.
9. Зыков В.П., Комарова И.Б., Васильев С.А. и др. Значимость тромбофилии при ишемическом инсульте у детей [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.childneuro.narod.ru/Balttrombophyl.htm> (дата обращения 28.05.2011).
10. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Особенности нарушений мозгового кровообращения (инсультов) в молодом возрасте // *Русск. мед. журн.* — 2006. — № 4. — С. 16–19.
11. Калашникова Л.А., Коваленко Т.Ф., Патрушев Л.И. Ишемический инсульт в молодом возрасте и мутации в генах фактора V (мутация Лейдена), протромбина и 5, 10 метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. — 2003. — № 9. — Приложение «Инсульт». — С. 116.
12. Ким А.В., Джебуладзе Д.Н., Семеновская М.Л. Клапанная патология сердца и ишемический инсульт // *Неврологич. журн.* — 2004. — № 6. — С. 11–15.
13. Кривоустов С.П., Волосовец А.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.pediatric.mif-ua.com/archive/issue-922/article-961/aprint.htm> (дата обращения 30.05.2011).
14. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: Методическое пособие для врачей / Под ред. А.П. Момота. — Барнаул, 2009. — 58 с.
15. Роач 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.

16. Agnetti A., Carano N., Sani E. et al. Cryptogenic stroke in children: possible role of patent foramen ovale // *Neuropediatrics*. — 2006. — Vol. 37. — P. 53–56.
17. Ajzenberg N., Berroeta C., Philip I. et al. 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. — Vol. 25. — P. 1756–1760.
18. Bartz P.J., Cetta F., Cabalka A.K. et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure // *Mayo Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81. — P. 615–618.
19. Benseler S.M., Veber G., de Hawkins C. et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 2159–2167.
20. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism // *Am. J. Hematol.* — 2003. — Vol. 73. — P. 81–86.
21. Brandt T., Grond-Ginsbach C. Spontaneous cervical artery dissection: from risk factors toward pathogenesis // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 657–658.
22. Veber G., de MacGregor D., Curtis R., Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis // *J. Child. Neurol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 316–324.
23. Fullerton H.J., Johnston S.C., Smith W.S. Arterial dissection and stroke in children // *Neurology*. — 2001. — Vol. 57. — P. 1261–1273.
24. Ganesan V., Chong K., Evans J. et al. (The Pediatric Stroke Working Group) «Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation». — Режим доступа: [http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke\\_guidelines.pdf](http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf) (дата обращения 24.05.2011).
25. Ganesan V., Prengler M., McShane M. et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. — Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/new.aspx?id=21826> (дата обращения 24.05.2011).
26. Kenet G., Lütkehoff L.K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 1838–1847.
27. Launthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome // *Neurology*. — 2000. — Vol. 54. — P. 371–378.
28. Lijnen H.R. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — P. 35–45.
29. Liu Y., Pan J., Wang S. et al. Beta-fibrinogen gene -455A/G polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese stroke patients // *Chin. Med. J.* — 2002. — Vol. 115. — P. 214–216.
30. Macchi L., Christiaens L., Brabant S. et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PLA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalph) polymorphisms // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1115–1119.
31. McKee S.A., Sane D.C., Deliargyris E.N. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 88. — P. 711–715.
32. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A., Junker R. et al. Lipoprotein (a) and Genetic Polymorphisms of Clotting Factor V, Prothrombin, and Methylentetrahydrofolate Reductase Are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood // *Blood*. — 1999. — Vol. 94. — P. 3678–3682.
33. Pavlakakis S.G., Levinson K. Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 79–81.
34. Rotta N.T., Ranzan J. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2004. — Vol. 62. — P. 618–625.
35. Se' bire G., Tabarki B., Saunders D.E. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome // *Brain*. — 2005. — Vol. 128. — P. 477–489.
36. Tiah A.L., Phelan E., McMenemy J., Webb D. Childhood Stroke Following Varicella Infection // *Irish Medical Journal*. — 2004. — Vol. 97. — P. 120–121.
37. Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — P. 1879–1883.
38. 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. — Vol. 39. — P. 2644–2691.

© Коллектив авторов, 2011

## ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

**Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова, А.А. Вильниц, Л.А. Алексеева, В.В. Карасев**

ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

*Представлены особенности течения бактериальных гнойных менингитов у детей в зависимости от этиологии, возраста и тяжести течения. Определены возможности улучшения исходов путем цитокиноотерапии. Отработаны показания и схемы применения рекомбинантного цитокина в комплексной терапии и проведена оценка клинической эффективности.*

Ключевые слова: *бактериальный гнойный менингит, дети, лечение, цитокиноотерапия, ронколейкин.*

*The authors have described the specifics of children's bacterial purulent meningitis depending on the etiology, age and gravity of the disease. They have identified the ways of improving the disease outcomes with a help of recombinant interleukin-2 of roncoleukin, they also provided indications and schemes of using the recombinant cytokine in the comprehensive therapy and gave estimations of the clinical efficiency.*

Key words: *bacterial purulent meningitis, children, treatment, cytokine-therapy, roncoleukin.*

Самым распространенным нейроинфекционным заболеванием у детей являются бактериальные гнойные менингиты (БГМ), составляющие до 30 %, а у детей до 3 лет — до 63 % [3]. Этиологический полиморфизм и тяжесть интратекального воспаления, развитие в 65 % случаев различных интракраниальных осложнений определяют частоту инвалидизации реконвалесцентов [1, 2]. Частота БГМ в Санкт-Петербурге составляет в среднем 5,9 на 100 тыс. детского населения в год. Общая летальность от БГМ колеблется от 3,7 до 10 %, при тяжелом течении у детей раннего возраста возрастает до 45 %. На основании многолетнего собственного опыта по уточнению механизмов развития БГМ, выявлено, что в результате бактериальной инвазии через слизистые оболочки назофарингеального тракта и последующей бактериемии и токсемии, обусловленных гибелью микроорганизмов, развивается гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулированными клетками эндотелия мозговых сосудов, микроглии, астроцитов. Цитокины, с одной стороны, активируют фосфолипазу А<sub>2</sub> и рецепторы адгезии на эндотелии, что приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и проникновению лейкоцитов, белков в в спинномозго-

вую жидкость (СМЖ), с другой — повреждая церебральный микроваскулярный эндотелий, запуская цикл арахидоновой кислоты с ее метаболитами (лейкотриен В<sub>4</sub>, простагландины), индуцируя хемотаксис, способствуют воспалению в СМЖ, повышению внутричерепного давления (ВЧГ), развитию вазогенного отека головного мозга (ОГМ), церебрального васкулита. Следствием этих патологических процессов является снижение церебрального кровотока и перфузии головного мозга, что приводит к острой ишемии и метаболическим нарушениям с накоплением кальция внутри клеток, свободных радикалов, оксида азота, продуктов протеолиза и катаболизма, которые способствуют развитию цитотоксического ОГМ, что еще больше нарушает цереброваскулярную ауторегуляцию, усугубляет ишемию и вызывает повреждение ткани головного мозга, гибель нейронов и апоптоз. Следствием этих патофизиологических и патофизиологических процессов является усиленное поступление в СМЖ высоко- и низкомолекулярных пептидов, действие которых, с одной стороны, положительно и направлено на устранение токсинов микроорганизмов, патологических продуктов метаболизма, регуляцию кровотока и трофику нервной ткани, с другой — избы-



точное их поступление оказывает не компенсаторное, а повреждающее действие, способствуя чрезмерному, неконтролируемому воспалению, отеку головного мозга, повреждению мозговой паренхимы. Тяжесть течения и высокий процент неврологических нарушений при данной нейроинфекции являются следствием эндотоксинемии и интратекального воспаления, ишемии и гипоксии вещества мозга в результате гемо- и ликвородинамических нарушений, эндотелиальной дисфункции, обуславливающих дегенеративно-дистрофические изменения нейронов [2]. При этом, усугубление инвалидизации и формирование стойких неврологических нарушений связаны с гибелью олигодендроцитов и утратой аксонов вследствие иммунопатологических и метаболических нарушений, возникших, в первую очередь, вследствие цитокиновой агрессии и дисфункции иммунной системы, повышения содержания ненасыщенных общих липидов в СМЖ и крови, активации перекисного окисления липидов. Характер и степень цитокинового дисбаланса в различные периоды болезни являются факторами, определяющими тяжесть и особенности течения патологического процесса. В последние годы благодаря изучению роли различных цитокинов в развитии патологических процессов было выявлено, что при септических состояниях снижается содержание в крови одного из ключевых цитокинов – интерлейкина-2 (ИЛ-2) [5]. Известно, что ИЛ-2 является фактором роста и дифференцировки для всех субпопуляций Т-лимфоцитов, воздействуя преимущественно на Тх (Т-хелперы) типа 1, контролирует баланс Тх1/Тх2, усиливает цитотоксическую активность НК-клеток (натуральные киллеры), воздействуя на моноциты и макрофаги, стимулирует их способность уничтожать бактерии, способствует регенерации нейронов после их повреждения, стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, восстанавливает нормальное взаимодействие между иммунной, нервной и эндокринной системами. Многолетний опыт лечения больных с БГМ в Научно-исследовательском институте детских инфекций (НИИДИ) свидетельствует о том,

что применение только этиотропной терапии, как правило, не позволяет добиться наилучших результатов в связи с выраженными иммунопатологическими нарушениями, являющимися следствием генерализованной бактериемии. Многофакторность повреждений при БГМ требует комплексного этиотропного и патогенетического лечения, направленного на разные иммунологические, патофизиологические и метаболические механизмы патогенеза [2, 3]. В связи с этим актуально применение корректоров иммунологических нарушений в лечении БГМ. Одним из таких препаратов является «Ронколейкин», представляющий собой рекомбинантный интерлейкин-2 человека, идентичный по аминокислотной последовательности кодирующему фрагменту эндогенного человеческого интерлейкина-2, выделенного из клеток непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроены ген ИЛ-2 человека. Включение ронколейкина в алгоритм терапевтической тактики при сепсисе, пневмониях, серозных менингитах показало его эффективность [4–8].

Целью данного исследования явилась оценка терапевтической эффективности препарата «Ронколейкин» при БГМ у детей.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 20 детей с БГМ в возрасте от 7 мес до 18 лет. Основную группу (1-я группа) составили 10 больных, получавших в комплексе лечения препарат «Ронколейкин». Основанием для включения в исследование служило наличие подтвержденного бактериального гнойного интратекального воспаления. Группу сравнения (2-я группа) составили 10 больных с БГМ, получивших только комплексную терапию, включающую этиотропную (антибиотики) и патогенетическую (дегидратационную, сосудистую, ноотропную) терапию. Обе группы были сопоставимы по возрасту, этиологии и тяжести течения заболевания. Клиническое обследование заключалось в подробном сборе анамнестических и эпидемиологических данных, клинико-неврологическом обследовании с оценкой выраженности и длительности основных симпто-

Таблица 1

Этиологическая и возрастная структура бактериальных гнойных менингитов						
Этиология БГМ	Количество детей	Возраст (лет)				
		До 1 года	1–3 года	4–7 лет	8–12 лет	13–18 лет
ММ	10	1	4	3	1	1
ГМ	8	—	5	3	—	—
ПМ	2	—	1	—	1	—
Всего	20	1	10	6	2	1

мов. Лабораторное обследование включало в себя клинический анализ крови и СМЖ, бактериологическую диагностику (посев крови и СМЖ, обнаружение антигена в СМЖ в реакции латекс-агглютинации (РЛА), биохимическое обследование (общий белок крови, альбумин, протромбин, фибриноген).

Всем пациентам независимо от возраста препарат «Ронколейкин» вводили внутривенно капельно в дозе 0,5 мг (500 000 МЕ) в 100–400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 1–2 мл/мин 1 раз в день ежедневно, № 3–5 в зависимости от тяжести состояния. Объем 0,9 % раствора натрия хлорида (100 или 400 мл) определялся возрастом пациентов.

Критериями оценки терапевтической эффективности служили сокращение продолжительности инфекционного, общемозгового и менингеального синдромов, укорочение сроков санации СМЖ, предупреждение развития неврологических осложнений.

### Результаты и их обсуждение

В соответствии с поставленными задачами проведено клиничко-лабораторное обследование 20 детей в возрасте от 7 мес до 18 лет, больных БГМ различной этиологии, находившихся на лечении в клинике нейроинфекций и отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ детских инфекций Санкт-Петербурга. В возрастной структуре преобладали дети в возрасте до 7 лет (85 %), из них дети до 3 лет составили 55 % (табл. 1). Из 20 детей менингококковый менингит (ММ) наблюдался у половины больных (50 %), гемофильный менингит (ГМ) — у 8 (40 %), пневмококковый (ПМ) — у 2 (10 %).

У 10 наблюдаемых нами больных МИ проявлялась в генерализованной форме с различной выраженностью менингококкемии и менингита. Этиология подтверждена выделением возбудителя или его антигена из биологических жидкостей у 7 пациентов, в 3 случаях диагноз ставился клинически на основании характерной для данного заболевания геморрагической сыпи. У половины больных в анамнезе имелась перинатальная гипоксически-травматическая энцефалопатия. Клинические проявления у всех детей характеризовались остро развившейся интоксикацией или токсикозом, который углублялся по мере нарастания септического шока (СШ). Среди детей с ММ проявления СШ I степени наблюдались у 2 больных (20 %), СШ II–III степени — у 3 больных (30 %). В 80 % случаев заболевание начиналось с внезапного подъема температуры тела до 39...40 °С, нарастающей вялости. Первые признаки инфекции возникали преимущественно во вторую половину дня, в течение первых 2 сут у 7 пациентов появлялась сыпь, которая имела типичный звездчатый геморрагический характер, у остальных 3 детей наблюдался изолированный менингит без менингококкемии. Геморрагическая сыпь локализовалась чаще на голених, бедрах, ягодицах, туловище (71,4 %), реже — на лице (28,6 %). Менингеальные симптомы при ММ определялись у всех больных и были более выражены у детей старше 2 лет. У 7-месячного ребенка основными признаками менингита были нарастающее беспокойство, повторные рвоты, стойкая гипертермия резистентная к антипиретикам, напряжение большого родничка, об-

Таблица 2

Длительность клинических симптомов при среднетяжелом, тяжелом и очень тяжелом течении менингококкового менингита (M ± m)									
Течение БГМ	n	Длительность клинических симптомов, сут							
		Интоксикация	Лихорадка	Общезлобные	Менингеальные	Очаговые	Нормализация крови	Нормализация СМЖ	Койко-дни
Среднетяжелое	2	6,3 ± 0,6	2,0 ± 0,8	2,6 ± 0,2*	6,3 ± 0,8	0	10,7 ± 0,6	8,3 ± 0,5	15 ± 0,5
Тяжелое	4	9,5 ± 1,2*	5,3 ± 0,7*	4,2 ± 0,5*	8,1 ± 1,2*	6,8 ± 0,7*	13,3 ± 1,8	10,2 ± 1,7*	18,4 ± 1,1*
Очень тяжелое	4	12,1 ± 0,8*	6,3 ± 0,7*	6,9 ± 0,5*	11,3 ± 0,9*	11,2 ± 3,0*	16,1 ± 2,3*	13,1 ± 1,9	22,3 ± 3,2*

\*  $p \leq 0,05$  при сравнении с относительно среднетяжелым течением.

щая гиперестезия. Типичный менингеальный симптомокомплекс в виде характерной позы, симптомов Кернига, Брудзинского отмечался у детей старшего возраста. Очаговая неврологическая симптоматика в 5 наблюдениях (50 %) отличалась «мерцанием» очаговых симптомов в виде анизорефлексии и гиперрефлексии, отражающих нарушение ликворо- и гемодинамики. Течение заболевания у 4 больных осложнилось отеком головного мозга (ОГМ), который проявился нарушением сознания различной степени, судорожной готовностью.

В зависимости от выраженности клинических симптомов и изменений в СМЖ, тяжести течения, осложнений были выделены ММ со среднетяжелым, тяжелым, очень тяжелым течением. Длительность клинических симптомов представлена в табл. 2.

Среднетяжелое течение ММ наблюдалось в 20 % случаев и характеризовалось компенсированным характером внутричерепной гипертензии, преобладанием симптомов интоксикации над воспалительными изменениями в оболочках мозга и отсутствием очаговой неврологической симптоматики как в острый период заболевания, так и в исходе ММ. Плеоцитоз колебался от 287 до  $1232 \times 10^6/\text{л}$ , составив в среднем  $(759 \pm 508) \times 10^6/\text{л}$ . Общее содержание белка было повышено незначительно ( $0,479 \pm 0,05$  г/л). Во всех наблюдениях нейтрофилы в СМЖ составляли более 90 % кле-

ток, что свидетельствовало о нейтрофильном типе клеточной реакции (табл. 3).

В клиническом анализе крови в остром периоде заболевания определялся лейкоцитоз  $(11...16) \times 10^9/\text{л}$  —  $(13,1 \pm 1,6) \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом в лейкоцитарной формуле до палочкоядерных ( $16,6 \pm 4,9$  %), снижением содержания моноцитов до 1 %, увеличением СОЭ ( $25,3 \pm 4,1$  мм/ч).

Тяжелое течение ММ у всех больных (4 детей) характеризовалось острым развитием и быстрым нарастанием токсикоза, выраженностью общезлобной и менингеальной симптоматики, а также наличием в половине случаев очаговых неврологических симптомов в виде гипер- или анизорефлексии, патологических стопных рефлексов (Бабинского, Пуссепе), снижения или повышения мышечного тонуса по пирамидному типу, тремора. У половины больных течение заболевания было осложнено компенсированным СШ. В клиническом анализе СМЖ у больных с тяжелым течением в острый период плеоцитоз колебался от  $2910 \times 10^6/\text{л}$  до  $8285 \times 10^6/\text{л}$ , составляя в среднем  $(4655 \pm 625) \times 10^6/\text{л}$ . Общее количество белка в СМЖ в острый период ММ было повышено ( $1,291 \pm 0,05$  г/л с колебаниями 0,837–1,65 г/л). В клиническом анализе крови отмечался выраженный лейкоцитоз —  $(15,6 \pm 1,4) \times 10^9/\text{л}$  — с резким сдвигом в лейкоцитарной формуле до палочкоядерных

Таблица 3

Характеристика СМЖ при различном течении ММ (M ± m)			
Течение ММ	n	Острый период ММ	
		Цитоз, 10 <sup>6</sup> /л	Белок, г/л
Среднетяжелое	2	759 ± 508	0,479 ± 0,05
Тяжелое	4	4655 ± 625*	1,291 ± 0,05*
Очень тяжелое	4	9757 ± 2270*	2,25 ± 0,3*

\*  $p \leq 0,05$  относительно среднетяжелого течения.

(29 ± 2 %) и юных форм (1,7 ± 0,4 %), снижение количества лимфоцитов и моноцитов, увеличение СОЭ (31,5 ± 2,9 мм/ч).

Все дети с очень тяжелым течением ММ (40 %) поступали в первые 2 сут от начала заболевания и сразу госпитализировались по тяжести состояния в реанимационное отделение. Тяжесть состояния у всех детей была обусловлена ОГМ, сопровождающимся нарушением сознания различной степени, у 3 детей — в сочетании с субкомпенсированным СШ. При исследовании СМЖ в острый период заболевания определялся значительный плеоцитоз (9757 ± 2270) × 10<sup>6</sup>/л с колебаниями от 4800 × 10<sup>6</sup>/л до 27136 × 10<sup>6</sup>/л. Содержание общего белка было повышено (2,25 ± 0,3 г/л) и колебалось от 0,8 до 4,0 г/л. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз (12,9 ± 1,5) × 10<sup>9</sup>/л, со сдвигом в лейкоцитарной формуле до палочкоядерных (19,1 ± 2,1 %) или до юных (0,6 ± 0,1 %) форм. СОЭ была увеличена до 35,5 ± 4,1 мм/ч.

ГМ был диагностирован у 8 детей, из них 62,5 % детей были первых 3 лет жизни, 3 детей (37,5 %) — от 4 до 7 лет. Во всех случаях заболевание было подтверждено выделением гемофильной палочки типа В (Hib) из СМЖ, в том числе у 4 больных одновременно и из крови. Начало заболевания в отличие от классического постепенного развития у большинства больных (87,5 %) было острым. У 1 ребенка 3 лет развитию менингита предшествовали явления ОРВИ, что в совокупности с нарастающим беспокойством, субфебрильной лихорадкой и общемозговыми симптомами свидетельствовало о подостром развитии заболевания.

Менингеальные симптомы имели различную выраженность: у 3 детей (37,5 %) отмечалось доскообразное напряжение затылочных мышц и характерная менингеальная поза, у остальных — диссоциация симптомов с преобладанием ригидности затылочных мышц. Больные поступали в состоянии оглушения (37,5 %), сопора (25 %). В 2 случаях на догоспитальном этапе у детей отмечались тонико-клонические судороги. Остро развившаяся очаговая неврологическая симптоматика у 37,5 % больных (косоглазие, птоз, нистагм, пирамидные расстройства) свидетельствовала об осложненном течении ГМ с развитием ОГМ. В одном случае (ребенок 3 лет) сочетание глазодвигательных расстройств, центрального гемипареза с углублением нарушения сознания до сопора указывало на ОГМ с дислокацией ствола мозга, причиной которой послужил субдуральный выпот. В целом, при ГМ преобладало тяжелое и очень тяжелое течение, тогда как при ММ — среднетяжелое и тяжелое.

