

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
НЕЙРОХИРУРГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Pediatric Neurosurgery and Neurology

№ 4 (34) 2012

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

Издатель

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

Ответственный за номер проф. В. И. Гузева.

Перепечатка материалов допускается только
с письменного разрешения редакции журнала.

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

Тираж 1000 экз.

Редакционная коллегия

Хачатрян В.А., проф. (Санкт-Петербург) — главный редактор
 Гармашов Ю.А., проф. (Санкт-Петербург) — зам. главного редактора
 Гузева В.И., проф. (Санкт-Петербург) — зам. главного редактора

Артарян А.А., проф. (Москва)	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)
Горелышев 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!

Журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста» издаётся уже 10 лет.

В течение десятилетнего периода на страницах журнала освещались актуальные научные, практические и организационные вопросы нейропедиатрии. В работе журнала активное участие принимали ведущие неврологи, нейрохирурги, врачи в области функциональной диагностики, организации здравоохранения, патоморфологи, патофизиологи и другие специалисты различных клиник, институтов, научных лабораторий РФ, стран СНГ и дальнего зарубежья.

Журнал получил признание и вошёл в список рекомендуемых ВАК РФ, Республики Узбекистан, Украины, Казахстана, Армении.

Журнал является периодическим изданием Ассоциации нейрохирургов РФ, Евразийской ассоциации детских нейрохирургов, Общества детских нейрохирургов РФ, Общества детских неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Это фактически ведущее нейропедиатрическое периодическое издание РФ и стран СНГ.

В редколлегию и редакционный совет журнала входят ведущие специалисты различных разделов нейропедиатрии мира (РФ, СНГ, дальнее зарубежье), что позволяет осуществлять адекватный отбор и рецензирование публикуемых работ среди большого массива статей, поступающих в журнал.

Журнал постепенно совершенствуется, и имеются основания оптимистично смотреть в его будущее.

Редколлегия и редакционный совет журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста» поздравляют детских нейрохирургов, неврологов, всех читателей с юбилеем нашего журнала, желают дальнейших творческих успехов и ждут новых статей для публикаций.

Редколлегия

СОДЕРЖАНИЕ*История*

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ КУРСА НЕЙРОХИРУРГИИ ТАШКЕНТСКОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА (ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ)
Д. А. Мирсадыков, Т. С. Агзамходжаев, А. И. Искандаров 6

Диагностика

ВЛИЯНИЕ КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЛИКВОРА НА РАЗВИТИЕ ПОСТГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПЕРИ- И ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ
Р. М. Галимова, И. В. Бузаев, А. Г. Тимершин 14

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАДИОЧАСТОТНЫХ ТОКОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ И МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ (МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
И. Н. Красногорский, В. В. Умнов, А. В. Звозиль, В. А. Новиков 23

Неврология

РОБОТИЗИРОВАННАЯ МЕХАНОТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ОРТОПЕДО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
Г. А. Икоева, О. И. Кивоенко, О. Д. Полозенко 32

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ
Е. Ю. Скрипченко, Ю. В. Лобзин, А. Б. Пальчик, М. В. Иванова, Г. П. Иванова, В. Н. Команцев, Е. А. Мурина, Л. А. Алексеева, С. И. Минченко, С. Г. Григорьев, Н. А. Доброскок 37

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
М. Ю. Фомина, О. И. Павлова 48

Нейрохирургия

РАННЕЕ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ
Е. В. Фуфаева, В. И. Лукьянов, В. И. Быкова, Ж. Б. Семенова, С. А. Валиуллина 61

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКОГО ПЕРЕДНЕГО МЕНИНГОЦЕЛЕ КРЕСТЦА
М. А. Легздайн, Е. Д. Алексеев, Г. В. Дойлида 76

ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ЧЕРЕПА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧМТ
В. А. Бельченко 80

CONTENTS*History*

FOUNDATION AND DEVELOPMENT OF THE NEUROSURGERY COURSE OF THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE (THE PAST AND THE PRESENT)
D. A. Mirsadykov, T. S. Agzamhodzhaev, A. I. Iskandarov 6

Diagnosis

INFLUENCE OF COLLOID OSMOTIC PARAMETERS OF SCF ON PROGRESSION OF THE POSTHEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS AT PREMATURE NEWBORN AFTER SEVERE PERI- AND INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE
R. M. Galimov, I. V. Buzaev, A. G. Timershin 14

STUDY OF THE EFFECT OF RADIO FREQUENCY CURRENTS ON THE STATE OF THE PERIPHERAL NERVES AND MUSCLE TISSUE (MORPHOLOGICAL STUDY)
I. N. Krasnogorski, V. V. Umnov, A. V. Zvozil, V. A. Novikov 23

Neurology

USE OF ROBOT-DRIVEN MECHANOTHERAPY IN CHILDREN WITH THE CEREBRAL PALSY AFTER COMPLEX ORTOPEDICAL AND SURGICAL TREATMENT
G. A. Ikoeva, O. I. Kivoenko, O. D. Polozenko 32

PREDICTION OF NEUROLOGIC PATTERNS AT THE CHICKENPOX IN CHILDREN
E. J. Skripchenko, J. V. Lobzin, A. B. Palchik, M. V. Ivanov, G. P. Ivanov, V. N. Komantsev, E. A. Murina, L. A. Alekseeva, S. I. Minchenko, S. G. Grigoriev, N. A. Dobroskok 37

EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY
M. Ju. Fomina, O. I. Pavlova 48

Neurosurgery

EARLY NEUROPSYCHOLOGICAL EVALUATION OF CHILDREN WITH THE SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY
E. V. Fufaeva, V. I. Lukjanov, V. I. Bykova, Z. B. Semenova, S. A. Valiullina 61

SURGICAL TREATMENT OF HUGE ANTERIOR SACRAL MENINGOCELE
M. A. Legzdajn, E. D. Alekseev, G. V. Dojlida 76

PRINCIPLES OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH INJURIES OF SKULL IN CRITICAL PERIOD OF CEREBRAL INJURIES
V. A. Belchenko 80

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СУБГАЛЕАЛЬНОГО
ДРЕНИРОВАНИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ
ЛИКВОРНЫХ ПОЛОСТЕЙ**

Д. А. Мирсadykov, М. М. Абдумажитова, А. А. Усманов,
Д. С. Эргашев, К. С. Зарипов 88

Обзоры

**ИММУНОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ
ОНКОЛОГИИ: НОВЫЕ ПАРАДИГМЫ В СОЗДАНИИ
ПРОТИВОРАКОВЫХ ВАКЦИН**

М. А. Шевцов, Б. А. Маргулис, В. А. Хачатрян 94

**ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ ТИМЭКТОМИЯ
ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИИ
У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Д. Н. Даллакян, А. Ю. Разумовский 106

**ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
В ЖУРНАЛЕ «НЕЙРОХИРУРГИЯ
И НЕВРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА»
В 2002–2012 гг.**

..... 116

**SOME ASPECTS OF SUBGALEAL SHUNT
OF INTRACRANIAL FLUID CAVITIES**

D. A. Mirsadykov, M. M. Abdumazhitova, A. A. Usmanov,
D. S. Ergashev, K. S. Zaripov 88

Reviews

**IMMUNOTHERAPY IN CLINICAL ONCOLOGY:
NOVEL PARADIGMS IN THE DEVELOPMENT
OF ANTI-CANCER VACCINES**

M. A. Shevtsov, B. A. Margulis, V. A. Hachatrjan 94

**THORACOSCOPIC THYMECTOMY FOR
MYASTHENIA GRAVIS IN CHILDREN: REVIEW
OF THE LITERATURE**

D. N. Dallakjan, A. Ju. Razumovsky 106

**ARTICLE DIRECTORY LIST PUBLISHED
IN “PEDIATRIC NEUROSURGERY
AND NEUROLOGY” JOURNAL
IN 2002-2012**

..... 116

© Д. А. Мирсадыков, Т. С. Агзамходжаев, А. И. Искандаров, 2012

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ КУРСА НЕЙРОХИРУРГИИ ТАШКЕНТСКОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА (ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ)

Д. А. Мирсадыков, Т. С. Агзамходжаев, А. И. Искандаров

Ташкентский педиатрический медицинский институт Ташкент, Республика Узбекистан

В работе приводятся сведения о становлении курса нейрохирургии Ташкентского педиатрического медицинского института, созданного в конце 70-х — в начале 80-х годов XX столетия. Приведен краткий обзор педагогической, клинической, научной и организационной деятельности подразделения клинической кафедры с момента его формирования по наши дни. Ключевыми направлениями курса нейрохирургии является сохранение многолетних традиций преподавания нейрохирургии и внедрение современных методик диагностики и лечения больных нейрохирургического профиля.

Ключевые слова: Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра нейрохирургии, история развития, обучение в медицинском институте.

In the research work information on formation of neurosurgery course of Tashkent Pediatric Medical Institute, established at the end of 1970s — at the beginning of 1980s is provided. A short review of pedagogic, clinical, scientific and organizational activity of the clinical chair department from the moment of its formation till present is described. Key areas of the neurosurgery course are maintenance of years long traditions of teaching neurosurgery and implementation of modern methods of diagnostics and treatment of patients with neurosurgical profile.

Key words: Tashkent pediatric medical institute, chair of neurosurgery, history of development, medical institute course.

*История — это философия в примерах.
Фукидид
(древнегреческий историк) [7]*

История преподавания нейрохирургии в Среднеазиатском медицинском педиатрическом институте (САМПИ), а впоследствии, после переименования, Ташкентском педиатрическом медицинском институте (ТашПМИ) исчисляется более чем 30-ю годами.

Как известно, в 1972 году решением Министерства здравоохранения Советского Союза было признано необходимым введение в программу обучения старших курсов медицинских институтов нейрохирургии. С середины 70-х годов XX столетия началось преподавание нейрохирургии и в САМПИ. Курс нейрохирургии преподавался на кафедре неврологии (заведующий — профессор Ф. Т. Абдурахимов). После создания в 1982 году кафедры факультетской хирургии (заведующий — доцент И. Сувхонкулов) преподавание нейрохирургии было возложено на молодых преподавателей этой кафедры. Территориально курс размещался на базе вновь

организованного Ташкентского областного нейрохирургического центра на 65 коек, в состав которого входили: 1) нейрохирургическое отделение на 60 коек, 2) нейрореанимация на 5 коек, 3) санавиация, 4) кабинет нейрохирурга в областной поликлинике. В отделении нейрохирургии этой клиники трудились опытные нейрохирурги: А. С. Хубиев, Р. Т. Турдиниязов, Б. А. Оглодков, Т. А. Арзубаев и др.

Начало преподавания нейрохирургии студентам САМПИ на новом методическом уровне тесно связано с именем известного учёного-нейрохирурга, профессора Абдулхая Садьковича Мирсадыкова. Согласно приказу ректора САМПИ № 167 от 07.05.1982 нейрохирург с большим стажем, кандидат медицинских наук Мирсадыков А. С. (до этого работавший руководителем нейрохирургической клиники в Научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии) был принят по конкурсу на должность ассистента кафедры факультетской хирургии.

С осени 1982 года вместо кафедр факультетской и госпитальной хирургии были сфор-

мированы кафедры хирургических болезней № 1 и 2, для 1 и 2-го педиатрических факультетов соответственно. Курс нейрохирургии вошёл в состав кафедры хирургических болезней № 1 (заведующий — профессор Л. Т. Нажмитдинов) (рис. 1). Кафедра базировалась в 17-й городской больнице г. Ташкента, где имелись отделения хирургии и нейрохирургии, и 1982–83 учебный год начался при этой базе (рис. 2). Изменилась и учебная программа, согласно которой преподавание нейрохирургии было переведено с V курса на IV. В силу этих обстоятельств на протяжении одного учебного года преподавать нейрохирургию пришлось одновременно на двух курсах. Программа по нейрохирургии охватывала в основном травмы нервной системы, опухоли и аномалии ЦНС. Цикл нейрохирургии длился 4 дня, и за это время студенты оформляли ещё и схему истории болезни.

В связи с закрытием отделения нейрохирургии в 17-й городской больнице на период с 1988 по 1992 год, курс нейрохирургии был вновь подключён к кафедре неврологии. В этот период преподавание теоретических основ нейрохирургии было продолжено в прежнем объёме, но для студентов возможности курировать пациентов с нейрохирургическими заболеваниями, присутствовать на нейрохирургических операциях и манипуляциях, к сожалению, не было.

В 1992–93 учебном году на базе курса детской травматологии и ортопедии была организована кафедра, и курс нейрохирургии был переведен с кафедры неврологии на вновь организованную кафедру детской травматологии, ортопедии с нейрохирургией. Заведующим новой кафедрой был назначен профессор П. С. Жалилов.