Анализ СМЖ при ГМ в первые сутки болезни характеризовался широкими колебаниями плеоцитоза от 1232 × 10<sup>6</sup>/л до 11093 × 10<sup>6</sup>/л, в среднем (4714 ± 1368) × 10<sup>6</sup>/л, высоким содержанием белка в среднем до 2,7 ± 0,3 г/л. Нейтрофилы на протяжении первой недели заболевания составляли подавляющую часть клеточного состава СМЖ (80–95 %). При повторном исследовании СМЖ на 2–4-е сутки у 75 % больных отмечалось достоверное снижение плеоцитоза в 4–6 раз, в среднем до (1400 ± 364) × 10<sup>6</sup>/л. У 2 больных имело место нарастание плеоцитоза, что коррелировало с ухудшением состояния и требовало пере-



Таблица 4

Длительность основных клинических симптомов при БГМ различной этиологии (М ± m)									
Этиология менингита	n	Длительность клинических симптомов, сут							Койко-дни
		Интоксикация	Лихорадка	Общемозговые	Менингеальные	Очаговые	Нормализация крови	Нормализация СМЖ	
ГМ	8	11,5 ± 1,8*	6,9 ± 1,2	6,4 ± 0,8	10,5 ± 0,8*	10,5 ± 2,4*	16,4 ± 1,5	10,75 ± 1,7*	19 ± 1,1
ПМ	2	11,7 ± 1,6*	8,7 ± 2,2*	8,9 ± 2,0*	10,6 ± 1,0*	13,8 ± 2,2*	15,6 ± 1,4	13,6 ± 1,0*	21 ± 1,8
ММ	10	9,2 ± 0,5	5,3 ± 0,8	5,4 ± 0,4	8,1 ± 0,5	7,5 ± 1,0	14,1 ± 0,7	8,2 ± 0,7	16,1 ± 2,6

\* Изменения достоверны при сравнении с ММ.

смотра антибактериальной терапии. Исследование СМЖ в период реконвалесценции выявило в половине наблюдений повышенное содержание клеток до  $(40...130) \times 10^6/\text{л}$ , в среднем  $(67 \pm 15) \times 10^6/\text{л}$ , что отражало сохраняющуюся повышенную проницаемость ГЭБ, высокую пролиферативную активность и сопровождалось умеренной неврологической симптоматикой. В клинической картине крови в острый период, как правило, определялся типичный для БГМ лейкоцитоз в среднем до  $(13,2 \pm 1,1) \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом в лейкоцитарной формуле до  $(32,5 \pm 2,8 \%)$  палочкоядерных или юных  $(0,8 \pm 0,3 \%)$  форм, лимфопения, увеличенная СОЭ до  $34,2 \pm 3,5$  мм/ч. В половине наблюдений выявлялась гипохромная анемия, что свидетельствовало о прямом воздействии гемофильной палочки на эритроциты. В динамике заболевания отмечалось постепенное уменьшение воспалительных изменений крови, появление эозинофилов, увеличение содержания лимфоцитов. Длительность основных клинических симптомов при ГМ представлена в табл. 4.

Обращает на себя внимание большая продолжительность интоксикации, общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов, сроков госпитализации, по сравнению с менингококковым менингитом, что подтверждает значимость этиологии заболевания в определении тяжести БГМ.

ПМ, так же как и ГМ, отличался остротой развития с быстрым нарастанием интоксикации и ОГМ. Ухудшение состояния наблюдалось, как правило, в течение 1–2 дней с расстройством

сознания, вплоть до оглушения (50 %) и сопора (50 %). Характерны были резко выраженные менингеальные симптомы, в половине случаев определялась доскообразная ригидность мышц затылка, больные принимали характерную менингеальную позу. Во всех случаях отмечалась очаговая неврологическая симптоматика, которая у 1 больного имела выраженные проявления, а у второго — носила рефлекторный характер. Течение ПМ было тяжелым и очень тяжелым. СМЖ при ПМ вытекала под умеренным или повышенным давлением, была мутной, желто-зеленого цвета. Цитоз колебался от  $1896 \times 10^6/\text{л}$  до  $10680 \times 10^6/\text{л}$ , содержание белка в СМЖ составило  $1,26 \pm 0,3$  г/л. При ПМ достоверно дольше, по сравнению с ММ, сохранялись интоксикация, общемозговые и очаговые симптомы, более отсрочено наступала санация СМЖ ( $15,6 \pm 1,0$  сут). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила  $21 \pm 1,8$  сут.

Для выявления терапевтической эффективности препарата «Ронколейкин» был проведен анализ течения и исходов заболевания у 10 больных с БГМ (1-я группа). У 4 больных был диагностирован ММ, у 5 — ГМ, у 1 — ПМ. Группу сравнения составили 10 больных (с ММ — 6, с ГМ — 3 и с ПМ — 1) в возрасте от 1 года до 17 лет, получавших стандартную антибактериальную и патогенетическую терапию без препарата «Ронколейкин» (2-я группа). Обе группы были сопоставимы по возрасту, этиологии и тяжести течения заболевания (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика исследуемых групп больных с БГМ													
Группы больных	Возраст (лет)					Пол		Этиология			Тяжесть течения БГМ		
	До года	1–3	4–7	8–12	13–17	Мальчики	Девочки	МИ	ГМ	ПМ	Средне-тяжелое	Тяжелое	Очень тяжелое
1-я	1	5	3	1	—	5	5	4	4	1	1	4	5
2-я	—	5	3	1	1	6	4	6	3	1	1	5	4

Таблица 6

Длительность основных клинических симптомов у детей с БГМ в зависимости от проводимого лечения (M ± m)						
Группа	n	Длительность клинических симптомов, сут				
		Интоксикация	Лихорадка	Общемозговые	Менингеальные	Койко-день
1-я (основная)	10	6,5 ± 1,6	5,8 ± 1,8	5,1 ± 0,2	7,3 ± 1,8	16,4 ± 2,2
2-я (сравнения)	10	9,3 ± 1,4*	6,4 ± 1,7	6,9 ± 0,5*	11,1 ± 1,2*	20,5 ± 4,5*

\* Достоверные различия показателей в основной группе и группе сравнения,  $p \leq 0,05$ .

Препарат «Ронколейкин» назначали параллельно с традиционной антибактериальной и патогенетической терапией 8 больным 1-й группы с первого дня госпитализации ежедневно в течение 3 дней по описанной ранее схеме, 2 пациентам ронколейкин был назначен на 4-й и на 5-й день заболевания ввиду тяжести состояния и отсутствия положительной динамики на стандартной терапии. У 9 пациентов введение препарата «Ронколейкин» не вызвало нежелательных явлений, у одного пациента на первое введение ронколейкина отмечалось повышение температуры тела до  $38,7^{\circ}\text{C}$ , которую удалось купировать введением антипиретиков, последующие введения препарата повышения температуры тела не вызывали.

Оценка клинических симптомов острого периода БГМ в двух группах детей показала, что использование препарата «Ронколейкин» способствовало достоверному сокращению длительности интоксикации в виде вялости, сонливости, отказа от еды и питья, а также уменьшению продолжительности лихорадки (табл. 6). Также достоверно сокращались сроки сохранения у пациентов с БГМ общемозго-

вой симптоматики, проявляющихся головной болью, повторной рвотой, нарушением сознания. Менингеальные симптомы, отражающие степень выраженности интратекального воспалительного процесса и симптомов внутричерепной гипертензии, сокращались с  $11,1 \pm 1,2$  до  $7,3 \pm 1,8$  сут.

8 пациентам основной группы, получавшим ронколейкин с первых суток госпитализации и начала антибактериальной терапии, контрольная люмбальная пункция была проведена на 5-е сутки после первичного обследования СМЖ для оценки динамики ликворологических показателей (табл. 7). Из них у 2 детей отмечалась полная санация СМЖ, что позволило отменить специфическую терапию, у остальных 6 пациентов отмечалось снижение плеоцитоза в 2–4 раза и уменьшение содержания белка (протеинрахии) в среднем на  $0,56 \pm 0,18$  г/л по сравнению с началом лечения. Назначение ронколейкина на 4–5-е сутки заболевания в 2 случаях, приводило также к улучшению состояния пациентов в течение следующих 2–3 дней и санации СМЖ на 10-е сутки от госпитализации, что свидетельствует об эффективно-

Таблица 7

Сроки санации СМЖ у детей с БГМ в зависимости от проводимого лечения							
Сроки санации СМЖ	5-е сутки	9-е сутки	10-е сутки	15-е сутки	16-е сутки	20-е сутки	Средние показатели в группе
1-я группа	2	1	7	0	0	0	8,9 ± 1,5
2-я группа	0	0	6	1	1	2	11,1 ± 1,9*

\* Достоверные различия между показателями в основной группе и в группе сравнения,  $p \leq 0,05$ .

Таблица 8

Динамика показателей клинического анализа крови у детей с БГМ в зависимости от лечения								
	При поступлении		На 5-е сутки		На 10-е сутки		На 15-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	1-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	18,9 ± 3,5	18,1	15,6 ± 2,9	17,7 ± 3,2	10,3 ± 2,2	15,6 ± 2,9*	8,8 ± 2,1	11,9 ± 2,8*
Лимфоциты, %	14,5 ± 3,3	15,2 ± 3,2	20 ± 2,9	15 ± 2,9*	28 ± 3,9	17 ± 4,2*	29 ± 4,9	18 ± 3,2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	70,5 ± 6,1	68,1 ± 5,6	65 ± 7,6	67 ± 6,9	60 ± 7,2	65 ± 6,4	55 ± 5,8	60 ± 7,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	15 ± 4,0	16 ± 3,7	10 ± 2,1	14,5 ± 3,2*	9 ± 1,4	12 ± 1,9*	5 ± 1,1	7 ± 1,2

\* Достоверные различия между показателями в основной группе и в группе сравнения,  $p \leq 0,05$ .

сти применения Ронколейкина на различных сроках инфекции и о влиянии иммунокорригирующей терапии на течение воспалительного процесса.

В отличие от основной группы исследование СМЖ у детей группы сравнения на 5-е сутки лечения выявило также снижение плеоцитоза различной выраженности у всех детей, но в 5 случаях динамика была незначительной. Среди детей группы сравнения ни в одном случае не отмечалась санация СМЖ на 5-е сутки от начала лечения. Среди больных основной группы к 10-м суткам лечения у 8 оставшихся детей наступила санация. В группе сравнения к 10-му дню санация наблюдалась только в 60 % случаев, а в 20 % случаев отмечалась только к 20-му дню лечения.

Оценка динамики показателей клинического анализа крови у детей основной группы и груп-

пы сравнения на 5-, 10-е и 15-е сутки выявила, что у детей основной группы отмечалась более быстрая нормализация содержания лейкоцитов крови, а на 10-е и 15-е сутки по данному параметру отмечены достоверные различия (табл. 8).

Установлено более быстрое восстановление содержания лимфоцитов в крови и снижение содержания палочкоядерных нейтрофилов на 5-е и 10-е сутки лечения, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте ронколейкина.

Об эффективности применения ронколейкина в комплексном лечении детей с БГМ свидетельствует и тот факт, что смена антибиотиков у детей основной группы была проведена только в 2 случаях: у 1 ребенка с ГМ и у 1 ребенка с ПМ, что было связано с незначительным, на 20–50 %, снижением плеоцитоза при сохранении симптомов интоксикации, лихорадки и воспалительных изменений крови.

Таблица 9

Частота и характер осложнений острого периода при БГМ в зависимости от лечения (n, %)				
Группа	Субдуральный выпот	Васкулит	Артриты	Присоединение микотической инфекции
1-я	0	0	1 (10 %)	0
2-я	1 (10 %)	1 (10 %)	2 (20 %)	1 (10 %)

Таблица 10

Частота выявления осложнений БГМ в зависимости от лечения			
Группа	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
1-я	40 %	20 %	0 %
2-я	70 %*	50 %*	20 %*

\* Достоверные различия между показателями в основной группе и в группе сравнения,  $p \leq 0,05$ .

Среди пациентов группы сравнения смена антибиотика проводилась в половине случаев, при этом у 3 детей осуществлялась за период лечения дважды.

Частота развития осложнений острого периода заболевания, связанная с продолжительностью бактериемии и длительностью воспалительного интратекального процесса, была различной в исследуемых группах. Так, в группе детей, получавших ронколейкин, мы диагностировали развитие артритов у 1 пациента с ММ, в то время как у детей группы сравнения частота различных осложнений составила 50 % (табл. 9).

Так, появление субдурального выпота отмечалось у 1 пациента группы сравнения при ГМ в возрасте 1 год 1 мес, что проявлялось развитием на нейросонограмме двустороннего увеличения расстояния диастаз кость — мозг до 8–9 мм в лобно-теменных отделах обоих полушарий. Коррекция терапии в виде смены антибиотика привела к уменьшению данного показателя в течение последующих 2 нед и не потребовала нейрохирургического лечения. У 1 ребенка группы сравнения мы также наблюдали развитие другого неврологического осложнения — церебрального васкулита с нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой

артерии слева на 5-е сутки заболевания, что клинически проявлялось развитием правостороннего гемипареза, больше выраженного в ноге со снижением мышечной силы до 3 баллов. При МРТ головного мозга установлено наличие 2 гиперинтенсивных очагов в левой теменной доле, накапливающих контрастирующее вещество. Развитие такого осложнения БГМ, как присоединение вторичной микотической (кандидозной) инфекции, отмечалось у пациента с ПМ в возрасте 1 год 6 мес. Клинически это проявлялось длительным сохранением плеоцитоза, наличием тромбоцитоза в крови, на фоне сохраняющейся лихорадки и было подтверждено при серологическом исследовании крови и СМЖ.

Катамнестическое наблюдение за детьми с БГМ обеих групп осуществлялось через 1,3 и 6 мес после выписки из стационара. Выявлено, что как к моменту выписки, так и при диспансерном наблюдении в течение 6 мес в основной группе отмечалось достоверно более редкое выявление различных неврологических нарушений, чем в группе сравнения. Кроме того, среди детей, не получивших ронколейкина, даже через 6 мес после перенесенного БГМ выявлялась неврологическая симптоматика (эпилепсия и гидроцефальный синдром). Так, среди пациентов, получивших ронколейкин, через



3 мес церебрастенический синдром отмечался в 20 % случаев, а через 6 мес очаговой неврологической симптоматики и жалоб не выявлялось. У детей группы сравнения мы наблюдали длительное сохранение церебрастенического синдрома до 6 мес в половине случаев, а также неврологических нарушений (гидроцефальный синдром, эпилепсия) через 6 мес у 20 % детей (табл. 10).

### Выводы

1. Оценка клинической эффективности препарата «Ронколейкин» при бактериальных гнойных менингитах у детей свидетельствует об его безопасности и положительном влиянии на тяжесть течения инфекционного процесса, в том числе и интратекального.

2. Целенаправленная цитокиноterapia на ранних этапах течения бактериальных гнойных менингитов у детей позволяет уменьшить общеинфекционные, общемозговые и менингеальные симптомы, способствует более быстрой санации СМЖ, ускоряет процесс реконвалесценции и соответственно улучшает исходы заболевания.

3. Ронколейкин следует назначать детям с момента подтверждения бактериального гнойного менингита внутривенно капельно в дозе 0,5 мг (500 000 МЕ) в 100–400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 1–2 мл/мин 1 раз в день независимо от возраста. При среднетяжелом течении бактериального гнойного менингита длительность курса ронколейкина составляет 3 дня, при тяжелом и осложненном течении — 5 дней.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Инфекционные болезни у детей: Учебное пособие / Под ред. В.В. Ивановой. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. — 928 с.*
2. *Зинченко А.П. Острые нейроинфекции у детей: Руководство для врачей / Под ред. А.П. Зинченко. — Л.: Медицина, 1986. — 320 с.*
3. *Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.*
4. *Бабаченко И.В., Егорова В.Н. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний // Terra Medica. — 2006. — № 4. — С. 35–39.*
5. *Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) при инфекционных заболеваниях у детей: Пособие для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2010. — 60 с.*
6. *Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П., Панина О.А. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей // Детские инфекции. — 2005. — № 1. — С. 57–61.*
7. *Хайруллина Р.М. Ронколейкин в педиатрической практике — опыт применения и перспективы использования // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 46–47.*
8. *Khairulina R., Khasanov R., Kotsenko T., Mironov P. Roncoleukin therapy of sepsis in children // Abstracts book of 5 Sci. Meeting of Europ. Soc. Of chemotherapy inf. Diseases. — S.-Petersburg, 1997. — p. 58.*

© Коллектив авторов, 2011

## ВЛИЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ НА ПОВТОРНУЮ СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

**В.Р. Гараев, О.Е. Зубарева, М.В. Шумилина, Ю.В. Горелик, В.А. Любименко, Н.П. Шабалов, В.М. Клименко**

Отдел физиологии им. И.П. Павлова, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Центр реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской городской больницы № 1, Санкт-Петербург, Россия

*Статья посвящена изложению современных представлений о повреждающих механизмах гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных. На основании собственных данных повышение содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6) рассматривается как показатель тяжести повреждения головного мозга у новорожденных в результате перинатальной асфиксии и инициатор повторных судорог у данного контингента новорожденных. Для регистрации судорожной активности у новорожденных с ГИЭ использовался новый метод длительного мониторинга функции головного мозга — амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ). Было изучено также влияние высокого содержания ИЛ-6 в крови на судорожную активность у новорожденных с ГИЭ.*

*Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, новорожденные, амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, интерлейкин-6, судороги.*

*The article gives a summary of contemporary views on derangement mechanisms of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) of new-born babies. Based on observations of the patients, the authors suppose, that the increasing amount of interleukin-6 serves as an index of gravity of brain damage of new-born babies, resulted from perinatal asphyxia, it can also initiate the recurring convulsions of the babies. In order to register the convulsive activities of the new-born babies, having HIE, a new method of long-term monitoring the brain functions was used, i.e. amplitude-integrating electroencephalography (aEEG). The impact of high content of interleukine-6 in the new-born babies' blood onto their convulsive activities was also investigated.*

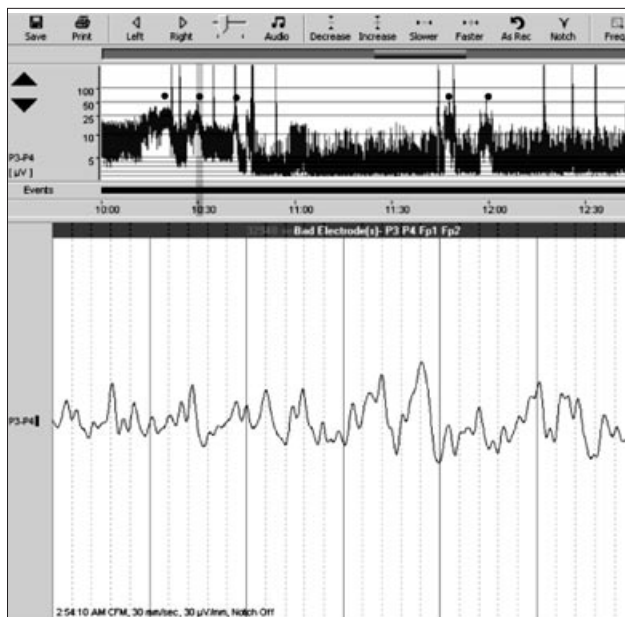
*Key words: hypoxic-ischemic encephalopathy, new-born babies, amplitude-integrating electroencephalography, interleukin-6, convulsions.*

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) остается одной из значимых причин смерти новорожденных и неврологической инвалидности у выживших детей. Частота встречаемости ГИЭ в развитых странах составляет 1–6 на 1000 доношенных новорожденных [12]. В России этот показатель достигает 15,8–38 на 1000 доношенных новорожденных [2].

За последние 20 лет было проведено большое количество исследований, указывающих на связь между повышением содержания провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости (СМЖ) и тяжестью ГИЭ [4, 6, 10]. Накапливается достаточное количество данных,

подтверждающих роль разных цитокинов, в том числе интерлейкина-6 (ИЛ-6) в патогенезе эпилепсии [7]. Повышенное содержание ИЛ-6, как при многих нейродегенеративных заболеваниях и таких острых состояниях, как ГИЭ, может нарушить важные аспекты физиологии нейрона [11]. По данным А. Kalueff, интраназальное введение ИЛ-6 усиливало химически вызванные судороги у подопытных крыс [5].

Несмотря на то, что 85 % всех судорог у новорожденных носят «субклинический» характер, действие провоспалительных цитокинов на формирование эпилептической активности у новорожденных с ГИЭ остается недостаточно изученным [1, 3].



Эпилептиформная судорожная активность на аЭЭГ. Верхняя часть: аЭЭГ новорожденной девочки с ГИЭ II степени. За 2 ч записи были выявлены 5 эпизодов судорожной активности (отмечены черными точками). Нижняя часть: одноканальная ЭЭГ, снятая с отведений P3 – P4.