В 1993 году А. С. Мирсадыкову было присвоено звание доцента (с правом заведования курсом нейрохирургии), а в 1995 году он защитил докторскую диссертацию на тему «Клиника, диагностика, лечение детей с травматическим сдавлением головного мозга и профилактика ранних и поздних послеоперационных осложнений». В 1997 году д.м.н. А. С. Мирсадыкову было присвоено звание профессора.



Рис. 1. Врачебный коллектив отделения и курса нейрохирургии 17-й городской больницы



Рис. 2. Обход А.С. Мирсадыкова (нейрохирургическое отделение 17-й городской больницы). 1985 год

В разное время в составе курса преподавали нейрохирургию: В. А. Карев; к.м.н. Р. А. Закиров; д.м.н. Р. Т. Кадырбеков; Ш. И. Исламов; С. Ю. Наврузов; к.м.н. М. Н. Буриев; к.м.н. С. В. Ходиев; А. Н. Номозов и др.

С 1993–94 учебного года были внесены изменения и в учебную программу. Количество учебных часов по нейрохирургии с 24 было повышено до 60. Из них 54 часа были выделены для практических занятий, и если раньше продолжительность цикла составляла 4 дня,



а



б

Рис. 3. а — семинарское занятие со студентами проводит профессор А. С. Мирсадыков; б — самостоятельная работа студентов

то теперь студенты занимались нейрохирургией на протяжении 9 дней, а на 10-й сдавали экзамен.

С 2000 года ТашПМИ, так же как и все вузы Республики Узбекистан, перешёл на 2-ступенчатую Болонскую систему высшего

образования, которая предусматривает подготовку бакалавров и магистров.

Обучение нейрохирургии по программе бакалавриата проводится на V курсе педиатрических и медико-педагогического факультетов, а на VI курсе медико-педагогического факультета ведётся преподавание нейрохирургии медицины катастроф. На протяжении цикла студентам преподают вопросы травмы центральной и периферической нервной системы, опухолей головного и спинного мозга, гидроцефалии, остеохондроза, геморрагического инсульта, врождённых спинномозговых и черепно-мозговых грыж, нейрохирургии катастроф.

Чтение лекций студентам сопровождается показом электронных презентационных лекций и диафильмов, демонстрацией больных с различной нейрохирургической патологией до и после оперативных вмешательств. Активно используются наглядные пособия, ситуационные задачи, тесты, муляжи и раздаточный материал (рис. 3, а, б). Во время практических занятий студенты участвуют в обходах, клинических разборах и консультациях амбулаторных больных, работают в перевязочной, присутствуют в операционной.

Студенты, проявившие особый интерес к нейрохирургии, занимаются в студенческом научном обществе (СНО). В 2009 году двое воспитанников СНО курса нейрохирургии поступили в клиническую ординатуру при Республиканском научном центре нейрохирургии и успешно её закончили в 2011. Один из них поступил в аспирантуру при Российском нейрохирургическом научно-исследовательском институте им. проф. А. Л. Поленова, а другой зачислен ассистентом курса нейрохирургии.

В 2010 году в ТашПМИ была принята программа подготовки магистров по специальности нейрохирургия с трёхгодичной дневной формой обучения. Практическое обучение (магистерская практика) проводится в отделениях при клинических базах. Она включает в себя курирование больных в соответствии с перечнем практических навыков, заполнение медицинской документации, самостоятельную интерпретацию результатов дополнительных

исследований, осуществление диагностических манипуляций, процедур, участие в операциях. Часть практических навыков осваивается во время дежурства. Теоретические занятия складываются (помимо познания азов нейрохирургии) из изучения иностранного языка, основ информационных технологий, философии, доказательной медицины и медицинской психологии. По окончании магистратуры предусмотрена защита магистерских диссертаций. Опыт написания магистерской диссертации (дипломного проекта) помогает в дальнейшем при обучении в аспирантуре. Таким образом, специалист, окончивший магистратуру (в отличие от клинической ординатуры), может выполнять не только лечебно-профилактическую работу, но и осуществлять административно-управленческую, медико-социальную и организационно-методическую деятельность [2, 3].

С 2010 года кафедрой травматологии, ортопедии с нейрохирургией заведует д.м.н., доц. Н. Н. Золотова. За последние 5–6 лет коллектив курса нейрохирургии обновился и помолодел. В 2005 году курс нейрохирургии возглавил д.м.н., доц. Д. А. Мирсадыков. На текущий момент в штате курса работают преданные своему делу профессионалы: д.м.н., доц. Р. Б. Файзуллаев, Э. Ш. Халикулов — к.м.н., ассистент; А. А. Каримов — к.м.н., ассистент; к.м.н., ас. Р. Д. Аманов; ас. О. А. Усманханов; ас. Т. Й. Махмаев; ас. М. М. Абдумажитова. Средний возраст преподавателей-нейрохирургов составляет 37 лет. Доктора и кандидаты медицинских наук окончили докторантуру и аспирантуру в Москве и Санкт-Петербурге (НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, Российский НИИ нейрохирургии им. А. Л. Поленова, Российская медицинская академия последиplomного образования). Остальные ассистенты закончили клиническую ординатуру по нейрохирургии. Своими учителями узбекские нейрохирурги считают выдающихся учёных Советского Союза и России: А. Н. Коновалова, В. П. Берснева, А. А. Артарян, Б. А. Кадашева, В. А. Хачатрян, Г. С. Тиглиева, В. Е. Олюшина, С. К. Горельшьева, А. Г. Коршунова, А. В. Баскова, О. Н. Древаля, В. А. Лошакова, О. В. Гаевого, Г. Л. Кобякова.

За курсом нейрохирургии в данный момент закреплены 3 соискателя и 1 аспирант. Проводятся научные работы по тематикам:

1. «Лечение гидроцефалии у детей при высоком риске послеоперационных инфекционных осложнений»;
2. «Оптимизация диагностики и лечения врождённых спинномозговых грыж»;
3. «Переломы костей черепа: клиника, КТ-диагностика и катамнез»;
4. «Некоторые аспекты клиники диагностики и хирургического лечения мальформации Арнольда — Киари».

Двое сотрудников курса нейрохирургии прошли повышение квалификации и стажировку в Российском нейрохирургическом научно-исследовательском институте им. проф. А. Л. Поленова.