Целью нашего исследования являлось определение связи между содержанием ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке крови новорожденных с разной степенью ГИЭ и повторной судорожной активностью.

### Пациенты и методы

Для исследования отбирали доношенных новорожденных в возрасте первых 3 сут жизни, которые поступали на отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ДГБ № 1 (Санкт-Петербург). Всего были обследованы 30 новорожденных. Критериями отбора являлось наличие хотя бы трех из перечисленных ниже состояний: оценка по шкале Апгар ниже 5 на 5-й минуте, необходимость реанимационных мероприятий в родильном зале, наличие одного или нескольких признаков неврологических нарушений, таких как повышенная возбудимость, угнетение сознания и судороги в первые 24 ч жизни. В исследуемую группу не вошли новорожденные с пороками развития, врожденными наруше-

ниями обмена веществ и инфекционными заболеваниями.

Степень тяжести ГИЭ определялась на основании шкалы оценки степени тяжести ГИЭ у новорожденных по шкале Сарнат – Сарнат [9].

Эпилептическая судорожная активность, регистрировалась цифровым электроэнцефалографом фирмы «Viasys Health Care» (США) с помощью программного обеспечения «NicoVue 5.1», которое позволяет непрерывно регистрировать амплитудно-интегрированную электроэнцефалограмму (аЭЭГ) в течение многих часов. Запись аЭЭГ проводилась согласно процедуре, описанной в методических рекомендациях, разработанных на отделении реанимации и интенсивной терапии ДГБ № 1 [1] (рисунок).

Образцы сыворотки крови были взяты на 3-и сутки жизни обследуемых новорожденных и хранились до определения цитокинов при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Определение содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке крови выполняли стандартным методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем (НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург). За нормальные значения содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в крови у новорожденных в первые дни жизни приняты результаты, полученные А. Sarandakou [8].

Статистическая обработка материала произведена с помощью программы Statistica (StatSoft, США); для сравнения идентичности исследуемых групп использовали параметрический t-критерий (Стьюдента) и непараметрический U-критерий (Манна – Уитни) для сравнения количественных данных, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследование были включены 30 доношенных новорожденных, которые поступили на отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ДГБ № 1 Санкт-Петербурга. Все новорожденные с судорожным синдромом получали одинаковую стандартную противосудорожную терапию. Исследуемые новорожденные были разделены на 2 группы.

**Клинические данные новорожденных**

Клинические показатели	1-я группа без судорог (n = 20)	2-я группа с судорогами (n = 12)	p
Срок гестации, нед	39 ± 1	39 ± 1,5	> 0,05
Масса тела, г	3300 ± 400	3300 ± 600	> 0,05
Пол: мальчики/девочки	12/7	10/3	> 0,05
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	6,5 ± 1,2	3,9 ± 1,8	< 0,01
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	7,5 ± 1	5,5 ± 1,4	< 0,02
Степень ГИЭ	0–1	2–3	< 0,05
Тип родов: естественные/кесарево сечение	14/6 (30 %)	7/5 (39 %)	> 0,05
Лейкоциты (10 <sup>3</sup> /мл)	18,2 ± 5,3	17,4 ± 1,2	> 0,05
Лимфоциты (10 <sup>3</sup> /мл)	22,2 ± 5,3	22 ± 8,7	> 0,05
Содержание глюкозы в крови, ммоль/л	3,9 ± 0,7	3,87 ± 0,72	> 0,05

1-я группа — новорожденные без судорожной активности (неврологические нарушения легкой степени).

2-я группа — новорожденные с повторной судорожной активностью по данным аЭЭГ.

Масса тела при рождении, гестационный возраст, пол, тип родов, содержание глюкозы, лейкоцитов и лимфоцитов не различаются в исследуемых группах детей (таблица). Идентичность исследуемых групп была проверена с помощью t-критерия Стьюдента.

Содержание ИЛ-1β было повышено у 7 новорожденных (у 5 — из 1-й группы и 2 — из 2-й). Максимальное и минимальное значения содержания ИЛ-1β составили 55,2 пг/мл и 2,4 пг/мл соответственно. Достоверной разницы в содержании ИЛ-1β в сыворотке крови разных групп новорожденных обнаружено не было (U = 86,5; p > 0,05).

Повышенное содержание ИЛ-6 было выявлено у 13 новорожденных (у одного новорожденного — из 1-й группы и 12 — из 2-й). Максимальное и минимальное значения концентрации ИЛ-6 составили 558 и 12 пг/мл соответственно. Среднее содержание ИЛ-6 для 1-й группы составило 51 пг/мл, тогда как для 2-й (ГИЭ 2 и ГИЭ 3) — 177 пг/мл, что достоверно выше, чем в 1-й группе новорожденных с легкой степенью ГИЭ (U = 29; p = 0,02).

Всем исследуемым новорожденным производилась запись аЭЭГ при поступлении на отделение реанимации и интенсивной терапии и на 3-и сутки жизни во время забора крови для дальнейшего определения содержания ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови. Помимо оценки постоянства, амплитуды, наличия циклов «сон — бодрствования» (ЦСБ) на аЭЭГ, производилась регистрация эпилептиформной судорожной активности. Выявлена достоверная связь между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови у новорожденных с ГИЭ и повторной судорожной активностью по данным аЭЭГ (U = 27; p < 0,05). Подобной связи с повышением содержания ИЛ-1β в сыворотке крови на 3-и сутки жизни не наблюдается (U = 77; p > 0,05).

**Выводы**

ГИЭ является причиной 50 % судорог у новорожденных. Одним из важных аспектов лечения новорожденных с ГИЭ считается мониторинг и лечение судорожной активности при данном патологическом состоянии. аЭЭГ позволяет контролировать противосудорожную терапию в условиях реанимации и интенсивной терапии. Выявление и лечение «субклинических» судорог улучшает неврологический прогноз у новорожденных с ГИЭ.



Результаты данного исследования впервые указывают на связь между повышенным содержанием ИЛ-6 в крови у новорожденных с ГИЭ и судорожной активностью, плохо поддающейся стандартному лечению. Важную роль при усилении судорожной активности под воздействием высоких концентраций ИЛ-6 в крови при ГИЭ может играть высокая проницаемость ГЭБ при данном патологическом состоянии.

Дальнейшее изучение данной закономерности может способствовать разработке новых подходов в терапии повторной судорожной активности у данного контингента пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гараев В.Р. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография новорожденных: Практическое руководство. — СПб., 2011.
2. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — СПб.: Питер, 2000. — 219 с.
3. Boylan J.M., Rennie R.M., Pressler et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2002. — Vol. 86. — P. F165–F170.
4. Elie Saliba, Anne Henrot. Inflammatory Mediators and Neonatal Brain Damage // *Biol. Neonate.* — 2001. — Vol. 79. — P. 224–227.
5. Kalueff A.V., Lehtimaki K.A., Ylinen A. et al. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats // *Neurosci. Lett.* — 2004. — Vol. 365. — P. 106–110.
6. Oygur N., Sonmez O., Saka O. et al. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy // *Arch. Dis. Child.* — 1998. — Vol. 79. — P. F190–F193.
7. Rao R.S., Parakash A., Medhi B. Role of different cytokine and seizure susceptibility: A new dimension toward epilepsy research // *Indian Journal of experimental biology.* — 2009. — Vol. 47. — P. 625–634.
8. Sarandakou A., Giannaki G. et al. Inflammatory cytokine in newborn infants // *Mediators of Inflammation.* — 1998. — Vol. 7. — P. 309–312.
9. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress // *Arch. Neurology.* — 1976. — Vol. 33. — P. 696–705.
10. Shalak L.F., Laptook A.R., Jafri H.S. et al. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 110. — P. 673–680.
11. Thomas E. Nelson, Christina L. Ur, Donna L. Gruol. Chronic Interleukin-6 Exposure Alters Electrophysiological Properties and Calcium Signaling in Developing Cerebellar Purkinje Neurons in Culture // *J. Neurophysiol.* — 2002. — Vol. 88. — P. 475–486.
12. Volpe J.J. *Neurology of the newborn.* — Philadelphia, Pennsylvania, SAUNDERS ELSEVIER, 2008. — 1094 p.

© О.А. Рахманина, Е.В. Левитина, 2011

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ

О.А. Рахманина, Е.В. Левитина

ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, Тюмень, Россия

*Проанализирована эффективность профилактического лечения мигрени вальпроатом натрия (депакин хроно) у 25 детей в возрасте от 6 до 18 лет. Депакин хроно назначали в дозе 15–25 мг/кг в сутки в течение 3 мес. Группа сравнения (20 детей) получала блокатор кальциевых каналов (циннаризин) в дозе 37,5–75 мг/сут. Уменьшение частоты приступов мигрени в месяц на 50 % и более наблюдалось у 68 % принимавших депакин и у 60 % принимавших циннаризин. Изученные препараты снижали интенсивность боли, депакин хроно уменьшал длительность атак, выраженность сопутствующих симптомов, улучшал состояние пациентов в межприступном периоде. Положительная динамика на клинико-нейрофизиологическом и биохимическом уровне выражалась достоверным улучшением реактивности симпатико-адреналовой системы при исследовании вариабельности ритма сердца, повышением суммарной спектральной мощности  $\alpha$ -активности на ЭЭГ, нормализацией содержания нитритов в плазме крови.*

Ключевые слова: мигрень, дети, вальпроат натрия.

*The authors have analyzed the efficiency of preventive treatment of migraine with sodium valproate (depakin chrono), given to 25 children at the age from 6 y.o. to 18 y.o. Depakin chrono was prescribed in the dose of 15–25 mg/kg per day during 3 months. One more group, consisting of 20 children, were given calcium-channel blockers (cinnarizine) in the dose of 37,5–75 mg per day. 68 % of children taking depakin and 60 % of those who were taking cinnarizine, demonstrated the decreasing number of migraine attacks by 50 %. The above medicines decreased the intensity of headaches, at that depakin chrono decreased the duration of migraine attacks, the accompanying symptoms became less expressed, the state of the patients between the migraine attacks became better. When investigating the variability of the heart rhythm, the positive dynamics at the clinical-neurophysiological and biochemical level was expressed with the justified improvement of the sympathoco-adrenal system reactivity; EEG showed the increasing of the cumulative spectral capacity of  $\alpha$ -activity; the content of nitrites in blood plasma standardized.*

Key words: migraine, children, sodium valproate.

### Введение

Несмотря на значительный арсенал препаратов, используемых для лечения мигрени, высокоэффективная профилактика ее приступов по-прежнему остается трудной задачей [8]. Кроме того, многие лекарственные средства, используемые как для купирования острых мигренозных приступов, так и для профилактики, по разным причинам не применяются в детской практике. Исключением являются антиконвульсанты, широко назначаемые в лечении эпилепсии у детей.

Механизм анальгетического действия антиконвульсантов до конца не ясен. Предполагается, что их терапевтическое действие при мигрени основано на биохимической модуляции

феноменов ауры и прямом воздействии на ноцицептивные системы [9, 13].

Еще в 1988 г. было опубликовано первое сообщение об использовании вальпроатов в профилактическом лечении мигрени. Несмотря на это, исследования эффективности вальпроатов у детей не столь многочисленны и учитывают преимущественно клинические аспекты [12, 14, 17, 20, 22]. Комплексный подход к диагностике и лечению мигрени должен учитывать клинические, психологические, биохимические и нейрофизиологические показатели [3]. Исследования у взрослых пациентов, страдающих мигренью, перешли на уровень поиска нейрофизиологических коррелятов эффективности лечения вальпроа-

тами [7, 18]. Однако до настоящего времени не предложен диагностический алгоритм исследования биохимических маркеров при мигренозной цефалгии [1, 3]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение эффективности вальпроата натрия на клинико-психологическом, нейрофизиологическом и биохимическом уровнях.

Предпосылкой биохимических исследований явились сведения о важной роли монооксида азота **NO** в патогенезе мигренозной головной боли [1, 23]. Экспериментальные и клинические данные показывают влияние антиконвульсантов (фенобарбитал, ламотриджин, окскарбазепин) на содержание оксида азота при судорожных приступах [2, 11]. Данные о влиянии вальпроата натрия на содержание оксида азота противоречивы и также изучаются преимущественно на модели эпилептических приступов [11, 16, 19]. Известно, что увеличение внутриклеточной концентрации кальция приводит к активации конститутивной нитридооксидсинтетазы — фермента, при участии которого синтезируется оксид азота [4]. При этом, одним из механизмов антимигренозного действия вальпроатов считается влияние на активность кальциевых каналов с уменьшением NMDA-опосредованного внутриклеточного входа кальция [15].

### Материалы и методы

Проведено динамическое клиническое наблюдение и профилактическое лечение двух рандомизированных по основным характеристикам групп детей с мигренью в возрасте от 6 до 18 лет. Основную группу составили 36 детей с мигренью (средний возраст  $12 \pm 3,3$  года), получавших препарат вальпроевой кислоты (депакин хроно). В группу сравнения вошли 28 детей (средний возраст  $12 \pm 3,0$  года), которые получали блокатор кальциевых каналов циннаризин.

Диагноз мигрени устанавливался согласно Международной классификации головной боли — II (2003). Показанием к назначению медикаментозного лечения явилась частота приступов мигрени 2 и более в месяц. Депакин хроно назначали в дозе 15–25 мг/(кг·сут)

[средняя доза  $17 \pm 2,2$  мг/(кг·сут)] перорально 2–3 раза в день в течение 3 мес. Доза циннаризина составляла 37,5–75 мг/сут (средняя доза  $53 \pm 11,8$  мг/сут). Положительным эффектом от лечения считалось сокращение количества мигренозных приступов на 50 % и более. Кроме того, клиническая оценка эффективности включала в себя: определение средней частоты приступов мигрени в месяц и средней длительности атак в часах, оценку интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в сантиметрах, степень выраженности сопутствующей симптоматики. До и после лечения использовали методы количественной оценки вегетативных нарушений (вопросник под ред. А.М. Вейна), тест тревожности Спилберга — Ханина, шкалу депрессии Балашовой, определяли тяжесть мигрени по специализированному опроснику MIDAS. Психовегетативное тестирование дополнялось исследованием вариабельности ритма сердца (ВРС) посредством компьютерной программы «Поли-Спектр» компании «Нейрософт». ВРС измерялась по короткой (5 мин) записи ЭКГ в покое и на фоне активной ортостатической пробы. Проводилась оценка спектральных показателей в абсолютных единицах ( $\text{мс}^2/\text{Гц}$ ): общая мощность спектра (TP), высокочастотные парасимпатические колебания (HF); низкочастотные преимущественно симпатические колебания (LF) и очень низкочастотные колебания (VLF), отражающие степень активации надсегментарных механизмов вегетативной регуляции. А также оценивался баланс симпатико-парасимпатических влияний по соотношению LF/HF в относительных единицах.

Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) проводилось на 21-канальном электроэнцефалографе с обработкой данных «Энцефалан-131-03» фирмы «Медиком МТД». ЭЭГ оценивалась дважды: до и после окончания курса лечения с применением спектрального анализа. Спектральному анализу подвергали 10-секундные периоды фоновой записи с минимальной отягощенностью артефактами. Анализировались абсолютные показатели спектральной мощности ритмов головного мозга.

Специальные биохимические методы включали в себя исследование состояния трансмембранного транспорта электролитов по определению активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаз по методике А.М. Казеннова и соавт. (1984), М. Reinila и соавт. (1982); определение общего интрацеллюлярного кальция в тромбоцитах по методике М. Мауег и соавт. (1966; 1971) в модификации Т.Д. Журавлевой (1989); определение нитритов в плазме крови согласно методике В.Б. Карпука и соавт. (2000) [6]. Определение нитритов плазмы является методом оценки общего синтеза оксида азота в биологических жидкостях [21]. Модель тромбоцита активно применяется в исследованиях патогенеза мигрени, поскольку тромбоциты крови по многим своим характеристикам подобны серотонинергическим нейронам [5]. Контрольную группу по дополнительным методам исследования составили 20 детей аналогичного возраста и пола, не страдающие головными болями.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью непарного и парного критериев Стьюдента, критериям Манна — Уитни,  $\chi^2$ , Мак-Нимара и Уилкоксона. Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

К окончанию 3 мес группу, заинтересованную в лечении депакином хроно, составили 25 пациентов (приверженность терапии — 69 %), циннаризином — 20 пациентов (75 %). Из исследования в целом выбыли 19 пациентов (30 %), что согласуется с данными других авторов [9, 15], сообщавших, что по разным причинам (включая выраженность побочных эффектов) из исследований выбывают от 10 до 40 % обследуемых.

Основные клинические показатели сравниваемых групп до лечения представлены в табл. 1.

Согласно ряду публикаций, эффективность вальпроата натрия в профилактике мигрени у детей превосходит таковую у взрослых. Число детей с 50 % эффектом от лечения колеблется в пределах 63–78,5 %, а некоторые исследователи указывают практически на 100 % результат [12, 14, 17, 20]. В нашем исследовании положительный эффект через 3 мес лечения отмечал-

ся у 68 % детей основной группы, что на 8 % больше, чем в группе получавших циннаризин ( $p = 0,807$ ). Эти данные согласуются со сравнительным исследованием эффективности вальпроата и блокатора кальциевых каналов флунаризина у взрослых, где эта разница составила 6,4 % [9]. Однако в дальнейшем депакин хроно и циннаризин проявляли разную эффективность при профилактическом лечении мигрени. У детей после лечения депакином в 3 раза чаще полностью отсутствовали приступы мигрени (16 и 5 % в группе сравнения). С другой стороны — резистентность к лечению (сохранение исходной частоты приступов после 3 мес лечения) депакином хроно отмечалась в 8 % случаев (2 детей), в группе циннаризина этот показатель составил 25 % (5 детей).

Считается, что вальпроаты действуют преимущественно на частоту и длительность приступов мигрени, данные по влиянию на интенсивность боли противоречивы [7, 12, 20]. В нашем исследовании в обеих группах получено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение как средней частоты, так и интенсивности приступов: в группе депакина с  $4,1 \pm 1,8$  до  $2,0 \pm 1,9$  приступа мигрени в месяц и с  $6,9 \pm 1,7$  до  $4,5 \pm 4,2$  см по ВАШ; в группе циннаризина с  $3,5 \pm 1,9$  до  $1,9 \pm 1,2$  в месяц и с  $6,2 \pm 1,1$  до  $4,0 \pm 2,1$  см по ВАШ. Кроме того, на фоне депакина хроно, в отличие от циннаризина, снижалась длительность приступов мигрени до  $4,5 \pm 4,2$  ч ( $p = 0,05$ ); после лечения сопутствующая рвота отмечалась только у 6 (24 %) из 19 (76 %) детей ( $p = 0,016$ ); в два раза (с 68 до 32 %) сократились жалобы на свето- и звукобоязнь ( $p = 0,110$ ). От использования анальгетиков для снятия головной боли к концу лечения в основной группе отказались 24 %, а в группе сравнения 15 % пациентов ( $p = 0,563$ ).

При лечении депакином хроно улучшался психовегетативный статус у детей в межприступном периоде: с  $29,6 \pm 6,7$  до  $24,8 \pm 10,7$  сократилось количество баллов по вегетативному опроснику ( $p = 0,031$ ); с  $39,1 \pm 4,1$  до  $35 \pm 6,2$  баллов уменьшился уровень депрессии по шкале Балашовой ( $p = 0,028$ ), у детей с положительным эффектом от лечения достоверно снижалась реактивная тревога —  $18,6 \pm 7,1$  балла ( $p = 0,033$ ). В группе циннаризина достовер-



Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов до лечения			
Анализируемые показатели	Циннаризин (n = 20)	Депакин (n = 25)	p
Возраст больных, лет	12 ± 3,3	12 ± 3,0	1,000
Мальчики/девочки	13/7	18/7	0,857
МБА/МсА	15/5	16/9	0,640
Частота приступов в месяц	3,5 ± 1,9	4,1 ± 1,8	0,284
Длительность приступов, часы	8,3 ± 3,7	8,9 ± 6,4	0,712
Интенсивность боли по ВАШ, см	6,2 ± 1,1	6,9 ± 1,7	0,119
Длительность болезни, годы	3,6 ± 2,7	4,3 ± 2,6	0,383
Сопутствующие симптомы:			
рвота	13	19	0,633
фото-/фонофобия	16	17	0,572
Вегетативный вопросник А.М. Вейна, баллы	26,1 ± 9,9	29,6 ± 6,7	0,165
РТ, баллы	24,0 ± 7,1	24,4 ± 7,8	0,860
ЛТ, баллы	39,0 ± 7,1	39,1 ± 7,7	0,964
УД, баллы	39,0 ± 3,5	39,1 ± 4,1	0,931
Количество баллов по MIDAS	26,4 ± 20,6	21,6 ± 16,4	0,389

Примечание: МБА – мигрень без ауры; МсА – мигрень с аурой; РТ – реактивная тревожность; ЛТ – личностная тревожность; УД – уровень депрессии.

ных изменений психовегетативного синдрома не получено. Все это, в конечном итоге, отразилось на качестве жизни детей – после лечения депакином хроно количество баллов по шкале MIDAS сократилось до  $8,9 \pm 8,8$ , что достоверно ниже как при сравнениях внутри группы – до/после лечения ( $p = 0,016$ ), так и в сравнение с группой получавших циннаризин ( $19,9 \pm 18,0$  баллов после лечения,  $p = 0,01$ ). Значительное улучшение показателей шкалы MIDAS на фоне лечения вальпроатами подтверждено и в зарубежных исследованиях [22].

Клинические отличия в результатах лечения отразились и на показателях дополнительных методов обследования. Исследование variability ритма сердца в обеих группах выявило нарастание общей мощности спектра (TP) и абсолютных показателей всех его составляющих (HF, LF, VLF), но они по-прежнему оставались ниже, чем у здоровых

сверстников (табл. 2). С другой стороны – у детей с положительным (сокращение числа приступов в месяц на 50 % и более) эффектом от лечения депакином хроно достоверно улучшалась реактивность симпатико-адреналовой системы: прирост соотношения LF/HF на фоне нагрузки увеличился с  $4 \pm 2,4$  раза до лечения до  $6,8 \pm 3,7$  раза после лечения ( $p = 0,033$ ).

При спектральном анализе ЭЭГ после лечения депакином увеличивалась общая спектральная мощность  $\alpha$ -активности – с  $302 \pm 124,6$  до  $455 \pm 142,9$  мкВ<sup>2</sup>. При этом она сравнивалась с показателями у здоровых сверстников ( $447 \pm 271,2$  мкВ<sup>2</sup>) и достоверно ( $p < 0,05$ ) превышала показатели в группе получавших циннаризин ( $326 \pm 149,5$  мкВ<sup>2</sup>). Кроме того, отмечена нормализация (к концу лечения не имелось достоверных отличий от здоровых сверстников) спектральной мощности  $\theta$ -диапазона в затылочных отведениях у детей обеих групп.

Таблица 2

Динамика абсолютных ( $\text{mc}^2/\text{Гц}$ ) значений спектральных показателей ВРС на фоне лечения депакином хроно и циннаризином (фон, Ме)				
Спектральные показатели	Циннаризин		Депакин хроно	
	До	После	До	После
TP	3340*	3800	2362*	3461
HF	1040*	992*	748*	1174*
LF	881*	1385	726*	1153*
VLF	1013*	1409*	706*	1270*

\* Различия между показателями в группах детей с мигренью и здоровых сверстников по критерию Манна – Уитни достоверны ( $p < 0,05$ ).

Ме – медиана; TP – общая мощность спектра; HF – высокочастотные колебания; LF – низкочастотные колебания; VLF – очень низкочастотные колебания.

Таблица 3

Динамика активности Са-АТФазы, внутриклеточного кальция и нитритов плазмы на фоне лечения ( $\text{M} \pm \text{m}$ )				
Анализируемые показатели		Здоровые (n = 20)	Циннаризин	Депакин хроно
Са <sup>2+</sup> -АТФаза, мкмоль/(час·мг белка)	До	0,33 ± 0,07	0,36 ± 0,09	0,38 ± 0,09*
	После		0,33 ± 0,1	0,35 ± 0,07
Внутриклеточный Са <sup>2+</sup> , мкмоль/мл	До	0,022 ± 0,01	0,041 ± 0,008*	0,041 ± 0,009*
	После		0,038 ± 0,009*	0,033 ± 0,009*
Нитриты плазмы, нмоль/мл	До	2,2 ± 0,9	2,9 ± 0,9*	3,3 ± 0,9*
	После		2,6 ± 0,9	2,1 ± 0,6**

\* Различия между показателями в группах детей с мигренью и здоровых сверстников достоверны ( $p < 0,05$ ).

\*\* Различия между показателями группы депакина хроно и циннаризина достоверны ( $p < 0,05$ ).

По данным М.Р. Кременчукской и соавт. [7], нарастание спектральной мощности  $\alpha$ -ритма, особенно в задних отделах, и снижение представленности медленных форм активности может служить электроэнцефалографическим коррелятом успешного лечения.

При изучении влияния депакина хроно на биохимические показатели (табл. 3) было выявлено достоверное снижение содержания нитритов в плазме крови по сравнению с группой детей, получавших циннаризин ( $p = 0,031$ ); имелась тенденция к более низким показателям внутриклеточного кальция ( $p = 0,071$ ). Однако после лечения содержание внутриклеточного

кальция тромбоцитов у детей с мигренью, по-прежнему, было выше, чем в контрольной группе. В свою очередь, Са<sup>2+</sup>-АТФаза после 3-го месяца лечения имела в обеих группах примерно одинаковую активность.

Выявлена хорошая переносимость вальпроатов при лечении мигрени у подростков [10]. В нашем исследовании побочные эффекты были отмечены у 14 % детей, получавших депакин, и проявлялись в виде тошноты, диареи, сонливости, головокружения, прибавки массы тела. В группе детей, получавших циннаризин, побочные эффекты отмечались у 10 % в виде сонливости и аллергического зуда щек. Дис-

пепсические проявления при приеме депакина носили транзиторный характер и нивелировались через неделю от начала лечения, сонливость в обоих случаях и зуд щек уменьшились при снижении дозы. На фоне лечения депакином один пациент отказался от приема препарата из-за тошноты, возникшей в начале лечения, в группе циннаризина одной пациентке препарат был отменен из-за явлений красного плоского лишая на лице.

### Выводы

Таким образом, циннаризин в дозе 37–75 мг/сут является достаточно эффективным препаратом в профилактическом лечении у детей с частыми и интенсивными приступами мигрени. Однако при длительных приступах мигрени с наличием сопутствующей рвоты у детей с выраженной вегетативной дисфункцией и тревожно-депрессивным фоном настроения предпочтительнее назначение препарата депакин хроно в дозе 15–25 мг/кг в сутки. Комплексная оценка эффективности демонстрирует положительное влияние вальпроата натрия не только на клиническом, но и на нейрофизиологическом и биохимическом уровнях. На фоне лечения наиболее достоверно улучшалась реактивность симпатико-адреналовой системы (прирост LF/ HF на фоне активной ортостатической пробы), повышалась суммарная спектральная мощность  $\alpha$ -активности, снижалось содержание нитритов в плазме крови. Данные изменения могут использоваться в качестве дополнительных коррелятов успешности лечения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень: (патогенез, клиника и лечение). — СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. — 200 с.
2. Башкатова В.Г., Вицкова Г.Ю., Наркевич В.Б. и др. Влияние антиконвульсантов на содержание оксида азота и уровень перекисного окисления липидов в мозге крыс при модельных судорожных состояниях // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1999. — № 3. — С. 11–14.
3. Гаврилов Э.Л. Современные клинико-диагностические и лечебные подходы при мигрени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 29 с.
4. Горрен А.К., Майер Б. Универсальная и комплексная инзимология синтазы оксида азота // Биохимия. — 1998. — № 7. — С. 870–880.
5. Иззати-Заде К.Ф. Количество серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови как диагностический тест приступа мигрени // Пароксизмальные состояния у детей: материалы Всероссийской научно-практической конференции. — Пермь, 2005. — С. 40–44.
6. Карток В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Лабораторные критерии оценки НО-синтезной активности у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — № 8. — С. 40.
7. Кременчугская М.Р., Климов М.В., Окнин В.Ю., Филатова Е.Г. Электроэнцефалографический контроль эффективности депакина при профилактическом лечении мигрени // Труды IX Всероссийского съезда неврологов. — Ярославль, 2006. — 16 с.
8. Осипова В.В. Обзорные материалы XIV конгресса Международного общества головной боли, Филадельфия, 10–13.09.2009 г. // Российский журнал боли. — 2010. — № 1. — С. 50–52.
9. Филатова Е.Г., Климов М.В. Антиконвульсанты в профилактической терапии мигрени // Журн. неврол. и психиат. — 2003. — № 10. — С. 65–68.
10. Apostol G., Cady R.K., Laforet G.A. et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Headache. — 2008. — Vol. 48. — P. 1012–1025.
11. Arhan E., Serdaroglu A., Ozturk B. et al. Effects of epilepsy and antiepileptic drugs on nitric oxide, lipid peroxidation and xanthine oxidase system in children with idiopathic epilepsy // Seizure. — 2011. — Vol. 20. — P. 138–142.
12. Bidabadi E., Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients // Pediatr.drugs. — 2010. — Vol. 12. — P. 269–275.
13. Bogdanov V.B., Multon S., Chauvel V. et al. Migraine preventive drugs differentially affect cortical spreading depression in rat // Neurobiol. Dis. — 2011. — Vol. 41. — P. 430–435.
14. Caruso J.M., Brown W.D., Exil G., Gascon G.G. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine // Headache. — 2000. — Vol. 40. — P. 672–676.
15. Mathew N.T., Hulihan J.F., Rothrock J.F. Anticonvulsant in migraine prophylaxis // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 45–49.
16. Michaelis M., Michaelis U.R., Fleming I. et al. Valproic acid inhibits angiogenesis in vitro and in vivo // Mol. Pharmacol. — 2004. — Vol. 65. — P. 520–527.

17. Pakalnis A., Greenberg G., Drake M.E., Paolicchi J. Pediatric migraine prophylaxis with divalproex // *J. of Child Neurology*. — 2001. — Vol. 16. — P. 731–734.

18. Palermo A., Fierro B., Giglia G. et al. Modulation of visual cortex excitability in migraine with aura: effects of valproate therapy // *Neurosci Lett*. — 2009. — Vol. 467. — P. 26–29.

19. Peker E., Oktar S., Ari M. et al. Nitric oxide, lipid peroxidation, and antioxidant enzyme levels in epileptic children using valproic acid // *Brain Res*. — 2009. — Vol. 1297. — P. 194–197.

20. Serdaroglu G., Erhan E., Tekgul H. et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine // *Headache*. — 2002. — Vol. 42. — P. 819–822.

21. Taddies S., Viridis A., Ghiadoni L. et al. Endothelial dysfunction in hypertension // *Cardiovasc. Pharmacol*. — 2000. — Vol. 38. — P. 11–14.

22. Unalp A., Uran N., Oztürk A. Comparison of the effectiveness of topiramate and sodium valproate in pediatric migraine // *J. Child. Neurol*. — 2008. — Vol. 23. — P. 1377–1381.

23. Uzar E., Eviyaoglu O., Toprak G. et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine // *J. Headache Pain*. — 2011. — Vol. 12. — P. 239–243.





© Коллектив авторов, 2011

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ ДИФФУЗНОМ АКСОНАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ У ДЕТЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**И.А. Мельников, Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова, А.В. Петряйкин,  
С.В. Сидорин, С.Ю. Гурьяков**

Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, отдел лучевых методов диагностики, Москва, Россия

*Представлены 24 случая диффузного аксонального повреждения головного мозга у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Показаны возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике ишемических и геморрагических проявлений этого тяжелого состояния в остром периоде черепно-мозговой травмы. Подробно описана магнитно-резонансная симптоматика различных вариантов диффузного аксонального повреждения головного мозга.*

*Ключевые слова: черепно-мозговая травма, магнитно-резонансная томография, диффузное аксональное повреждение.*

*The authors have monitored 24 cases of diffuse axonal brain damage, the patients are children at the age of 1 to 17 y.o. They have described the capabilities of magnetic resonance imaging in diagnosing of ischemic and hemorrhagic manifestations of this grave condition at the acute period of the craniocerebral injury. They have also described in detail the magnetic resonance symptomatology of different variants of diffuse axonal brain trauma.*

*Key words: craniocerebral trauma/injury, magnetic resonance imaging, diffuse axonal injury.*

### Введение

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) представляет собой одну из наиболее часто встречающихся форм травматического повреждения головного мозга у детей. В зависимости от характера и тяжести травмы, ДАП встречается приблизительно в 48–50 % случаев черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [1, 3, 4, 5, 6, 15, 20, 29]. ДАП встречается лишь в 2 % случаев легкой ЧМТ, однако при средней и тяжелой ЧМТ частота его встречаемости достигает 67 % [24].

ДАП представляет собой многочисленные разрывы аксонов и мелких кровеносных сосудов под воздействием сил углового и ротационного ускорений. Это патологическое состояние часто клинически проявляется посттравматической комой продолжительностью свыше 6 ч при отсутствии четко выраженных обширных повреждений головного мозга [8, 12, 13]. Впервые ДАП было описано в 1956 г. как «диффузная дегенерация белого вещества мозга» [29].

Данные компьютерной томографии (КТ) недостаточно информативны для выявления

мелких очагов в полушариях мозга. Кроме того, они плохо соотносятся с оценкой уровня сознания пациента по шкале комы Глазго (ШКГ) и с неврологическим статусом пациентов [21, 23, 31]. Истинная степень поражения головного мозга при ДАП достоверно и в полном объеме может быть оценена с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), так как эта методика более чувствительна к геморрагическим и негеморрагическим повреждениям. МРТ-проявления ДАП зависят от сроков травмы, наличия крови и (или) продуктов ее распада (гемосидерин), а также от используемых в диагностике импульсных последовательностей.

Величина напряженности магнитного поля влияет на чувствительность выявления очагов ДАП. В частности, томографы с полем 3,0 Тл более чувствительны к выявлению этого патологического состояния, чем томографы с полем 1,5 Тл [22].

Максимально полное описание совокупности радиологических находок при выполнении высокопольной МРТ позволяет высказать предположение о клиническом состоянии

пациента, уровне его сознания, что особенно важно у пациентов, находящихся в состоянии медикаментозной седатации.

Предлагаемая работа посвящена методическим аспектам выполнения МРТ у детей с ДАП: подбору оптимальных параметров сканирования, применению различных импульсных последовательностей и интерпретации результатов.

### Материалы и методы

Представлен анализ данных МРТ 24 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет, поступивших к нам в клинику в 2010 г., у которых было диагностировано ДАП. Средний возраст составил 11 лет. По половому признаку пациенты распределились следующим образом: 16 — мальчики (66 %), 8 — девочки (34 %). Из 24 обследованных детей 19 человек пострадали в результате ДТП и 5 — в результате падений с высоты. Все пациенты поступили в наш стационар в первые сутки с момента травмы. У 15 пациентов (62 %) повреждения носили сочетанный характер. Переломы костей пояса верхних и нижних конечностей наблюдались у 9 пациентов (37 %). Травматические повреждения паренхиматозных органов, включая ушибы легких, были отмечены у 12 пациентов (50 %). Более чем в половине случаев (62 %) у пациентов отмечались различные варианты внутричерепных кровоизлияний (эпи-, субдуральные гематомы, субарахноидальные кровоизлияния, внутрижелудочковые кровоизлияния). Внутримозговые гематомы различного объема выявлялись у 19 пациентов (79 %). Четверо (16,7 %) пациентов поступили к нам с травмой легкой степени, четверо (16,7 %) — с травмой средней степени и 16 детей (66,6 %) — в тяжелом состоянии. Анизокория наблюдалась у 6 (25 %) пациентов. Тяжесть состояния всех пациентов при поступлении оценивалась в соответствии с ШКГ. К легкой ЧМТ относились те случаи, когда оценка по шкале Глазго составляла от 13 до 15 баллов, к ЧМТ средней тяжести — 9–12 баллов и к тяжелой ЧМТ — 8 баллов и ниже.

Протоколы МРТ-исследований включали в себя следующие импульсные последовательности (ИП): T2-TSE, T2 FLAIR и T2 FFE (T2\*)

в аксиальной плоскости, T2 FLAIR и T2 FFE (T2\*) в сагиттальной плоскости, T1 FLAIR в коронарной плоскости, а также импульсную последовательность DW-EPI с 6 направлениями кодировки диффузии при  $b=0$  с/мм<sup>2</sup> и  $b=1000$  с/мм<sup>2</sup> в аксиальной плоскости. Все исследования выполнялись на высокопольном магнитно-резонансном томографе 3,0 Тл «Achieva», «Phillips» (Голландия).

### Результаты и их обсуждение

Введение в нейрохирургическую практику современных методов диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии значительно облегчило объективную визуализацию ДАП [2, 3, 10, 11, 15, 26, 28, 30]. В 1978 г. впервые опубликованы данные радиологической диагностики ДАП, которые включали в себя описание мелких геморрагических очагов в мозолистом теле, верхних отделах ствола, кортико-медулярном переходе, парасагитальных областях и в подкорковых ядрах [30].

Современные технологии для получения МРТ-изображений с использованием полей высокой напряженности (3 Тл) предоставляют значительно больший арсенал методик сканирования для выявления мелких, единичных очагов ДАП. Наиболее эффективным является применение T2\*-взвешенных изображений (ВИ), выполненных в различных проекциях. В острых и подострых стадиях T1- или T2-ВИ могут использоваться для обнаружения кровоизлияний. В то же время, T2-ВИ и T2\*-ВИ более чувствительны, чем T1-ВИ (в соотношении 92,4 % против 72,3 %) в выявлении негеморрагических ДАП.

Многие авторы для выявления негеморрагических ДАП рекомендуют использовать последовательность FLAIR [25, 26]. Кроме того, широко обсуждается применение диффузионно-взвешенной (ДВ МРТ) и диффузионно-тензорной МРТ (ДТ МРТ) в диагностике ишемической формы ДАП [9, 18, 19]. Для получения этих изображений используется импульсная последовательность DW-EPI. Доказано, что ДВ МРТ и ДТ МРТ при ДАП выявляют выраженное снижение фракционной анизотропии (ФА) в белом веществе

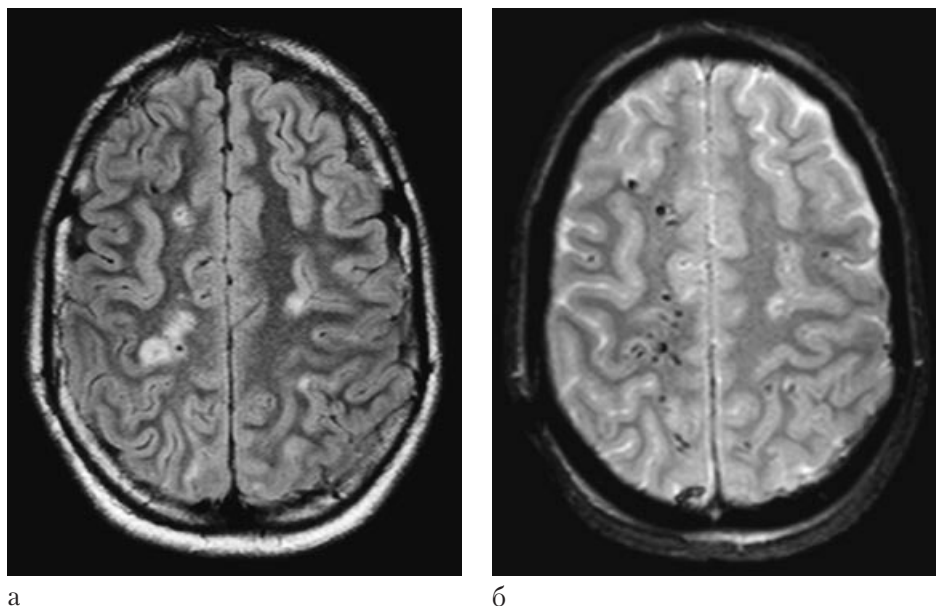


Рис. 1. Диффузное аксональное повреждение I типа. Аксиальные проекции в импульсных последовательностях T2 FLAIR (а) и T2 FFE (T2\*) (б).

полушарий головного мозга, а также снижение значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) непосредственно в очагах поражения. Кроме того, использование ДВ МРТ необходимо включать в протокол обследования пациентов с ДАП для выявления зон ишемического повреждения, возникающих при развитии дислокационного синдрома.

Для отслеживания динамики инволюции очагов ДАП в отсроченном периоде ЧМТ целесообразно использовать T2\*-ВИ в режиме *gradient echo*, так как при ней лучше выявляются продукты трансформации гемоглобина (гемосидерин) [7, 17, 22, 27].

Возникновение, локализация и тяжесть проявлений ДАП определяются, главным образом, двумя факторами: направлением и величиной вращательного ускорения и сил замедления; различием в плотности и жесткости между двумя смежными тканями, например серым и белым веществом мозга [1, 2, 3, 14, 26].