Ассистент О. А. Усманханов в 2006 году занял III место на конкурсе молодых учёных на Всероссийской конференции «Поленовские чтения» с докладом «Дифференцированная хирургическая тактика при сочетании spina bifida с гидроцефалией» (рис. 4). В 2009 году ассистент Э. Ш. Халикулов защитил кандидатскую диссертацию по теме «Особенности клиники и хирургического лечения грыж поясничных межпозвоночных дисков у пожилых». Заведующий курсом Д. А. Мирсадыков входит в состав редакционного совета журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста».

В мае 2007 года кафедрой была организована и проведена Международная научно-практическая конференция на тему «Актуальные проблемы травматологии, ортопедии и нейрохирургии», а в 2010 году — конференция, посвящённая вопросам невровизуализации и нейрофизиологии. В качестве слушателей и докладчиков преподавательский состав курса активно участвует в престижных республиканских, всероссийских и международных конференциях и школах, посвящённых нейрохирургической проблематике (рис. 5). В декабре 2010 года при активном участии курса нейрохирургии было создано региональное (по Ташкентской области) отделение Ассоциации нейрохирургов

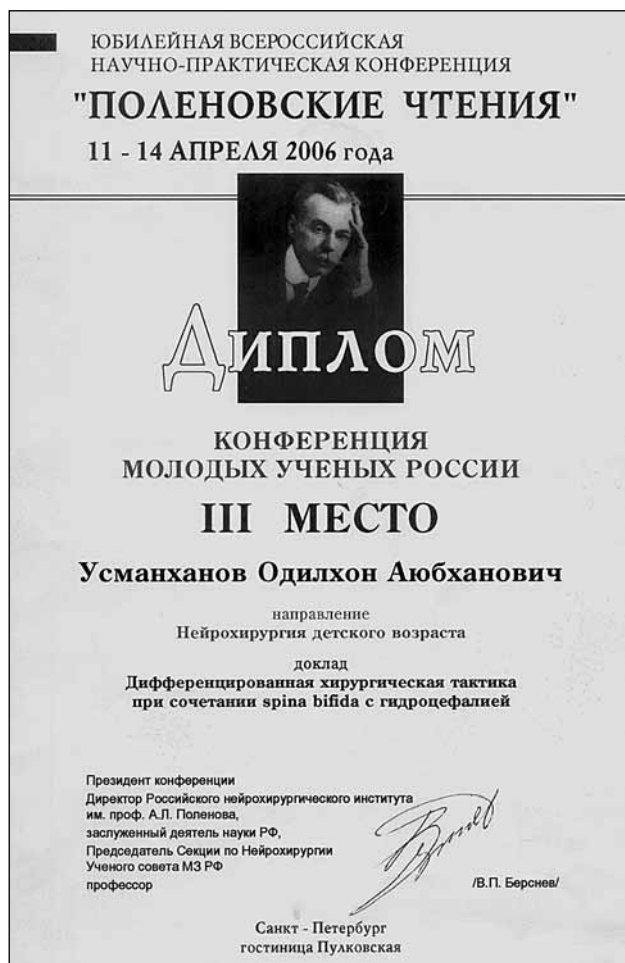


Рис. 4. Диплом за III место на конференции молодых учёных России («Поленовские чтения» — 2006)

Узбекистана. Основными направлениями деятельности отделения являются поддержка научной и практической работы специалистов, внедрение в нейрохирургическую практику передовых технологий, тесное сотрудничество с Ассоциацией нейрохирургов Узбекистана, расширение и укрепление международных связей.

Первичной клинической базой курса нейрохирургии является отделение травматологии, ортопедии и нейрохирургии клиники ТашПМИ (ректор — д.м.н., проф. Б.Т. Даминов). С 2005 года основной клинической базой курса нейрохирургии является отделение нейрохирургии Ташкентского областного



Рис. 5. Мастер-класс по детской нейрохирургии. На переднем плане Д.А. Мирсадыков (с микроскопом). На заднем плане академик А.Н. Коновалов и профессор С.К. Горельшев. 2010 год

многопрофильного медицинского центра (главный врач, д.м.н. Б.З. Касымов).

С 2010–2011 учебных годов на договорной основе были оформлены новые клинические базы курса, преимущественно для углубленного преподавания магистрам различных клинических разделов нейрохирургии:

1. Ташкентский городской онкологический диспансер (главный врач проф. М.А. Гафур-Ахунов);
2. Национальный Центр реабилитации и протезирования инвалидов (директор А.У. Муминов);
3. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии (директор проф. А.И. Исмаилов).

В оснащении клинических баз курса нейрохирургии имеются: нейроэндоскоп, микро-нейрохирургический инструментарий, биполярный коагулятор, ретрактор, лобная лупа с осветителем и с увеличением 3,3× (рис. 6). В соответствии с благотворительной программой Всемирной федерации нейрохирургических обществ (WFNS) одна из клинических баз в 2007 году была оснащена общим нейрохирургическим набором и операционным микроскопом, а в 2011 году —



Рис. 6. Хирургическое вмешательство по поводу опухоли головного мозга. Опирирует Д.А. Мирсатдилов (операционная Ташкентского областного многопрофильного медицинского центра)

высокоскоростной дрелью (краниотомом) (рис. 7).

Консультативно-лечебная помощь оказывается больным всей Республики, а также приезжим из Казахстана, Таджикистана, Киргизии и др. В отделениях клинических баз проводятся хирургические вмешательства по поводу различных патологий нервной системы (опухоли головного и спинного мозга, врожденные аномалии нервной системы, воспалительные и паразитарные заболевания, травмы нервной системы, сосудистые заболевания, эпилепсия и др.). Представители курса нейрохирургии выезжают для оказания специализированной помощи в районы Ташкентской области и областей республики (Каракалпакстан, Хорезм, Кашкадарья, Сурхандарья, Фергана, Бухара, Навои и др.).

За последние 5 лет на клинических базах курса внедрены следующие операции и диагностические манипуляции:

1. Вентрикулосубгалеальное дренирование;



Рис. 7. Микронеурохирургическая операция под микроскопом, предоставленным WFNS

2. Вмешательства при различных видах диастематомиелии;
3. Транскаллёзный доступ к III желудочку;
4. Костно-пластическая трепанация задней черепной ямки;
5. Удаление опухоли ствола;
6. Удаление петрокливаальной опухоли подвисочным доступом с рассечением намета мозжечка;
7. Модифицированное синингосубарахноидальное дренирование;
8. Атипичное и двойное шунтирование;
9. Иссечение патологической ткани мозгового рубца эпилептогенного очага;
10. Репозиция и/или реконструкция вдавленных переломов как у детей, так и у взрослых;
11. Герниальный дренаж;
12. УЗИ-навигация;
13. МСКТ-герниография;
14. Чаще стали формулировать показания для люмбоперитонеостомии.