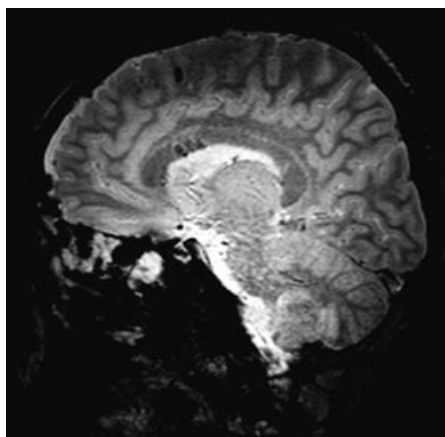
Наиболее часто встречающимися локализациями ДАП являются: пограничная зона между серым и белым веществом больших полушарий, белое вещество подкорковых структур, тело и валик мозолистого тела, базальные

ганглии, дорсолатеральные отделы ствола и мозжечок. При легкой степени поражения очаги локализируются в фронто-темпоральном белом веществе обоих полушарий, при более тяжелой степени очаги появляются в мозолистом теле и верхних отделах ствола мозга. В зависимости от локализации очагов поражения выделяют три типа ДАП [16]:

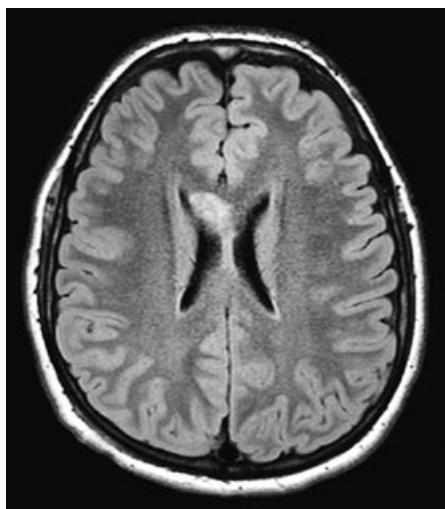
- I — ДАП белого вещества полушарий мозга;
- II — ДАП мозолистого тела;
- III — ДАП ствола головного мозга.

В соответствии с данной общепринятой классификацией обследованные пациенты были разделены на три группы в зависимости от топике очагов, выявленных данным МРТ.

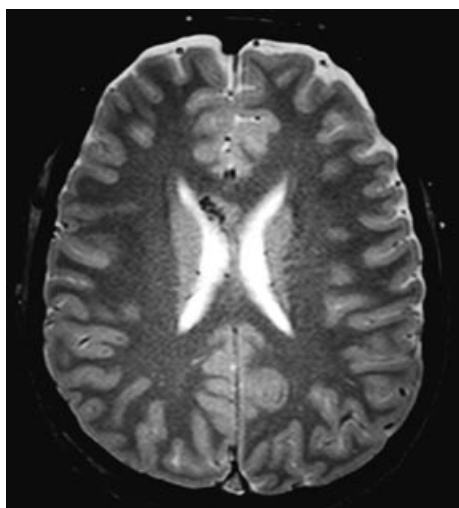
ДАП I типа было выявлено у 8 пациентов. Очаги располагались на границе серого и белого вещества полушарий головного мозга. Эта анатомическая область более уязвима к воздействию напряжений вследствие резкого изменения в плотности ткани между серым и белым веществом. Повреждения типично затрагивали парасагиттальные области лобных долей и перивентрикулярные области височных долей. У некоторых больных ДАП располагались дополнительно в теменных и затылочных долях, базальных ганглиях и мозжечке.



а



б



в

Рис. 2. Диффузное аксональное повреждение II типа. Сагиттальная проекция в импульсной последовательности T2 FFE (T2\*) (а) и аксиальные проекции в ИП T2 FLAIR (б) и T2 FFE (T2\*) (в).

На T2-ВИ вышеперечисленные очаги визуализировались в виде мелкоочаговых кровоизлияний с умеренным перифокальным отеком. Очаги ДАП более достоверно выявлялись на T2\*-ВИ, в то время как перифокальный отек отчетливо был виден на T2 FLAIR и DW-EPI (рис. 1).

Очаги ДАП II типа наблюдались в мозолистом теле, также наиболее типичной области проявления данного поражения. В нашем исследовании подобная топика наблюдалась у 7 пациентов. В результате неравномерного натяжения и скручивания в области мозолистого тела, соединяющего массивные полушария, происходит разрыв аксонов ассоциативных путей, связывающих большие полушария. Большое значение имеют анатомические отношения серповидного отростка, располагающегося в срединной щели, и мозолистого тела [3, 7, 15, 19, 25] (рис. 2).

Визуальная МРТ-картина аксональных повреждений мозолистого тела довольно характерна. Типичны кровоизлияния, чаще односторонние и слегка эксцентричные по отношению к средней линии. У 2 пациентов гемorragии в мозолистом теле были двусторонними. Кроме того, на T2-ВИ и T2 FLAIR в зоне поражения визуализировался гиперинтенсивный МР-сигнал, свидетельствующий как о наличии перифокального отека вокруг геморрагических очагов, так и в ряде случаев о сопутствующих ишемических изменениях, т. е. ишемической формы ДАП без участков кровоизлияний. Изменения, выявленные при ДТ МРТ, были типичными и проявлялись в виде выраженного снижения диффузии в очагах поражения: гиперинтенсивный сигнал на диффузионных картах и гипointенсивный на картах ИКД. Эти изменения частично регрессировали с течением времени к 18–20-м суткам с момента травмы (рис. 3).

ДАП III типа было отмечено у 9 пациентов. В этих случаях описанные выше локализации очагов ДАП сочетались с поражением среднего мозга. Стволовые ДАП чаще (у 6 пациентов) были малы по объему. В большинстве случаев они локализовались в области межножкового пути, вблизи межножковой цистерны. Очаги ДАП отмечались и в заднебоковом квадранте среднего мозга, смежного с верхними ножками



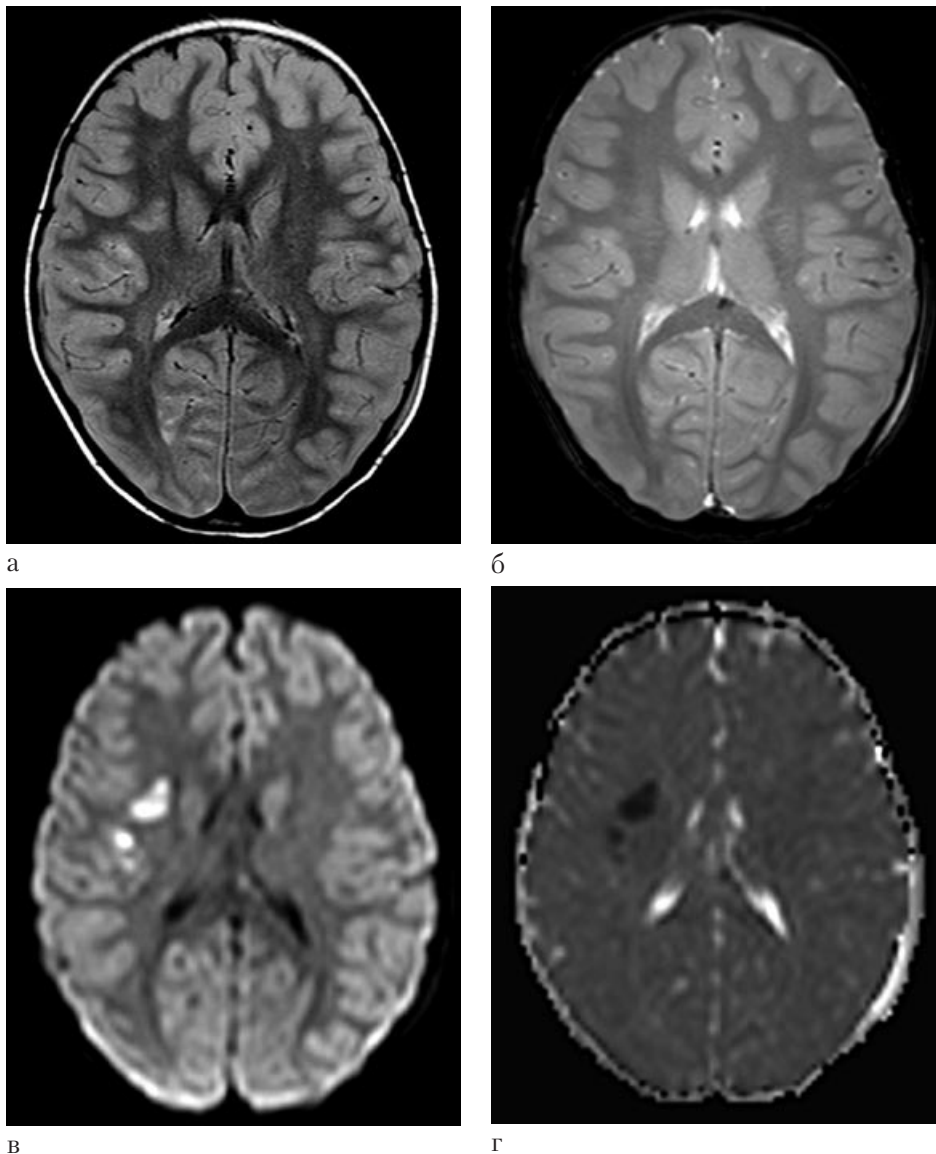


Рис. 3. Диффузное аксональное повреждение II типа. Аксиальные проекции в импульсных последовательностях T2 FLAIR (а), T2 FFE (T2\*) (б). Диффузионно-взвешенное изображение (в) и карта ИКД (г).

мозжечка, в области дна ромбовидной ямки (2 пациента), в полушариях мозжечка. Такие повреждения наблюдались у клинически наиболее тяжелых пациентов. Они всегда сочетались с множественными кровоизлияниями в белое вещество подкорковых структур и мозолистое тело. На T2-ВИ отмечалось диффузно-очаговое усиление МР-сигнала от ствола, а также других отделов больших полушарий мозга, в которых имелись кровоизлияния на фоне диффузного отека (рис 4).

### Заключение

В заключение можно отметить следующее:

1. Высокоточная МРТ (3,0 Тл) является эффективным методом выявления ДАП головного мозга у детей в остром периоде острой ЧМТ.
2. T2\*-ВИ наиболее чувствительны к выявлению мелких геморрагических очагов ДАП, которые могут быть не визуализированы на T2-ВИ и T2 FLAIR.
3. Включение в протокол исследования диффузионно-взвешенных изображений по-

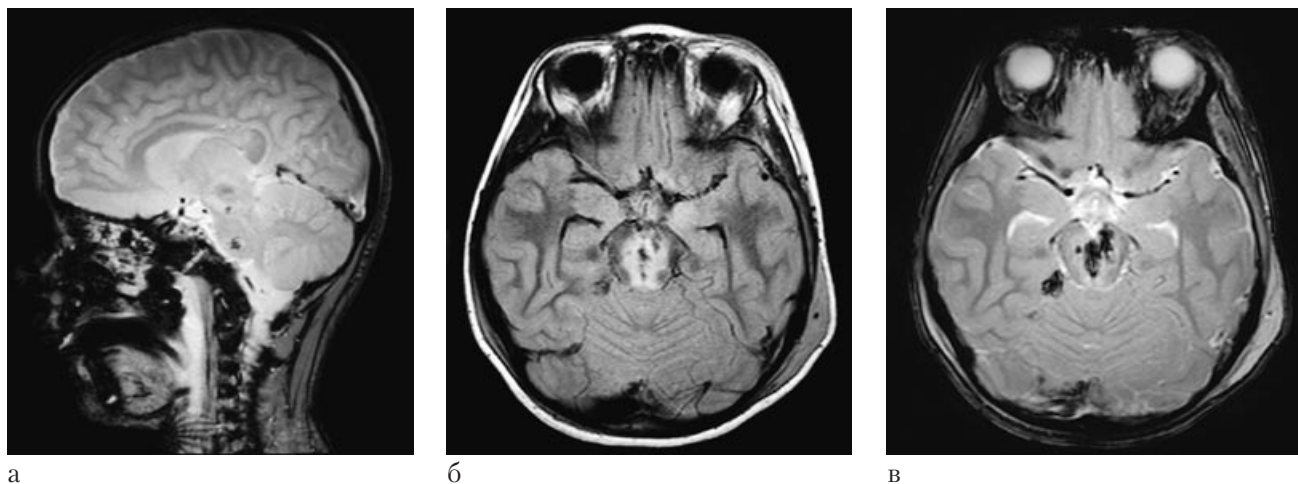


Рис. 4. Диффузное аксональное повреждение III типа. Сагиттальная проекция в импульсной последовательности T2 FFE (T2\*) (а) и аксиальные проекции в ИП T2 FLAIR (б) и T2 FFE (T2\*) (в).

вышает эффективность диагностики ДАП, выявляя сопутствующие ишемические повреждения головного мозга.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Касумова С.Ю., Лихтерман Л.Б., Шарова Е.В., Ромадановский П.О. Структурно-функциональные изменения мозга при диффузном аксональном повреждении (ДАП) // Перший з'їзд нейрохірургів України. — Киев, 1993. — 134 с.
2. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. — М.: Видар, 1997. — 427 с.
3. Лебедев В.В., Крылов В.В. Руководство по неотложной нейрохирургии. — М.: Медицина, 2000. — 566 с.
4. Потопов А.А., Лихтерман Л.Б., Касумова С.Ю. и др. Диффузное аксональное повреждение: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. — М.: Антидор, 2001. — Т. 2. — С. 430–446.
5. Adams H., Mitchell D.E., Graham D.I., Doyle D. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to «primary brain stem damage» in head injury // *Brain*. — 1977. — Vol. 100. — P. 489–502.
6. Adams J.H. Brain damage in fatal non-missile head injury in man // *Handbook of Clinical Neurology* / Ed. by R. Braakman. — Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1990. — Vol. 13. N 57. P. 43–63.
7. Akiyama Y., Miyata K., Harada K. et al. Susceptibility-weighted magnetic resonance imaging for the detection of cerebral microhemorrhage in patients with traumatic brain injury // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. — 2009. — Vol. 49. — P. 97–99.
8. Alberico A.M., Ward J.D., Choi S.C. et al. Outcome after severe head injury: relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients // *J. Neurosurg.* — 1987. — Vol. 67. — P. 648–656.
9. Arfanakis K., Haughton V.M., Carew J.D. et al. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury // *Am. J. Neuroradiol.* — 2002. — Vol. 23. — P. 794–802.
10. Bullock M.R., Chesnut R., Ghajar J. et al. Surgical management of traumatic parenchymal lesions // *Neurosurgery*. — 2006. — Vol. 58. — P. S25–46.
11. Cordobes F., Lobato R.D., Rivas J.J. et al. Post-traumatic diffuse axonal injury: Analysis of 78 patients studied with computed tomography // *Acta Neurochirurgica*. — 1986. — Vol. 81. — P. 27–36.
12. Eisenberg H.M., Gary H.E. jr, Aldrich E.F. et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury: A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank // *J. Neurosurg.* — 1990. — Vol. 73. — P. 688–698.
13. Eum S.W., Lim D.J., Kim B.R. et al. Prognostic factors in patients with diffuse axonal injury // *J. Korean Neurosurg. Soc.* — 1998. — Vol. 27. — P. 1668–1674.
14. Gaitur E., Potapov A., Ischacov O. et al. Criteria for different treatment of traumatic intracerebral hematomas // *Матеріали I international congress of neurological surgery*. — Amsterdam, 1997.
15. Gennarelli T.A. *Cerebral Concussion and Diffuse Brain Injuries* // *Head Injury*. — Third Edition / Ed. by P.R. Cooper. — Williams & Wilkins, 1993, USA, P. 137–139.
16. Gennarelli T.A., Thibault L.E., Adams J.H. et al. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate // *Ann. Neurol.* — 1982. — Vol. 12. — P. 564–574.

17. Giugni E., Sabatini U., Hagberg G.E. et al. Fast detection of diffuse axonal damage in severe traumatic brain injury: comparison of gradient-recalled echo and turbo proton echo-planar spectroscopic imaging MRI sequences. *AJNR // Am. J. Neuroradiol.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1140–1148.
18. Huisman T.A., Schwamm L.H., Schaefer P.W. et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury // *Am. J. Neuroradiol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 370–376.
19. Inglese M., Makani S., Johnson G. et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study // *J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 103. — P. 298–303.
20. Kim J.J., Gean A.D. Imaging for the diagnosis and management of traumatic brain injury // *Neurotherapeutics.* — 2011. — Vol. 8. — P. 39–53.
21. Kim H.J., Park I.S., Kim J.H. et al. Clinical analysis of the prognosis of the patients with cerebral diffuse axonal injuries, based on gradient-echo MR imaging // *J. Korean. Neurosurg. Soc.* — 2001. — Vol. 30. — P. 168–172.
22. Luccichenti G., Giugni E., Péran P. et al. 3 Tesla is twice as sensitive as 1.5 Tesla magnetic resonance imaging in the assessment of diffuse axonal injury in traumatic brain injury patients // *Funct. Neurol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 109–140.
23. Meythaler J.M., Peduzzi J.D., Eleftheriou E., Novack T.A. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2001. — Vol. 82. — P. 1461–1471.
24. Morais D.F., Spotti A.R., Tognola W.A. et al. Clinical application of magnetic resonance in acute traumatic brain injury // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2008. — Vol. 66. — P. 53–58.
25. Povlishock J.T. Traumatically induced axonal injury: Pathogenesis and pathobiological implications // *Brain Pathol.* — 1992. — Vol. 2. — P. 1–12.
26. Sahuguillo B.J., Lamarca Cuiuro J., Vilalta-Castan J. et al. Acute subdural hematoma and diffuse axonal injury after severe head trauma // *J. Neurosurg.* — 1998. — P. 894–900.
27. Scheid R., Preul C., Gruber O. et al. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2\*-weighted gradient-echo imaging at 3 T // *Am. J. Neuroradiol.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1049–1056.
28. Sheriff F.E., Bridges L.R., Sivaloganathan S. Early detection of axonal injury after human head trauma using immunocytochemistry for beta amyloid precursor protein // *Acta Neuropathol.* — 1994. — Vol. 88. — 433 p.
29. Shrich S.J. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1956. — Vol. 19. — P. 163–185.
30. Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T., Genneralli T. Computed tomography of shearing injuries of the cerebral white matter // *Radiology.* — 1978. — Vol. 127. — P. 393–396.
31. Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T., Hackney D.B. et al. Head injury: early results of comparing CT and high-field MR // *Am. Roentgenol.* — 1986. — Vol. 147. — P. 1215–1222.

© Коллектив авторов, 2011

## ВАРИАНТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ГИДРОЦЕФАЛИЮ ИЛИ ВЕНТРИКУЛОМЕГАЛИЮ ПЛОДА ПО УЛЬТРАЗВУКОВОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ

**Д.А. Мирсадыков, М.М. Абдумажитова, А.М. Минозов, О.А. Элизова, Т.Й. Махмаев**  
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан  
Ташкентский областной многопрофильный медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

*Описано наблюдение, при котором на основании комплексного подхода с учетом определенных социальных аспектов было принято решение не прерывать беременность. Сбалансированная тактика оказалась вполне оправданной. Сделан акцент на том, что возможности ультразвукового исследования в перинатологии не безграничны, и в ряде случаев требуется дополнение в виде еще одного экспертного метода. Применительно к перинатологии большой интерес представляет магнитно-резонансная томография (МРТ), удачно сочетающая высокую естественную контрастность, безвредность, возможность получения изображений в различных плоскостях, хотя МРТ, как известно, не претендует на место скринингового метода при исследовании плода, оставляя приоритет за УЗИ.*

**Ключевые слова:** плод, центральная нервная система, гидроцефалия, пренатальная диагностика, нейровизуализация, магнитно-резонансная томография.

*The researchers have described a case, when based on a comprehensive approach and taking into account some particular social conditions it was decided not to interrupt pregnancy. The balanced tactics turned out to be justified. It is underlined in the article, that the capacities of the ultrasonic sounding in perinatology are not limitless, in a number of cases it's necessary to use one more expert judgment. In terms of perinatology, the magnetic resonance imaging (MRI) is of great interest, it successfully combines high natural contrast/visibility and harmlessness, at that it gives the possibility to obtain images in different planes, though MRI doesn't claim to be a screening test when investigating a fetus, giving priority to the ultrasonic scanning.*

**Key words:** fetus, central nervous system, hydrocephaly, prenatal diagnostics, neurovisualization, magnetic resonance imaging.

Во многих странах врожденные аномалии занимают лидирующее место в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности и представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему [6, 13, 15, 23]. Согласно международному регистру врожденных пороков развития (EUROCAT), популяционная частота гидроцефалии (рассчитанная на 10 000 рождений) достигает 17,42 [8, 19, 20]. Большинство исследований направлено на получение максимально объективной информации о развитии плода, выявление грубых патологических изменений и тех причин, которые могут привести к неблагоприятным исходам [1, 3, 4, 10, 17, 18, 24]. Основная задача пренатальной диагностики, как известно, — это предотвращение перинатальных потерь (эмбриональных и плодовых), а пренатальный мониторинг признан наиболее перспективным

методом профилактики тяжелых врожденных заболеваний [1, 5, 11, 13, 14, 16, 21, 22]. Массовое проведение ультразвукового исследования (УЗИ) у беременных позволяет предотвратить рождение детей с такими заболеваниями, как анэнцефалия, рахишизис, поликистозная энцефалопатия, опухоли головного мозга, аневризма большой вены мозга и др. [2, 4, 7, 12, 16, 17, 21, 25]. Практическим предназначением пренатальной диагностики является избавление будущих родителей от долгих и порой бессмысленных страданий.

При не поддающимся ультразвуковой диагностике, чаще всего сочетанным повреждениям центральной нервной системы плода, для уточнения пре- и постнатального прогноза применяется магнитно-резонансная томография (МРТ). Отмечается, что МРТ можно применять, начиная с 18-й недели, т. е. со срока,



когда полностью закончен органогенез [6, 11, 14, 15, 19, 23].

Приводим характерное наблюдение.

В клинику нейрохирургии Ташкентского областного многопрофильного медицинского центра (ТОММЦ) обратилась беременная женщина 34 лет при сроке беременности в 22 нед. Обратившаяся просила помочь принять правильное решение в отношении своей беременности, так как при УЗИ была выявлена гидроцефалия плода. В ходе беседы с женщиной стало известно, что она жительница сельской местности, брак поздний, беременность первая, желанная. Из акушерского анамнеза известно, что в I триместре беспокоили боль в животе, частые мочеиспускания. На сроке в 6 нед отмечался токсикоз, сопровождающийся редкой тошнотой и рвотой. На сроке 10–11 нед появились кровянистые выделения, в связи с чем она была госпитализирована на сохранение беременности и получала медикаментозную терапию. В стационаре было трижды проведено УЗИ плода, по которым якобы были обнаружены: угроза прерывания беременности и травма плаценты. Кровянистые выделения из родовых путей прекратились на 5-е сутки. На сроке в 21 нед проведено внеочередное УЗИ плода, приводим описание. По фетометрии — билатеральные размеры головы 44 мм, окружность живота 52 мм, сердцебиение 148 уд/мин, ритмичное. Движение плода активное. Боковые желудочки мозга 11 мм. Плацента, толщина которой составила 20 мм, располагалась по передней стенке матки. Обилие и мутность (с множественными включениями) околоплодных вод. Заключение: гидроцефалия? Многоводие, внутриутробная инфекция? Спустя 2–3 дня произведено повторное УЗИ, при котором данные предыдущего УЗИ были подтверждены. Беременная была консультирована гинекологом, которым в связи с обнаруженной гидроцефалией предложен медицинский аборт, от которого семейная пара воздержалась. Произведено обследование крови беременной на предмет внутриутробной (TORCH) инфекции методами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). По

ИФА были выявлены высокие титры антител к уреоплазме, цитомегаловирусу и к вирусу простого герпеса. ПЦР оказалась позитивной к вирусу простого герпеса. По результатам УЗИ, молекулярно-генетических и иммунохимических исследований беременная консультирована иммунологом, которым также было рекомендовано прерывание беременности. Совершенно случайно родственник женщины — студент VI курса мединститута — порекомендовал беременной обратиться к нейрохирургам, так как он уже знал, что лечением гидроцефалии занимаются именно эти специалисты.

Принимая во внимание социальные аспекты сложившейся ситуации, для исключения возможной иной (кроме гидроцефалии), сочетанной врожденной аномалии нейрохирургами было предложено проведение МРТ плода. В разъяснительной беседе с супругами сделан акцент на то, что в случае выявления по МРТ сочетанной с гидроцефалией другой аномалии развития (спинномозговая или черепно-мозговая грыжа, анэнцефалия, порок сердца, синдром Дауна и др.) беременность будет целесообразнее прервать. Если же сочетанной аномалии не обнаружится и гидроцефалия окажется единственным пороком, то возможно не прерывать беременность, так как водянка головного мозга вполне устранима после рождения ребенка.

На сроке беременности в 23 нед была проведена МРТ плода, по которой выявлено умеренное расширение боковых желудочков (справа — 1,5 см, слева — 1,4 см). Между телами желудочков определено наличие ликворной полости размером 0,65 см. III желудочек — 0,25 см, IV желудочек — 0,2 см. Мозолистое тело не дифференцируется. В задней черепной ямке cerebellарное субарахноидальное пространство расширено. Заключение: МРТ-признаки беременности 22–23 нед, умеренная гидроцефалия, вариант аномалии Денди — Уокера (рис. 1).

Как видно по результатам МРТ, сопутствующих аномалий у плода выявлено не было. В связи с этим нейрохирургами в рекомендательной форме было предложено супругам беременность не прерывать. Кроме того, было решено повторно выполнить МРТ по достижении 30-недельного срока беременности, что и было

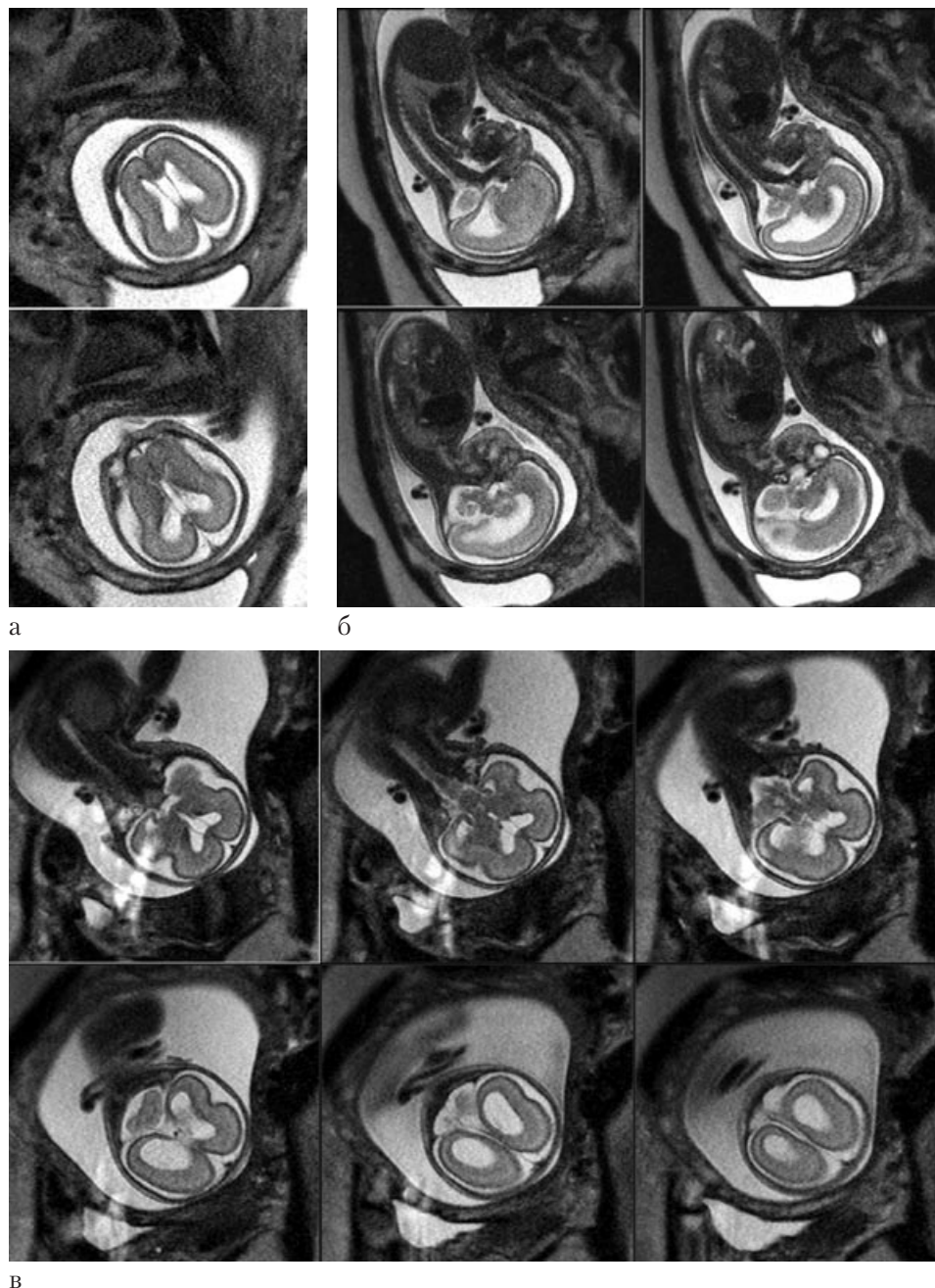
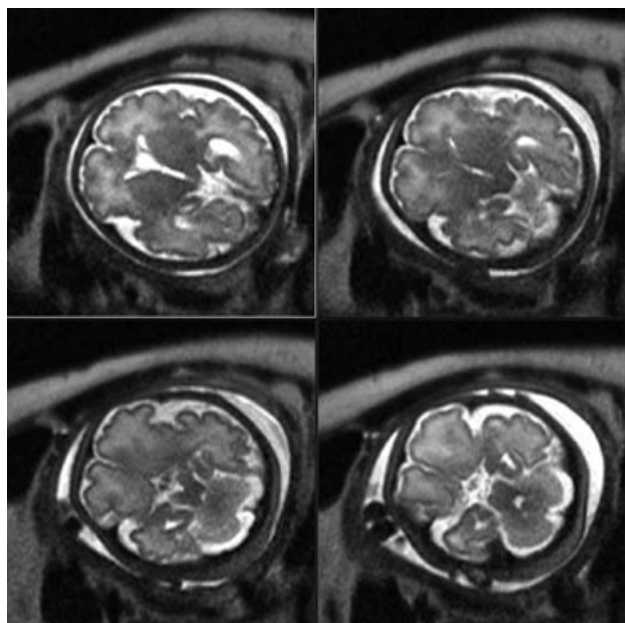


Рис. 1. МРТ-изображение плода на 23-й неделе беременности. (а — аксиальная проекция; б — сагиттальная проекция; в — фронтальная проекция). Определяются ventriculomegaly, кистозное расширение полости Verga и ретроцеребеллярного пространства.

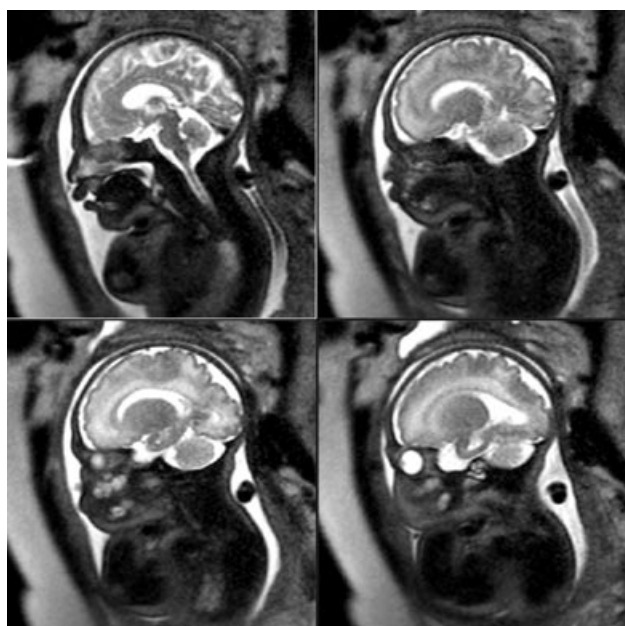
выполнено. За время, прошедшее между двумя МРТ-обследованиями, патологических изменений в течении беременности не отмечалось.

МРТ плода на сроке 30 нед. Боковые желудочки симметричны, ширина их в области тел до 1,1 см. Между телами боковых желудочков

определяется *sacrum Vergae* размером 0,7 см. III желудочек — 0,3 см. Водопровод и IV желудочек не расширены. Субарахноидальное пространство диффузно расширено. По сравнению с предыдущим МРТ отмечается положительная динамика. Заключение: убедительных



а

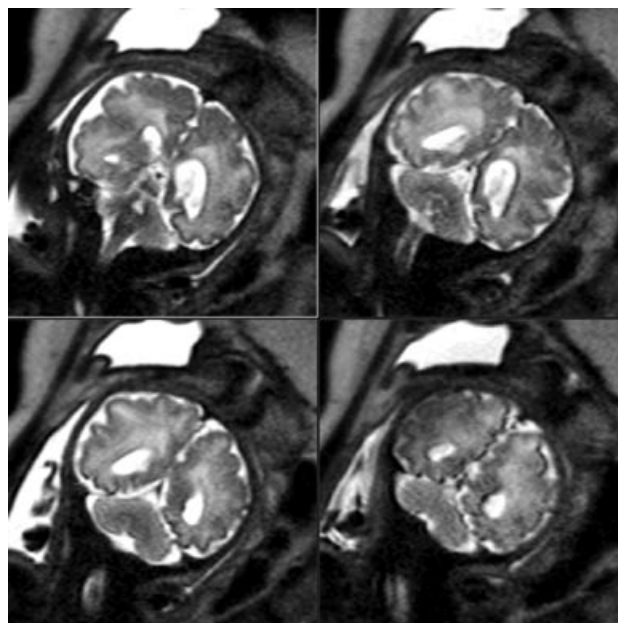


б

признаков гидроцефалии не выявлено. Киста cavum Vergae (рис. 2).

Таким образом, повторное МРТ подтвердило предположение нейрохирургов об обнаруженной ранее по УЗИ внутриутробной физиологической гидроцефалии [5, 9].

Роды в срок, затяжные, с длительным безводным периодом, со стимуляцией, головным предлежанием, с обвитием пуповины вокруг



в

Рис. 2. МРТ плода на 30-й неделе беременности. (а – аксиальная проекция; б – сагиттальная проекция; в – фронтальная проекция). Формирование супра- и субтенториальных образований мозга в целом соответствует эмбриогенезу. Отчетливо просматривается рисунок извилин и борозд.

шеи. Родившийся мальчик закричал сразу. Масса тела при рождении 3300 г, рост 50 см, окружность головы 35,5 см. К груди приложили на 3-и сутки. Пуповина отпала на 5-й день, на 7-е сутки ребенок выписан из роддома. Удерживать голову начал с 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> мес, самостоятельно сидеть – с 7, ползать – с 9, ходить – с 12. С 6 мес певуче гулил, подолгу лепетал, громко и повторно произносил различные слоги (начал произносить слоги «ма», «ба»). Темпы роста головы имели плавный, хотя и некоторый опережающий характер. Закрытие большого родничка пришлось к возрасту 1 год и 5 мес.

Нейропсихологическое обследование в возрасте 1 года 2 мес выявило некоторое отставание ребенка по ряду показателей (словарный запас составлял 15–20 слов, не различал геометрические фигуры). К возрасту 1 года 5 мес нейропсихологическое тестирование констатировало соответствие развития ребенка возрасту. В неврологическом статусе очаговой, стволовой, общемозговой и менин-



геальной симптоматики не выявлено. Интенсивное обследование головы ребенка, молекулярно-генетическое и иммунохимическое исследования (после рождения) в силу негативного отношения матери, к сожалению, не проводились.

Наглядность и значимость продемонстрированного случая заключается в том, что он существенным образом затрагивает как интересы практического здравоохранения, так и теоретические вопросы. Теоретические аспекты могут быть обобщены на стыке таких дисциплин (междисциплинарного сотрудничества), как тератология, эмбриология, репродуктология, медицинская генетика, анатомия, акушерство, лучевая диагностика, педиатрия, нейрохирургия, судебная медицина, организация здравоохранения, профилактическая медицина и др.

Как следует из примера, реальных оснований настаивать на аборте в подобных случаях зачастую нет. Индуцированные аборт, даже произведенные безупречно, так или иначе подрывают здоровье женщин. Женщина может быть абсолютно здорова, никаких патологических признаков течения беременности у нее нет, а ей предлагают сделать аборт только лишь потому, что при УЗИ отдельные параметры не соответствовали норме, тем более что порой аномалии, при которых женщине могут посоветовать сделать аборт, весьма незначительны и вполне устранимы после рождения ребенка (например, заячья губа, волчья пасть или всевозможные аномалии развития и строения мочеполовой, сердечно-сосудистой и других систем и органов). Такие аномалии вполне успешно оперируют врачи-специалисты.

Один из самых важных моментов в жизни каждой женщины — появление ребенка, забота о котором начинается с первых месяцев беременности. В этот период женщину волнует множество вопросов, касающихся развития ребенка. Нередко бывает так, что беременная женщина выходит из кабинета УЗИ в очень угнетенном состоянии. Ей, к примеру, сообщили, что развитие плода не соответствует сроку беременности, хотя на самом деле у нее потом может родиться абсолютно нормальный ребенок. Каждый плод развивается по-своему,

не обязательно в полном соответствии со стандартными, т. е. усредненными показателями. Просматривается тенденция к «завышению» предполагаемого патологического состояния некоторыми специалистами, которые делают выводы на основе унифицированных параметров размеров плода. Врач своими поспешными заключениями может навредить женщине. Немало случаев, когда женщины при действительно патологическом состоянии плода все равно решались на рождение ребенка с отклонениями от нормы. И такие дети при современных возможностях клинической медицины не только выживали, но и приносили в семью радость. С помощью УЗИ получить ответы на многие вопросы удается не всегда. Так, в 70–80 % случаев МРТ может выявить сопутствующие поражения ЦНС, невидимые при УЗИ [8, 18].

При выявлении порока развития, совместимого с жизнью, родителям целесообразно предоставить исчерпывающую информацию о перспективах лечения новорожденного. В случае пролонгирования беременности тактика ведения корректируется на основании комплексного обследования, включающего динамический ультразвуковой контроль, пренатальное кариотипирование, доплерографию и кардиотокографию.

Демографическая ситуация складывается таким образом, что ряд стран (в том числе Россия и США) взяли курс на повышение рождаемости. При низком уровне рождаемости особое место занимает значительное число аборт, приводящих к нарушению репродуктивной функции, поэтому очень важной проблемой является выработка и принятие эффективных мер, направленных на сохранение и улучшение репродуктивного потенциала нации. В связи с этим актуальность поднимаемых вопросов очевидна.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов В.С., Вахарловский В.Г., Горбунова В.Н. Дородовая диагностика наследственных и врожденных заболеваний // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2004. — № 3. — С. 17–24.
2. Ватолин К.В. *Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей*. — М.: Видар, 1995. — 120 с.



3. Веропотвелян Н.П. К вопросу о верификации пренатального диагноза вентрикуломегалии и врожденной гидроцефалии: особенности проведения патологоанатомического исследования и регистрации диагноза // *Ультразвуковая диагностика*. — 1997. — № 4. — С. 43–52.
4. Воеводин С.М. Эхографическая диагностика порока Арнольда — Киари у плода // *Sonopace international*. — Русская версия. — 1999. — Вып. 4. — С. 43–50.
5. Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития: Первый Российский опыт: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 19 с.
6. Заманская Т.А. Неинвазивный пренатальный мониторинг в снижении перинатальных потерь: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 48 с.
7. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В., Паутницкая Т.С. Ультрасонография в нейрорадиологии (новые возможности и перспективы): Ультрасонографический атлас. — СПб.: Петроградский и К, 1997. — 160 с.
8. Коростышевская А.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в пренатальной диагностике патологии головного мозга и биометрии интракраниальных ликворных структур: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2010. — 31 с.
9. Недзведь М.К. Врожденные пороки центральной нервной системы. — Минск: Наука и техника, 1990. — 158 с.
10. Озерова О.Е. Нормальная эхографическая анатомия головного мозга плода // *Акуш. и гин.* — 1986. — № 3. — С. 23–26.
11. Орлов Ю.А., Мироняк Л.А., Марущенко Л.Л. и др. Пренатальная диагностика нейрохирургической патологии // *Всероссийская научно-практическая конференция (Поленовские чтения)*. — СПб., 2007. — С. 278–279.
12. Пыков М.И. Современные возможности лучевой диагностики в педиатрической практике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 43 с.
13. Ромеро Р., Пилу Д., Дженти Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. — М., 1994. — С. 31–39.
14. Трофимова Т.Н., Ананьева Н.И., Назинкина Ю.В. и др. *Нейрорадиология*. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — С. 43–51.
15. Трофимова Т.Н., Иова А.С., Халиков А.Д. и др. *Стратегия лучевой диагностики в перинатологии // Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2008. — № 4. — С. 21–28.
16. Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Ходоровская А.М. Артериовенозные мальформации большой вены мозга у детей. — СПб.: Десятка, 2007. — 118 с.
17. Шаверский А.В., Орлов Ю.А. «Неонатальные» опухоли головного мозга // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2008. — № 1–2. — С. 110–115.
18. Юдина Е.В., Варламова О.Л., Медведев М.В. и др. Пороки развития плода, совместимые с жизнью: прогноз и акушерская практика // *Тезисы докладов IV съезда Ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии*. — Н. Новгород, 1997. — 36 с.
19. Юрасова Е.А. Перинатальные потери. Резервы снижения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 2009. — 46 с.
20. Amacher A.L., Reid W.D. Hydrocephalus Diagnosed Prenatally. Outcome of Surgical Therapy // *Childs Brain*. — 1984. — Vol. 11. — P. 119–125.
21. Bell W.O., Nelson L.H., Block S.M., Rhoney J.C. Prenatal Diagnosis and Pediatric Neurosurgery // *Pediatr Neurosurg*. — 1996. — Vol. 24. — P. 134–138.
22. Catala M., Aubert V., Lesourd S. et al. A Male Fetus with Aqueductal Stenosis and Four Accessory Spleens: A Case Report with a Tentative Genetic Explanation. *Pediatr // Neurosurg*. — 1996. — Vol. 25. — P. 36–40.
23. Mangels K.J., Tulipan N., Tsao L.Y. et al. Fetal MRI in the Evaluation of Intrauterine Myelomeningocele // *Pediatric Neurosurgery*. — 2000. — Vol. 32. — P. 124–131.
24. Nakahara T., Sakoda K., Uozumi T. et al. Intrauterine Depressed Skull Fracture: A Report of Two Cases // *Pediatr Neurosci*. — 1989. — Vol. 15. — P. 121–124.
25. Willis B.K., Smith J.L., Falkner L.D. et al. Fatal Air Bag Mediated Craniocervical Trauma in a Child. // *Pediatr Neurosurg*. — 1996. — Vol. 24. — P. 323–327.