В результате проведённой модернизации послеоперационную летальность удалось снизить с 4,8 до 3,6%. Активное участие преподавателей-нейрохирургов и грамотно организованная работа позволили избежать потерь во время

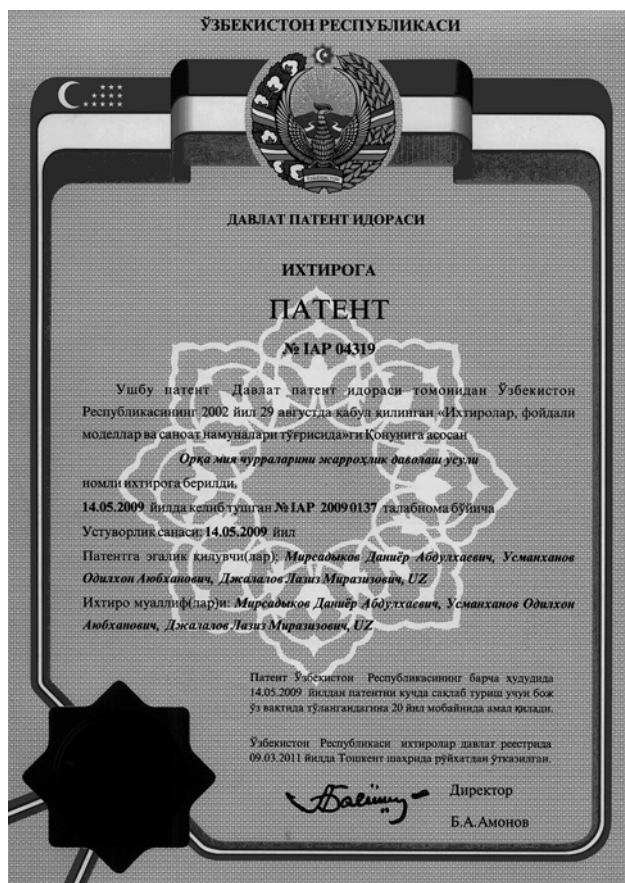


Рис. 8. Патент на изобретение (способ хирургического лечения спинномозговых грыж)

оказания экстренной помощи при массовом поступлении пострадавших после взрыва газового баллона автобуса.

Клинические наблюдения за больными, находившимися на стационарном лечении в базах курса нейрохирургии, явились основой для ряда научных публикаций в периодической печати.

Исследовательские разработки были реализованы в новшествах, охватывающих терминологию, синдромологию и хирургическую тактику:

1. При мультиспиральной компьютерно-томографической герниографии обнаружен и описан симптом «омнипаковой дорожки» [4];

2. Для обозначения травматических внутречерепных гематом редкой локализации

предложены новые термины: «раритетная гематома» и «раритетная настороженность» [5];

3. Для иссечения спинномозговых липом предложен новый доступ в виде «минаретного» разреза.

Решением главного редактора и редакционной коллегии журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста» сотрудники курса нейрохирургии ТашПМИ в 2010 году были признаны лучшими авторами по качеству присланных работ, соответствию критериям оформления журнала.

Начиная с 2006 года коллектив курса нейрохирургии оформил 1 изобретение (способ хирургического лечения спинномозговых грыж), опубликовал 16 журнальных статей по различным разделам нейрохирургии (в журналах «Вопросы нейрохирургии», «Детская хирургия», «Нейрохирургия и неврология детского возраста», «Российский нейрохирургический журнал» и «Нейрохирургия»). Кроме того, напечатан 41 тезис в сборниках материалов конференций, сделано 13 докладов на конференциях, съездах и обществах нейрохирургов. Преподаватели-нейрохирурги выступали перед врачами общего профиля с докладами на тему: 1) мальформация Арнольда — Киари; 2) травматические внутречерепные гематомы редкой локализации.

За всё время существования курса нейрохирургии ТашПМИ сотрудниками были изданы 2 монографии, 2 учебника, 16 методических рекомендаций для студентов, 2 методические разработки. Получено 2 патента на изобретения (рис. 8) и внесено 5 рационализаторских предложений.

Уместно вспомнить и подчеркнуть, что у истоков создания курса нейрохирургии, а затем и формирования его кадрового состава стояли такие авторитетные учёные, как Ш. Б. Тургунов, А. С. Мирсадыков, П. С. Жалилов, М. Х. Халходжаев, И. И. Ибрагимов, Ш. Б. Бахрамов, М. Х. Кариев, В. М. Маджидов, А. С. Сулайманов, Д. А. Асадов, А. В. Алимов и др. Преподаватели курса нейрохирургии с большой теплотой и чувством гордости вспоминают своих предшественников и наставников.

Как известно, деятельность преподавателей клинических кафедр медицинских вузов

сочетает в себе учебную, лечебную, научную и общественную работы. Такие нагрузки требуют от преподавателей много сил, времени, терпения и постоянного самосовершенствования [1, 2, 4]. Необходимо признать, что на текущий момент достижения курса нейрохирургии ТашПМИ более чем скромны, естественно, имеются и недостатки. Еще не сложились устойчивые клинические и научные традиции, позволяющие обеспечивать высокий уровень диагностики и лечения. Для улучшения учебной, лечебной и научной работы курса необходимо определить вектор перспективных направлений во всех аспектах деятельности преподавателей клинической кафедры и планомерно развиваться, достигая новых педагогических и научных свершений [1, 6]. Мы склонны полагать, что есть предпосылки для полного раскрытия профессионального и организационного потенциала молодого коллектива.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гайдаров Г.М., Алексеевская Т.И., Кузьмина В.В. Медико-организационные подходы к оценке труда сотрудников клиники нервных болезней

медицинского вуза в современных условиях // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.* — 2007. — Том XXXIX. — Вып. 4. — С. 96–99.

2. Гузевич Д.Ю. Научная школа как форма деятельности // *Вестник истории естествознания и техники.* — 2001. — № 1. — С. 64–93.

3. Лихтерман Б.Л. *Нейрохирургия: становление клинической дисциплины.* — М., 2007.

4. Мирсадыков Д.А., Усманханов О.А., Джалалов Л.М., Хикматов Д.К., Темиров Ф.Т. Возможности мультиспиральной компьютерно-томографической миелографии и герниографии в дифференциальной диагностике разновидностей *spina bifida* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* — 2008. — № 1–2. — С. 33–44.

5. Мирсадыков Д.А., Холбаев Р.И., Халикулов Э.Ш., Рахимов И.И., Раджабов М.М. Наш опыт лечения травматических внутримозговых гематом редкой локализации // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.* — 2011. — Том III. — Специальный выпуск. — С. 173–174.

6. Скобло М.С. *Неврохирургия и проблема кадров* // *Соц. здравоохранение.* — 1931. — № 3. — С. 51–55.

7. *Энциклопедия ума.* — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 606 с.

© Р. М. Галимова, И. В. Бузаев, А. Г. Тимершин, 2012

ВЛИЯНИЕ КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЛИКВОРА НА РАЗВИТИЕ ПОСТГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПЕРИ- И ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Р. М. Галимова, И. В. Бузаев, А. Г. Тимершин

Научный руководитель — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии, ортопедии и анестезиологии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» А. А. Гумеров

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Проведен анализ влияния коллоидно-осмотической составляющей геморрагического ликвора на развитие постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных новорожденных с пери- и интравентрикулярными кровоизлияниями тяжелой степени. Разработан способ прогнозирования интравентрикулярного давления и его динамики в системе желудочков головного мозга, позволяющий оценивать роль нарушения состава ликвора в патогенезе развития интравентрикулярной гипертензии и гидроцефалии. Оценена эффективность разработанного способа и роль снижения коллоидно-осмотической составляющей геморрагического ликвора на последующее развитие постгеморрагической гидроцефалии.

Ключевые слова: интравентрикулярное кровоизлияние, недоношенные новорожденные, постгеморрагическая гидроцефалия, интракраниальное давление.

Hemorrhage into ventricles of the brain is a serious complication of premature birth. 50–60% of these children develop posthemorrhagic hydrocephalus which may lead to secondary injury. Treatment of posthemorrhagic hydrocephalus is difficult because large amount of blood in the ventricular system combined with a very low birth weight and instability of the patient make ventriculoperitoneal shunt operation impossible. We suppose that the initial posthemorrhagic hydrocephalus correlates with an acute elevation of intracranial pressure during the first days after intraventricular hemorrhage because of liquor colloid osmotic pressure change. For this reason treatment strategies for intraventricular hemorrhage should be centered on intracranial pressure management. Treatment by continuous irrigation of ventricular system in newborns with large intraventricular hemorrhage reduces the number of infants who require a permanent ventriculoperitoneal shunt when compared to conventional therapy with recurrent irrigation of the ventricles.

Key words: intraventricular hemorrhage, premature, posthemorrhagic hydrocephalus, intracranial pressure.

Введение

Наиболее грозным осложнением пери- и интравентрикулярных кровоизлияний у недоношенных новорожденных является постгеморрагическая гидроцефалия, которая развивается в 50–60% случаев. Относительно патогенеза постгеморрагической гидроцефалии существует много предположений и гипотез [5–14], но однозначного ответа в доступной литературе последних лет нами не обнаружено. Авторы недостаточно уделяют внимание роли коллоидно-осмотической составляющей геморрагического ликвора в развитии патологических изменений в вентрикулярной системе, хотя законы осмоса являются базовыми для любого живого организма,

и исключить их влияние не представляется возможным. К тому же основные каналы абсорбции цереброспинальной жидкости, арахноидальные грануляции у новорожденных детей, согласно данным ряда исследователей (Фридман А.П. (1971), Макаров А.Ю. (1984), Цветанова Е.М. (1986), Anstrom J.A. (2002)), не выявляются, и всасывание ликвора происходит через венозные сосуды эпендимы головного мозга на основе разницы давления [1–4].

Материал и методы

В исследование включено 154 недоношенных новорожденных с пери- и интравентрикулярными кровоизлияниями, проходивших

Таблица 1

Степень пери- и интравентрикулярного кровоизлияния				
Основные показатели состава ликвора	1	2	3	4
Цвет	Бесцветный	Светло-розовый	Бурый	Бурый
Прозрачность	Прозрачный	Прозрачный/ Слабомутный	Мутный	Мутный
Клеточный состав	Норма	Эритроциты единичные	Эритроциты сплошь	Эритроциты сплошь
Реакция Панди	–	– +	++	+++
Белок, г/л	0,15±0,05	0,58±0,36	5,6±2,56	12,3±3,47
Сахар, ммоль/л	2,5±0,3	1,2±0,54	0,65±0,12	0,21±0,03

лечение на базе Республиканской детской клинической больницы с 2000 по 2006 год. Разделение больных по полу было следующим: мальчиков 84 (55%), девочек 70 (45%). Гестационный возраст детей колебался от 24 до 36 недель, средний гестационный возраст составил $30,2 \pm 2,4$ недели. На момент поступления в стационар средняя масса тела детей составляла $1545,3 \pm 355,5$ г (от 500 до 2600 г). Кровоизлияния выявлены у данной группы детей в большинстве случаев на первой неделе постнатального периода, в среднем диагностировалось на $5,2 \pm 2,4$ сутки. Классификация кровоизлияний производилась по L. A. Parile: первой степени – 51, второй – 26, третьей – 57, четвертой – 20 детей.

Анализ ликвора был произведен всем новорожденным, данные представлены в табл. 1. Определение составляющих цереброспинальной жидкости выполнено рутинными лабораторными методами.

Из табл. 1 следует, что значительные изменения состава цереброспинальной жидкости выявлялись при интравентрикулярном кровоизлиянии третьей и четвертой степени тяжести с резким увеличением в составе ликвора белкового компонента и элементов крови. И только при третьей и четвертой

степени интравентрикулярных кровоизлияний наблюдалась картина прогрессирующей вентрикуломегалии с ростом интравентрикулярного давления с первых дней после геморрагических изменений в ЦНС. Таким образом, состав ликвора вследствие увеличения своего осмотического давления за счет коллоидно-осмотической составляющей значительно влиял на общее давление в ликвородинамической системе в целом, тем самым являлся одним из факторов развития внутрижелудочковой гипертензии. Это объясняется тем, что повышение осмотического давления ликвора приводит к смещению равновесия в пользу образования жидкости. В связи с тем, что выведение патологических белков из ликвора естественными механизмами затруднительно, градиент осмотического давления на приток сохранялся. Для восстановления равновесия образование ликвора продолжается до тех пор, пока гидростатическое давление не уравнивает систему. Для снижения внутрижелудочковой гипертензии необходимо корректировать осмотическое давление в системе, в том числе и коллоидно-осмотическое. Без медицинского воздействия на состав ликвора с уменьшением коллоидно-осмотической составляющей патологические

изменения приводят к тяжелой прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии.

По данным Цветановой Е. М. (1986) градиент гидростатического давления у новорожденных между ликвором и венозной системой составляет 0,196–0,883 кПа, что составляет в среднем 6,6 мм рт. ст., а градиент гидростатического давления между артериолой и ликвором составляет около 20 мм рт. ст., таким образом, векторная сумма градиентов гидростатического давления в норме составляет 14–16 мм рт. ст., что приводит к продукции цереброспинальной жидкости [3]. Между кровью и ликворной системой существует разница осмотических давлений, которая направлена на всасывание. В условиях равновесия векторная сумма всех градиентов (гидростатических и осмотических) равна нулю.

На основании вышеизложенного был разработан способ («Способ прогнозирования интравентрикулярного давления и его динамики в системе желудочков головного мозга», патент на изобретение № 2310374 от 20.11.07), позволяющий оценивать роль нарушения состава ликвора в патогенезе развития интравентрикулярной гипертензии и гидроцефалии, с помощью которого возможно прогнозировать степень повышения внутричерепного давления. Результат достигался расчетом осмотических давлений ликвора и крови. Градиент осмотического давления сопоставлялся с градиентом гидростатического давления на приток и отток из системы. Векторная сумма этих градиентов давления являлась результирующей, именно она определяла патологическую составляющую внутрижелудочкового давления.

Осмотическое давление крови и ликвора определяли расчетным образом. Проводили анализ ликвора, определяли любыми известными лабораторными методами фракции белков и ионный состав. Осмотическое давление каждого из элементов ликвора в миллиметрах рт. ст. ($ОДЛ_1$, $ОДЛ_2$, $ОДЛ_3$,..., $ОДЛ_n$) определяли по закону Вант-Гоффа:

$$ОДЛ_n = C_n \times R \times T / 0,133,$$

где C_n — концентрация в моль/л n-ого элемента, R — универсальная газовая постоянная

8,31 Дж/моль, T — температура в К. 0,133 — коэффициент перевода кПа, мм рт. ст.

Осмотическое давление ($ОДК_1$, $ОДК_2$, $ОДК_3$,..., $ОДК_n$) каждого из элементов плазмы крови рассчитывали аналогично.

Составляли таблицу для элементов крови и ликвора отдельно, где определяли сумму всех осмотических давлений.

$$ОДЛ = \sum_1^n ОДЛ_n, \quad ОДК = \sum_1^n ОДК_n$$

где $ОДЛ$ — общее осмотическое давление ликвора (мм рт. ст.), $ОДК$ — общее осмотическое давление крови (мм рт. ст.).

Векторная сумма (градиент) осмотического давления (ГОД):

$$ГОД = ОДК - ДЛ,$$

так как векторы разнонаправлены.

Градиент осмотического давления в норме положителен и направлен на отток жидкости из ликвора.

Гидростатическое давление на приток из артериол в ликвор ($ДП$ мм рт. ст.)

$$ДП = ДА - ДЛ,$$

где $ДА$ — давление в артериоле (30 мм рт. ст.), $ДЛ$ — гидростатическое давление ликвора (в норме около 10 мм рт. ст.)

Гидростатическое давление на отток из ликвора в вены ДО (мм рт. ст.) вычисляли по формуле:

$$ДО = ДЛ - ЦВД,$$

где $ЦВД$ — центральное венозное давление (мм рт. ст.).

Векторная сумма гидростатического давления (ГДО):

$$\begin{aligned} ГДО &= (ДА - ДЛ) - (ДЛ - ЦВД) = \\ &= ДА + ЦВД - 2ДЛ \text{ (мм рт. ст.)}, \end{aligned}$$

так как векторы разнонаправлены.

Векторная сумма гидростатического давления в норме положительна и направлена на приток жидкости в ликвор. При повышении $ДЛ$ ГДО уменьшается (изменяется в пользу оттока).

Таблица 2

СОСТАВ КРОВИ					
Вещество	С(моль/л)	М	ОД, кПа	ОДК, мм рт. ст.	
Na	142	—	365,5112	2748,2045	
Cl	103	—	265,12432	1993,4159	
HCO ₃	26	—	66,924585	503,19237	
K	4,5	—	11,583101	87,090987	
Ca	2,8	—	7,207263	54,189947	
Mg	1	—	2,5740225	19,353553	
PO ₄	1	—	2,5740225	19,353553	
SO ₄	0,5	—	1,2870113	9,6767763	
Орг. кислоты	5	—	12,870113	96,767763	
Глюкоза	4	—	10,29609	77,414211	
Белок	1,5	—	3,8610338	29,030329	
Мочевина	5	—	12,870113	96,767763	
Вещество	С(мг/л)	М(г/моль)	ОД, кПа	ОДК, мм рт. ст.	С(моль/л)
Преальб	238	61 000	0,0100429	0,0755106	0,0039016
Альбум	36 600	69 000	1,3653511	10,265797	0,5304348
Трансферрин	2040	81 000	0,0648272	0,4874228	0,0251852
Церуллоплазмин	366	152 000	0,006198	0,0466013	0,0024079
IgG	9870	150 000	0,1693707	1,2734638	0,0658
IgA	1750	150 000	0,0300303	0,2257914	0,0116667
IgM	2200	798 000	0,0070963	0,0533557	0,0027569
Фибриноген	2964	340 000	0,0224394	0,1687174	0,0087176
Другие	1	1	2,5740225	19,353553	1
Всего	56 323,3	1 801 001	766,93225	5766,4079	1,6508707
СОСТАВ ЛИКВОРА					
Вещество	С(моль/л)	М	ОД, кПа	ОДЛ, мм рт. ст.	
Na	143	—	368,08522	2767,558	
Cl	120	—	308,8827	2322,4263	
HCO ₃	24	—	61,77654	464,48526	
K	2,5	—	6,4350563	48,383882	
Ca	1	—	2,5740225	19,353553	
Mg	1,7	—	4,3758383	32,901039	
PO ₄	—	—	0	0	

Окончание таблицы 2

Вещество	С(моль/л)	М	ОД, кПа	ОДЛ, мм рт. ст.	
SO ₄	—	—	0	0	
Орг. кислоты	—	—	0	0	
Глюкоза	3	—	7,7220675	58,060658	
Лактат	2	—	5,148045	38,707105	
Вещество	С(мг/л)	М(г/моль)	ОД, кПа	ОДК, мм рт. ст.	С(моль/л)
Преальб	17,3	61 000	0,00073	0,0054888	
Альбум	155	69 000	0,0057822	0,0434754	
Трансферрин	14,4	81 000	0,0004576	0,0034406	
Церуллоплазмин	1	152 000	1,693E-05	0,0001273	
IgG	12,3	150 000	0,0002111	0,001587	
IgA	1,3	150 000	2,231E-05	0,0001677	
IgM	2	798 000	6,451E-06	4,851E-05	
Фибриноген	0,6	340 000	4,542E-06	3,415E-05	
Патологические	30 000	60 000	1,2870113	9,6767763	
Белковые компоненты	0	100 000	0	0	
Всего	30 501,1	1 961 000	766,29373	5761,607	
ИЗМЕРЕНИЯ И КОНСТАНТЫ					
ЦВД =	5	центральное венозное давление, мм рт. ст.			
ДА =	30	давление в артериоле, мм рт. ст.			
ДЛ =	10	давление ликвора, мм рт. ст.			
РАСЧЕТЫ					
ГОД = ОДК – ОДЛ =	4,8008699	векторная сумма онкотических давлений крови и ликвора, мм рт. ст.			
ДП = ДА – ДЛ =	20	градиент гидростатического давления артериола / ликвор, мм рт. ст.			
ДО = ДЛ – ЦВД =	5	градиент гидростатического давления ликвор / вена, мм рт. ст.			
ГДО = ДП – ДО =	15	векторная сумма гидростатических давлений крови и ликвора, мм рт. ст.			
РД = ГДО – ГОД =	10,19913	резльтирующее давление ("+" в ликвор, "-" в кровь), мм рт. ст.			
ПД = ДА + ЦВД – ДЛ – – ОДК + ОДЛ =	20,19913	прогнозируемое давление ликвора в желудочках			
ПРОГНОЗ ПД =	20,20	прогнозируемое давление ликвора при установлении равновесия, мм. рт. ст.			

Таблица 3

СОСТАВ КРОВИ					
Вещество	С(моль/л)	М	ОД, кПа	ОДК, мм рт. ст.	
Na	142	—	365,5112	2748,2045	
Cl	103	—	265,12432	1993,4159	
HCO ₃	26	—	66,924585	503,19237	
K	4,5	—	11,583101	87,090987	
Ca	2,8	—	7,207263	54,189947	
Mg	1	—	2,5740225	19,353553	
PO ₄	1	—	2,5740225	19,353553	
SO ₄	0,5	—	1,2870113	9,6767763	
Орг. кислоты	5	—	12,870113	96,767763	
Глюкоза	4	—	10,29609	77,414211	
Белок — 1.5 моль/л	1,5	—	3,8610338	29,030329	
Мочевина	5	—	12,870113	96,767763	
Вещество	С(мг/л)	М(г/моль)	ОД, кПа	ОДК, мм рт. ст.	С(моль/л)
Преальб	238	61 000	0,0100429	0,0755106	0,0039016
Альбум	36 600	69 000	1,3653511	10,265797	0,5304348
Трансферрин	2040	81 000	0,0648272	0,4874228	0,0251852
Церуллоплазмин	366	152 000	0,006198	0,0466013	0,0024079
IgG	9870	150 000	0,1693707	1,2734638	0,0658
IgA	1750	150 000	0,0300303	0,2257914	0,0116667
IgM	2200	798 000	0,0070963	0,0533557	0,0027569
Фибриноген	2964	340 000	0,0224394	0,1687174	0,0087176
Другие	1	1	2,5740225	19,353553	1
Всего	56 029	1 801 001	766,93225	5766,4079	1,6508707
СОСТАВ ЛИКВОРА					
Вещество	С(моль/л)	М	ОД, кПа	ОДЛ, мм рт. ст.	
Na	143	—	368,08522	2767,558	
Cl	120	—	308,8827	2322,4263	
HCO ₃	24	—	61,77654	464,48526	
K	2,5	—	6,4350563	48,383882	
Ca	1	—	2,5740225	19,353553	
Mg	1,7	—	4,3758383	32,901039	
PO ₄	—	—	0	0	

Окончание таблицы 3

Вещество	С(моль/л)	М	ОД, кПа	ОДЛ, мм рт. ст.
SO ₄	—	—	0	0
Орг кислоты	—	—	0	0
Глюкоза	3	—	7,7220675	58,060658
Лактат	2	—	5,148045	38,707105
Вещество	С(мг/л)	М(г/моль)	ОД, кПа	ОДЛ, мм рт. ст.
Преальб	17,3	61 000	0,00073	0,0054888
Альбум	155	69 000	0,0057822	0,0434754
Трансферрин	14,4	81 000	0,0004576	0,0034406
Церуллоплазмин	1	152 000	1,693E-05	0,0001273
IgG	12,3	150 000	0,0002111	0,001587
IgA	1,3	150 000	2,231E-05	0,0001677
IgM	2	798 000	6,451E-06	4,851E-05
Фибриноген	0,6	340 000	4,542E-06	3,415E-05
Патологические	0	60 000	0	0
Белковые компоненты	0	100 000	0	0
Всего	498,6	1 961 000	765,00672	5751,9302
ИЗМЕРЕНИЯ И КОНСТАНТЫ				
ЦВД =	5	центральное венозное давление, мм рт. ст.		
ДА =	30	давление в артериоле, мм рт. ст.		
ДЛ =	10	давление ликвора, мм рт. ст.		
РАСЧЕТЫ				
ГОД = ОДК – ОДЛ =	14,477646	векторная сумма онкотических давлений крови и ликвора, мм рт. ст.		
ДП = ДА – ДЛ =	20	градиент гидростатического давления артериола / ликвор, мм рт. ст.		
ДО = ДЛ – ЦВД =	5	градиент гидростатического давления ликвор / вена, мм рт. ст.		
ГДО = ДП – ДО =	15	векторная сумма гидростатических давлений крови и ликвора, мм рт. ст.		
РД = ГДО – ГОД =	0,5223537	результатирующее давление ("+" в ликвор, "-" в кровь), мм рт. ст.		
ПД = ДА + ЦВД – ДЛ – – ОДК + ОДЛ =	10,522354	прогнозируемое давление ликвора в желудочках		
ПРОГНОЗ ПД =	10,52	прогнозируемое давление ликвора при установлении равновесия, мм. рт. ст.		