© Коллектив авторов, 2011

## ИНФРАСКАНЕР В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Ж.Б. Семенова, А.В. Маршинцев, А.В. Мельников, С.В. Мещеряков,  
А.Р. Адаев, В.И. Лукьянов

ГУ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, отделение нейрохирургии и нейротравмы, Москва, Россия

*Одной из актуальных проблем в детской нейротравматологии является своевременная диагностика внутричерепных гематом у пациентов с высоким уровнем сознания. Широкое использование методов нейровизуализации является не только экономически затратным, но и сопровождается дополнительной лучевой нагрузкой. Оценивается эффективность Infrascanner модели 1000, работающий в ближнем ИК-диапазоне (БИК) Принцип диагностики внутричерепных гематом с использованием инфракрасного сканера основан на разнице поглощения излучения БИК в гематоме по сравнению с нормальной тканью головного мозга. Обследованы 95 пациентов с легкой черепно-мозговой травмой. Одним из наиболее значимых является вывод о высокой чувствительности и специфичности прибора к наличию экстравазального скопления крови, в том числе и в мягких тканях свода черепа, что может являться причиной ложноположительного ответа.*

Ключевые слова: головной мозг, травма, дети, диагностика, инфрасканер, хирургическое лечение.

*One of the most urgent issues in children's neurotraumatology is the timely diagnosing of intracranial hematomas of patients with the highest degree of consciousness. Wide using of neurovisualizing methods is not only money-consuming, but it is also accompanied with the additional radiation exposure. The authors have estimated the efficiency of the infrascanner (model 1000), working in the near infrared range (IRR). The principle of diagnosing intracerebral hematomas with a help of using an infrared scanner is based on the difference of absorbing the IRR radiation in the hematoma, compared with the normal cerebral tissue. 95 patients with the easy degree of intracranial trauma were surveyed. One of the most important conclusions is about the high sensitivity of the infrascanner to the extravasal blood accumulation, as well as of the blood accumulation in the calvarium soft tissues, which can cause a false-positive result.*

Key words: children's neurotrauma, neurosurgery and children's neurotraumatology, using of infrascanner in diagnosing children's intracranial trauma/injury.

### Актуальность

В последнее время во всем мире отмечается рост травматизма, в том числе и детского. В различных странах частота ЧМТ колеблется от 89 до 281 на 100 тыс. населения. Из общего числа пострадавших с ЧМТ дети, составляют 13–37 % [1, 3, 4, 6]. Чаще всего у них встречается легкая ЧМТ, число случаев которой из года в год неуклонно увеличивается и составляет в среднем до 80 % в структуре всей нейротравмы [2], по данным департамента по чрезвычайным ситуациям США (2002) — 60–82 %, [13] 70–90 % — 600 на 100 000. По данным исследований Гескилл С., Мерлин А. (1996) среди детей травму чаще получают дети старших возрастных групп — дети от 0 до 4 лет — 150:100 000, пациенты от 15 до 24 лет — 550:100 000.

Несмотря на то, что внимание остается прикованным к тяжелой черепно-мозговой травме, исследования последних лет показали, что исход легкой травмы может быть не так благоприятен. Отдельную проблему в силу частоты встречаемости, завуалированности клинических проявлений составляет легкая черепно-мозговая травма, осложненная внутричерепными кровоизлияниями [9]. Согласно J. Spoeck и соавт. [7], летальность у детей с легкой черепно-мозговой травмой составляет 0,3 %. По данным НИИ НДХиТ, частота своевременно не диагностированных внутричерепных гематом у детей с уровнем сознания 13–15 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) составляет 0,2 %. Ранняя диагностика внутричерепных гематом до развития тяжелых осложнений, в первую

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с легкой черепно-мозговой травмой	
Характеристика	Зарегистрированные данные
Возраст	7 мес – 17 лет
Средняя арифметическая $\pm$ SD	9,1 $\pm$ 4,6
Пол:	
мальчики	62 (65,3 %)
девочки	33 (34,7 %)
Механизм травмы:	
падение с высоты 1,5 м и меньше	71 (74,7 %)
дорожно-транспортное происшествие	4 (4,2 %)
насилие	6 (6,3 %)
иное	14 (14,7 %)
GCS-15 низкий риск	52 (54,7 %)
GCS-13-15 средний-высокий риск	43 (45,3 %)

очередь дислокационного синдрома, предполагает своевременное хирургическое вмешательство, которое может стать решающим фактором в благоприятном исходе заболевания.

В настоящее время большинство исследователей для повышения эффективности адекватной медицинской помощи пациентам с нейротравмой различной тяжести стремятся разработать унифицированный диагностический и лечебный алгоритм с учетом факторов риска развития внутричерепных осложнений [8, 10]. Широко обсуждается информативность этих факторов риска как определяющих показания к проведению компьютерной томографии [11, 17, 18]. Мнения зачастую противоречивы. В частности М. Shireen, S.M. Atabaki и соавт. (2008), проанализировав результаты проспективного исследования у 1000 пациентов, средний возраст которых составлял 8,9 года, пришли к заключению, что использование протоколов приводит к большому количеству неоправданных рентгенологических исследований, что ведет к значительному увеличению стоимости медицинской помощи без существенного улучшения исходов заболевания.

Обсуждается использование данного метода и с точки зрения лучевой нагрузки. Этой про-

блеме в последнее время уделяется все больше внимания [16].

Таким образом, вопрос о своевременной диагностике внутричерепных повреждений при легкой черепно-мозговой травме не утратил своей актуальности. Перед клиницистами, принимающими участие в диагностике и лечении легкой черепно-мозговой травмы, стоит непростая задача — обеспечить оптимальную рациональную диагностику при минимальных затратах, минимизировать лучевую нагрузку, объективизировать показания к госпитализации и определить наиболее эффективный метод лечения.

Сравнительно недавно компанией InfraScan был разработан и предложен сканер Infrascanner модели 1000, который представляет собой переносный детектор внутричерепных гематом, работающий в ближнем ИК-диапазоне (БИК). Принцип диагностики внутричерепных гематом с использованием инфракрасного сканера основан на разнице поглощения излучения БИК в гематоме по сравнению с нормальной тканью головного мозга. Экспериментальные исследования, осуществленные на моделях внутричерепных кровоизлияний, и клинические испытания показали достаточно высокую диагностическую чувствительность аппарата

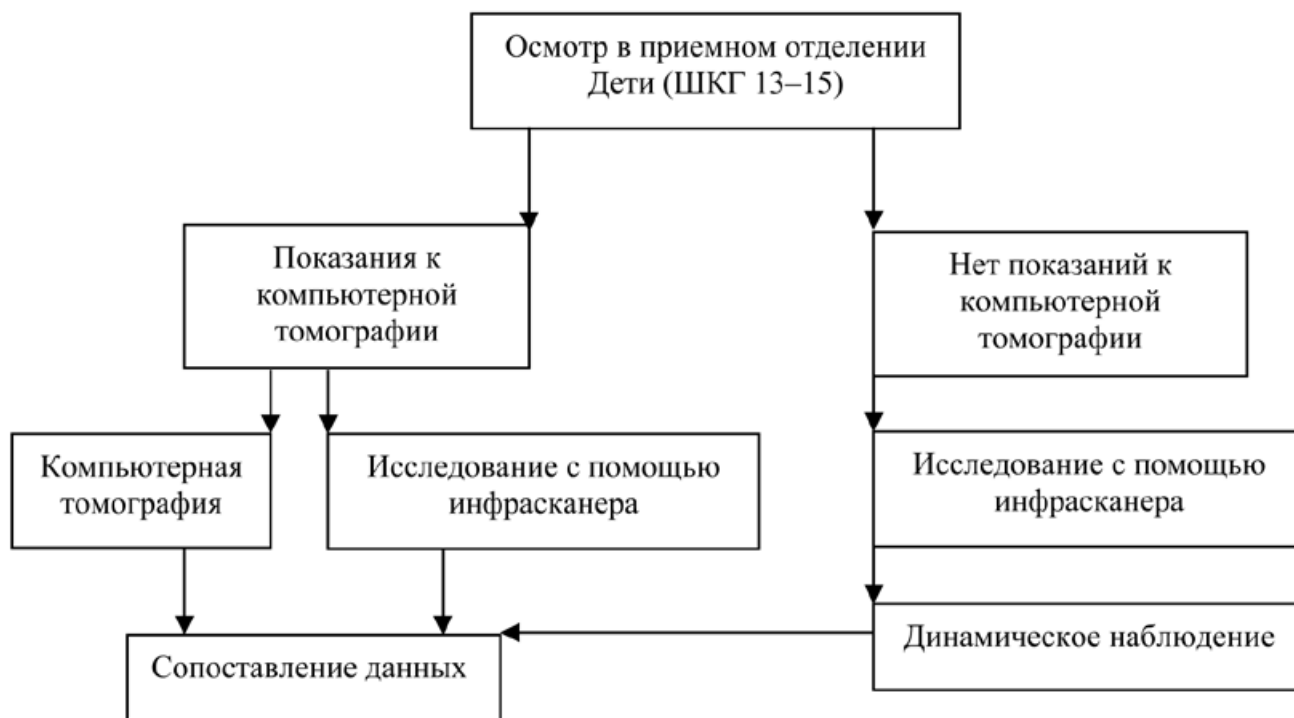


Схема. Протокол исследования.

[14, 15]. Минимально доступный объем крови составил 3,5 мл на глубине не более 2,5 см от поверхности коры головного мозга.

Целью исследования являлась оценка эффективности использования сканера Infrascanner модели 1000 в диагностике внутричерепных кровоизлияний у детей с легкой черепно-мозговой травмой.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 95 пациентов с легкой черепно-мозговой травмой. Основные характеристики анализируемой группы приведены в табл. 1.

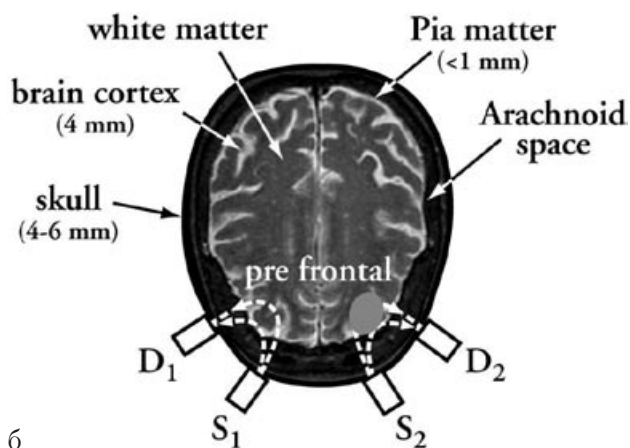
Все пациенты в условиях приемного отделения НИИ НДХиТ проходили стандартное обследование, которое включало в себя осмотр нейрохирургом, рентгенограммы черепа в двух проекциях. При сочетанных повреждениях к осмотру привлекали детских хирургов, травматологов и др. Показанием к проведению компьютерной томографии головного мозга при легкой черепно-мозговой травме являлось наличие факторов риска внутричерепных повреждений. Низкие факторы риска: ШКГ

15 баллов, рвота, нет потери сознания, амнезии, неврологической симптоматики, могут быть головная боль, головокружение, ушибы и ссадины мягких тканей головы. Средние и высокие факторы риска: ШКГ 13–15 баллов, наличие одного или более симптомов — потери сознания, амнезии, рвоты, неврологических нарушений, судорог, подозрение на перелом/вдавленный перелом, перелом основания черепа и т. д. [12]. При отсутствии показаний к проведению компьютерной томографии всем пациентам с подозрением на легкую черепно-мозговую травму выполнялось исследование с помощью инфрасканера. Данная группа пациентов в последующем находилась под наблюдением в условиях стационара в течение 72 ч. Протокол исследования представлен на схеме. Мы сочли целесообразным включить эту группу пострадавших в исследование, рассматривая перспективу использования инфрасканера как скринингового метода обследования пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в амбулаторных условиях (травмпункты, поликлиники и др.).





а



б

Рис. 1. Инфрасканер.

а — внешний вид; б — точка сканирования. Метод выявления гематомы базируется на разном уровне поглощения света левым и правым полушариями головного мозга. В нормальном состоянии оба полушария поглощают свет одинаково. При наличии внесосудистого сгустка крови повышается местная концентрация гемоглобина и коэффициент поглощения света возрастает пропорционально уменьшению компонента отраженного света. Разность устанавливается при помощи датчиков и детекторов, устанавливаемых симметрично с двух сторон черепа.

Инфрасканер, или устройство ближнего ИК-диапазона, состоит из двух компонентов: сенсора излучения ближнего ИК-диапазона и карманного персонального компьютера (КПК) (рис. 1).

Сенсор снабжен диодным лазером 808 нм и кремниевым детектором. Сенсор через волоконную оптику передает излучение ближнего ИК-диапазона в ткань, находящуюся под сенсором, и принимает его после взаимодействия

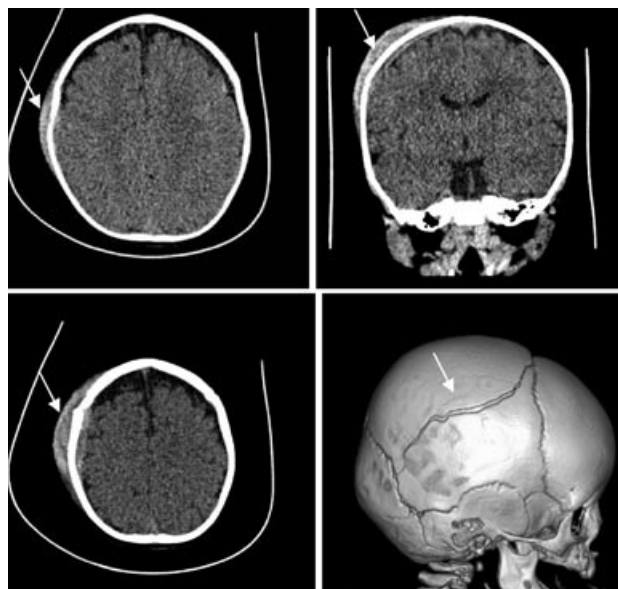


Рис. 2. Компьютерные томограммы головы пациента 8 мес с переломом теменной кости и обширной поднадкостничной гематомой.

с тканью. Сигнал детектора затем оцифровывается и передается по радиоканалу Bluetooth на КПК. КПК принимает данные сенсора, производит их дальнейшую обработку и отображает результаты на дисплее. Волоконная оптика позволяет проводить исследование без сбривания волос.

Из исследования с использованием инфрасканера исключены следующие пациенты:

1. с анамнезом получения травмы более 3 дней;
2. с большими скальпированными ранами головы или с явным повреждением мягких тканей в исследуемой области (8 наблюдений).

В значительной мере это касалось детей в возрасте до 1 года, для которых в силу анатомо-физиологических особенностей характерны при переломах свода черепа обширные поднадкостничные гематомы (рис. 2).

Спектроскопия в ближней инфракрасной области выполнялась дежурным нейрохирургом (рис. 3).

При наличии небольших участков повреждения мягких тканей в предлагаемых точках для сканирования допускалось смещение точки сканирования в сторону неповрежденной

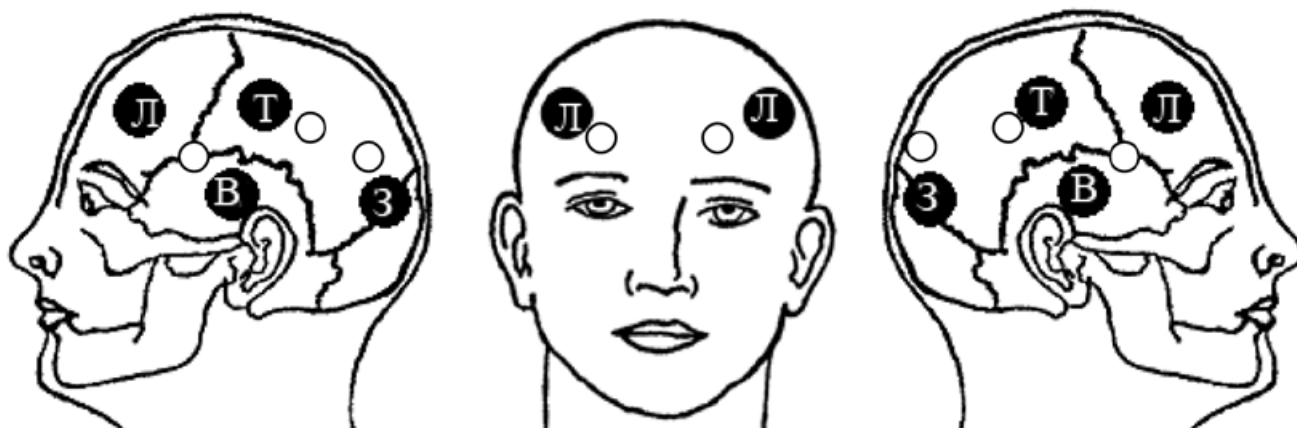


Рис. 3. Предлагаемые и допускаемые точки для сканирования.

Белый кружок — допускаемые точки для сканирования при повреждении мягких тканей головы в зоне предлагаемых точек; черный кружок — рекомендуемые точки для сканирования.

зоны. Основным условием сканирования являлась максимально полная симметрия сканируемых точек (рекомендации разработчиков).

Измерение оптической плотности является логарифмом измеренной интенсивности света:  $ОП = \log_{10} I$ . Факт обнаружения внутричерепной гематомы считался установленным, если  $\Delta ОП > 0,2$  единиц была зарегистрирована в определенной паре двусторонних измерений. Если результат измерения показывал разницу  $0,2 OD$  или больше, то пару измерений повторяли трижды по порядку для подтверждения наличия гематомы.  $\Delta OD \leq 0,2$  считалась отрицательным результатом. При оценке данных КТ головного мозга учитывали объем гематомы и локализацию.

Для группы пациентов, находившихся под динамическим наблюдением, учитывали динамику клинических проявлений.

Анализ общей чувствительности и специфичности проводили путем сравнения результатов инфракрасной спектроскопии с результатами компьютерной томографии и клиническими проявлениями. Истинно положительные, ложноположительные, истинно отрицательные и ложноотрицательные результаты подсчитывали и использовали для оценки чувствительности (истинно положительные/истинно положительные + ложноотрицатель-

ные) и специфичности (истинно отрицательные/ложноположительные + истинно отрицательные). Вычисляли 95 % доверительный интервал этих параметров.

### Результаты

Компьютерная томография выполнена у 43 пациентов (45 %), 52 пациента (55 %) с низким риском внутричерепных повреждений находились под динамическим наблюдением, за исключением одного пациента, у которого через 24 ч осуществлена компьютерная томография головного мозга в связи с жалобами на повторные рвоты и головную боль. При компьютерной томографии впервые диагностирована арахноидальная киста сильвиевой щели, данных в пользу внутричерепных кровоизлияний не получено, в том числе и при сканировании с использованием инфрасканера (рис. 4).

Внутричерепные кровоизлияния, выявленные при компьютерной томографии, представлены следующим образом: отрицательный результат — 34 пациента, очаги ушиба — 1, эпидуральные гематомы, одна из которых потребовала хирургического лечения — 8.

На рис. 5 приведены 4 примера внутричерепных кровоизлияний по данным компьютерной томографии, выявленных с помощью прибора Intrascanner в ходе нашего исследования.

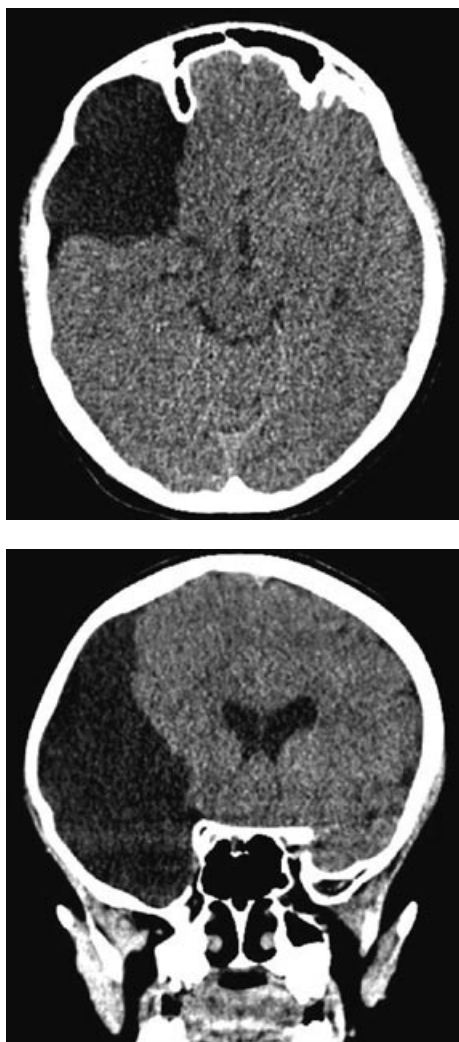


Рис. 4. Арахноидальная киста сильвиевой щели у пациента, обследованного по поводу ЧМТ.

Результаты инфракрасной спектроскопии представлены в табл. 2 и 3.

Результаты обследования пострадавших с использованием компьютерной томографии головного мозга и инфракрасного сканирования совпали в 39 случаях, из которых у 8 пациентов выявлены внутричерепные кровоизлияния. В 3 случаях получен ложноположительный результат.

Чувствительность применяемой методики в этой группе пациентов со средним и высоким риском развития внутричерепных кровоизлияний составила 1,00 (0,66; 1,00). Специфичность — 0,91 (0,81; 1,00) — доли и 95 %

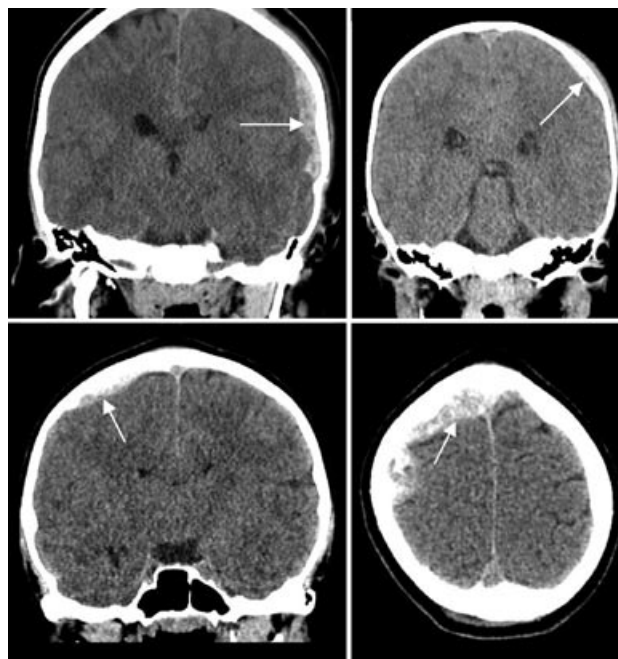


Рис. 5. Примеры внутричерепных кровоизлияний у детей с высоким риском внутричерепных повреждений.

доверительный интервал. Риск ложноположительный был равен 0,27 (0,00; 0,58).

В табл. 3 представлен результат исследования у пациентов с низким риском развития внутричерепных повреждений. Ни в одном случае, за исключением пациента с арахноидальной кистой сильвиевой щели, не выявлены клинические признаки, указывающие на внутричерепное повреждение (кровоизлияние). Для данной категории пациентов были характерны быстрый регресс общемозговой симптоматики, отсутствие очаговых неврологических проявлений.

При инфракрасном сканировании ложноположительный результат получен у 4 пациентов, ложноотрицательный результат не наблюдался. Мы сочли важным обратить внимание на группу пациентов из 5 пострадавших, у которых имелись клинические признаки повреждения мягких тканей в виде болезненности при пальпации и умеренной отечности без внешних признаков повреждения кожного покрова. В одном случае была выполнена компьютерная томография с визуа-

Таблица 2

Группа пациентов, нуждающихся в компьютерной томографии (с высоким риском внутричерепных кровоизлияний)			
Оптическая плотность	Наличие гематомы	Отсутствие гематомы	Итого
$\Delta ОП_{max} > 0,2$	8 (19,05 %)	3 (7,14 %)	11 (26,19 %)
$\Delta ОП_{max} \leq 0,2$	0 (0,0 %)	31 (73,81 %)	31 (73,81 %)
Всего	8 (19,05 %)	34 (80,95 %)	42 (100 %)

Таблица 3

Результат исследования у пациентов с низким риском развития внутричерепных повреждений (группа пациентов, находившихся под динамическим наблюдением, 72 ч)			
Оптическая плотность	Повреждение мягких тканей	Без повреждения мягких тканей	Итого
$\Delta ОП_{max} > 0,2$	5 (9,43 %)	4 (7,55 %)	9 (16,98 %)
$\Delta ОП_{max} \leq 0,2$	0 (0 %)	44 (83,02 %)	44 (83,02 %)
Всего	5 (9,43 %)	48 (90,57 %)	53 (100 %)

лизацией очага повреждения в мягких тканях (рис. 6).

Во всех случаях получен положительный результат, который продемонстрировал достаточно высокую чувствительность инфрасканера к присутствию крови в мягких тканях свода черепа, но и, вместе с тем, мог быть ошибочно расценен как внутричерепное кровоизлияние.

Чувствительность применяемой методики в группе пациентов с низким риском развития внутричерепных кровоизлияний составила 1,00 (0,89; 1,00). Специфичность в данной группе равна 0,92 (0,84; 0,99). Риск ложноположительный равен 0,44 (0,06; 0,82), а риск ложноотрицательный — 0,0 (0,0; 0,1).

### Обсуждение

Одним из наиболее значимых выводов, вытекающих из нашей работы, является вывод о высокой чувствительности и специфичности прибора инфрасканер при определении геморрагических очагов. Специфичность прибора достигает 0,91 %, а чувствительность — 1,00 (0,89; 1,00), т. е. речь идет о высокой вероятности выявления геморрагического очага.

Возможность ранней диагностики внутричерепных кровоизлияний (эпидуральных и субдуральных гематом) при легкой черепно-мозговой травме, представляющих угрозу витальным функциям, всегда оставалась приоритетной задачей для клиницистов. Согласно этому, в нашей работе была поставлена вторая задача — оценить диагностические возможности инфрасканера для исключения внутричерепных кровоизлияний у детей с легкой черепно-мозговой травмой.

Заманчиво выглядела перспектива уточнения показаний к компьютерной томографии головного мозга с использованием инфрасканера как первого диагностического шага. Согласно опубликованным данным, вопрос об уточнении тяжести повреждения и определении показаний к компьютерной томографии остается открытым. Так, по данным M. Shireen, S.M. Atabaki и соавт. (2008), из 1000 пострадавших только в 65 наблюдениях была выявлено внутричерепное повреждение, из которых в 9 % (6 пациентов) потребовалось хирургическое лечение. Каковы возможности инфрасканера в такой ситуации — вопрос, который мы себе задали.



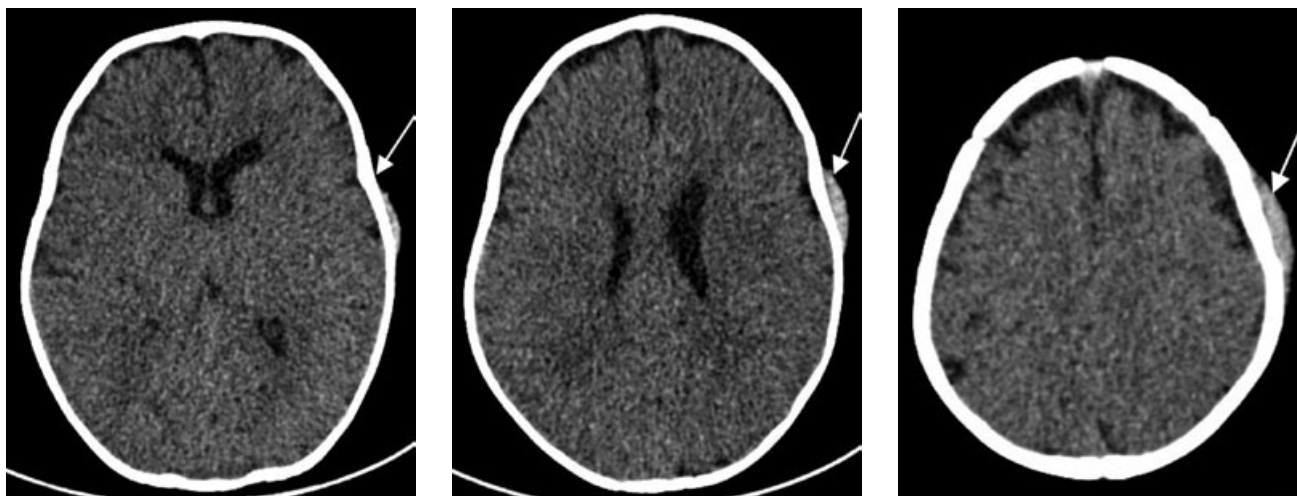


Рис. 6. Компьютерные томограммы головного мозга ребенка 8 мес через 12 ч после травмы. Стрелкой отмечен очаг ушиба мягких тканей теменно-височной области.

Опыт нашей работы позволил очертить возможности инфрасканера для данной категории пострадавших. Очевидно, что исследование малоэффективно у детей до 2 лет для принятия решения о дальнейших диагностических шагах. Для этих пациентов, входящих уже по возрасту в группу риска, характерны обширные поднадкостничные гематомы, которые сопровождают переломы свода черепа. Скопление значительного объема крови экстракраниально, и двигательное беспокойство маленьких пациентов значительно снижают диагностические возможности инфрасканера. С этой точки зрения, наиболее эффективным методом сегодня для детской практики является нейросонография с последующим решением вопроса о необходимости применения компьютерной томографии [3, 4].

Проблемой остаются и повреждения (ушибы) мягких тканей свода черепа, которые также сопутствуют черепно-мозговой травме. Высокая чувствительность и специфичность инфрасканера к наличию экстравазального скопления крови при наличии даже небольших очагов повреждения в мягких тканях (табл. 3) часто являются причиной так называемого ложноположительного ответа, хотя, с точки зрения самого прибора, задачу можно считать выполненной. Возникают определенные ножницы — выявление геморрагического очага или

диагностика внутричерепного повреждения? По сути, оба обсуждаемых прецедента ставят перед изготовителями новую задачу, решение которой могло бы значимо изменить результат, — контроль глубины сканирования.

Вместе с тем, с учетом высокой специфичности и чувствительности метода, простоты использования полученный результат позволяет рассматривать инфрасканер как скрининговый метод диагностики внутричерепных кровоизлияний в условиях первой неотложной специализированной помощи (машины скорой помощи, травмпункты) для принятия решения о госпитализации, выполнении компьютерной томографии, направления к нейрохирургу. Использование инфрасканера в совокупности с оценкой факторов риска внутричерепных повреждений возможно позволило бы сократить число «пустых» исследований. Решение этих вопросов требует дальнейшего изучения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Артарян А.А., Лихтерман Л.Б., Банин А.В., Бродский Ю.С. Клиническая классификация черепно-мозговой травмы у детей // Черепно-мозговая травма: Клиническое руководство / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. — Т. 1. — М.: Антидор, 1998. — С. 69–76.
2. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Филатова М.М. Сотрясение головного мозга: тактика и исходы. — М., 2008. — 158 с.

3. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Скоромец А.П. и др. Совершенствование медицинской помощи детям с легкой черепно-мозговой травмой: Метод. реком. — СПб., 2008. — 31 с.

4. Артарян А.А., Иова А.С., Гармашов Ю.А., Банин А.В. Черепно-мозговая травма у детей // Черепно-мозговая травма: Клиническое руководство. — Т. 2. — М.: Антидор, 2001. — С. 603–648.

5. Calzavacca P., Licari E., Tee A. et al. Prospective study of factors influencing the outcome of patients after a Medical Emergency Team review // *Intensive Care Med.* — 2008. — Vol. 34. — P. 2112–2116.

6. Browne G.J., Lam L.T. Concussive head injury in children and adolescents related to sports and other leisure physical activities // *British Journal of Sports Medicine.* — 2006. — Vol. 40. — P. 163–168.

7. Jennett B., Snoek J., Bond M.R., Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1981. — Vol. 44. — P. 285–293. Guidelines for the surgical management of traumatic brain injury // *Neurosurgery.* — 2006, suppl. — Vol. 58, № 3.

8. Hamilton M., Mrazik M., Johnson D.W. Incidence of delayed intracranial hemorrhage in children after uncomplicated minor head injuries // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 126 (1). — P. e33–e39.

9. Hawley C.A., Ward A.B., Magnay A.R., Long J. Outcomes following childhood head injury: a population study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 75. — P. 737–742.

10. Head Injury: Triage, Assessment, Investigation and Early Management of Head Injury in Infants, Children and Adults. — National Institute for Health and Clinical Excellence. — 2003.

11. Lavelle J.M., Shaw K.N. Evaluation of head injury in a pediatric emergency department: pretrauma and posttrauma system // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1998. — Vol. 152. — P. 1220–1224.

12. Servadei F., Teasdale G., Merry G. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management // *J. Neurotrauma.* — 2001. — № 18(7). — P. 657–664.

13. Kraus J.F., Nourjah P. The epidemiology of mild, uncomplicated brain injury // *J. Trauma.* — 1988. — № 28(12). — P. 1637–1643.

14. Robertson C., Zager E., Narayan R. et al. Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas // *J. Neurotrauma.* — 2010. — Vol. 27. — P. 1597–1604.

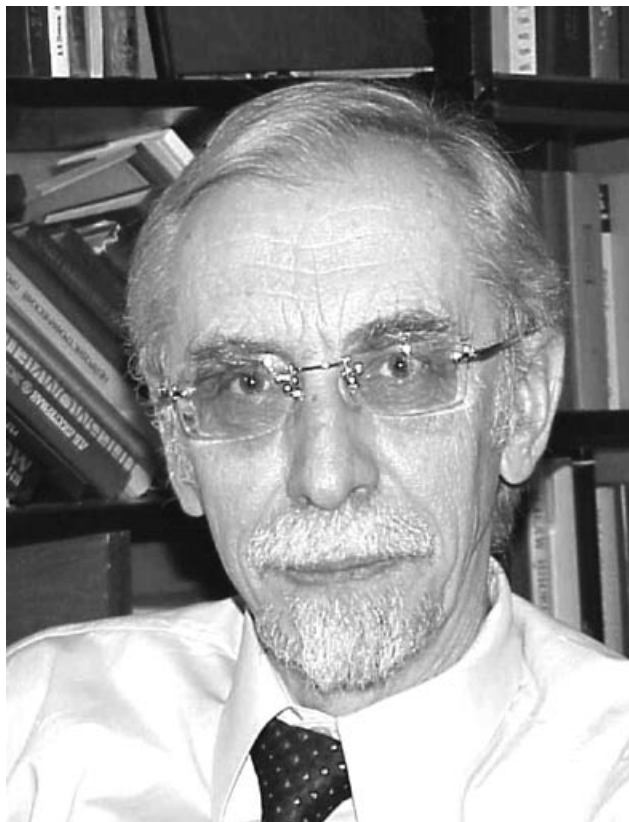
15. Leon-Carrion J., Dominguez-Roldan J.M., Leon-Dominguez U., Murillo-Cabezas F. The Infrascanner, a handheld device for screening in situ for the presence of brain haematomas // *Brain Inj.* — 2010. — Vol. 24. — P. 1193–1201.

16. Schynol W., Overton D., Krome R., Wesolowski D. A prospective study to identify high-yield criteria associated with acute intracranial computed tomographic findings in head-injured patients // *Am. J. Emerg. Med.* — 1993. — № 11. — P. 321–326.

17. Shireen M., Atabaki S.M., Stiell I.G. et al. A clinical decision rule for cranial computed tomography in minor pediatric head trauma // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2008. — Vol. 162. — P. 439–445.

18. Stiell I.G., Wells G., Vondemheem K. et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 1391–1396.

## К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ЮРИЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА ОРЛОВА



15 декабря 2011 г. исполнилось 70 лет со дня рождения профессора Юрия Александровича Орлова — главного детского нейрохирурга МЗ Украины, руководителя отдела нейрохирургии детского возраста ГУ «Институт нейрохирургии им. академика А.П. Ромоданова НАМН Украины», Президента Украинской ассоциации детских нейрохирургов.

Родился Юрий Александрович в Дагестане (г. Махачкала), но всю свою жизнь связал с Украиной. В 1965 г. он закончил лечебный факультет Винницкого медицинского института им. Н.И. Пирогова и был принят в аспирантуру Киевского НИИ нейрохирургии, где прошел путь от аспиранта до руководителя отдела нейрохирургии детского возраста. В 1969 г. защитил кандидатскую, а в 1984 г. — докторскую диссертации. С 1999 г. — профессор по специальности «Нейрохирургия». В 1980–1983 г. работал в Алжирской народ-

ной республике как преподаватель Оранского университета и заведующий нейрохирургическим отделением в окружном госпитале. Более 20 лет научная и практическая деятельность связана непосредственно с детской нейрохирургией.

Благодаря усилиям Юрия Александровича детская нейрохирургия в 1997 г. была выделена в отдельную специальность, а это позволило создать службу в стране, организовать подготовку, аттестацию и переподготовку специалистов, что позитивно сказалось на уровне специализированной помощи детям. Коечный фонд детской нейрохирургической службы в настоящее время составляет почти 300 коек. Квалифицированная нейрохирургическая помощь оказывается более 12 000 детей ежегодно. В 2009 г. была создана Украинская ассоциация детских нейрохирургов, президентом которой был избран Ю.А. Орлов.

За выполнение важной для Украины научно-практической темы «Импламентируемые устройства для лечения заболеваний центральной нервной системы: научно-техническая разработка, производство и применение в учреждениях здравоохранения» в 2001 г. он был удостоен Государственной премии Украины в области науки и техники. Ежегодно более тысячи пациентов, страдающих прогрессирующей гидроцефалией, оперируются с применением отечественных ликворосунтирующих клапанных систем. Уже в течение многих лет Юрий Александрович является членом экспертного совета ВАК Украины, редакционной коллегии многих отечественных и зарубежных

журналов. Высокий профессионализм, огромный опыт и человеческие качества делают его бесспорным лидером в детской нейрохирургии нашей страны и за рубежом. Его с большой теплотой и желанием встречают на нейрохирургических форумах в качестве председателя, лектора, докладчика или собеседника.

Редакционная коллегия журнала от имени детских нейрохирургов России искренне поздравляет большого ученого, великолепного врача и организатора, прекрасного человека со славным юбилеем, желает крепкого здоровья, долгих лет жизни, больших творческих успехов.

*Редколлегия*



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

2. Статья должна быть распечатана на одной стороне листа бумаги шрифтом типа Times, кеглем 14 через 1,5 интервала, ширина поля слева — 3 см, справа — 1,5 см, сверху — 1,5 см, снизу — 1 см.

Обязательно присылать электронную версию статьи, подготовленную в редакторе Word (формат файла — \*.doc, \*.rtf), носитель — см. п. 12. Распечатка должна быть идентична электронному варианту.

3. Объем оригинальных статей и лекций, включая таблицы, рисунки, библиографический список и резюме, не должен превышать 15 стр., обзорных статей — 20 стр. Все статьи и рисунки должны быть представлены в двух экземплярах. Объем отдельных сообщений и заметок не должен превышать 5 стр.

4. В начале 1-й страницы последовательно указывают инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение, город.

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

6. Библиографический список приводится в конце статьи, он должен быть представлен в соответствии с действующим ГОСТом и распечатан на отдельном листе. Источники приводят с указанием в алфавитном порядке фамилий и инициалов всех авторов, сначала отечественных, затем иностранных, полного названия статьи, названия источника, где напечатана статья, том, номер, страницы (от и до) или полное название книги, место, год издания и число страниц.

Фамилии иностранных авторов, название и выходные данные их работ приводят в оригинальной транскрипции. Описание каждого источника должно начинаться с новой строки.

7. К каждой статье прилагают резюме объемом до 1/2 стр. (15 строк), напечатанное на отдельном листе, в котором достаточно полно должны быть отражены суть излагаемого вопроса, методика исследования, материал работы и ее результаты с указанием названия работы, фамилии и инициалов авторов, и ключевые слова.

8. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием фамилии, имени и отчества, номера телефона, почтового адреса и адреса электронной почты каждого автора.

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

10. Графики, рисунки и диаграммы должны быть четкими, фотографии — контрастными. Размер рисунков — не менее 9 × 12 см и не более 13 × 18 см. Рисунки вкладывают в конверт, на котором указывают фамилию автора и название статьи.

Каждый рисунок необходимо присылать в двух экземплярах. На обороте 1-го экземпляра мягким карандашом указывают фамилию автора, номер и название рисунка, верх и низ его; 2-й экземпляр рисунка не подписывают.

Подрисуночные подписи необходимо оставлять обязательно на отдельном листе. В них указывают номер рисунка, объяснение значения всех осей, кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнация) срезов.

Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить прямоугольником в левом поле; в нем ставят номер рисунка или таблицы.

11. Требования к рисункам, предоставляемым в электронном виде:

формат файла рисунка — TIFF (\*.tif). Разрешение — 600 dpi для черно-белых и штриховых рисунков, без полутонов (режим bitmap) или 300 dpi для фотографий и рисунков с полутонами, цветных изображений (режим GRAYSCALE или CMYK). Использование сжатия LZW или JPEG недопустимо. Рисунок должен быть обрезан по краям изображения и не иметь пустых полей.

Включение рисунков в файл документа Word допустимо только при условии приложения отдельного файла этого рисунка или его оригинала.

12. Статьи принимаются на носителях: CD-R, CD-RW, DVD-R, DVD-RW.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи и иллюстративный материал. Статьи не возвращаются.

14. Статьи следует присылать по адресу: 191144, Санкт-Петербург, ул. Моисеенко, д. 15-17, лит. А.

Издательство «Десятка», редакция журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста».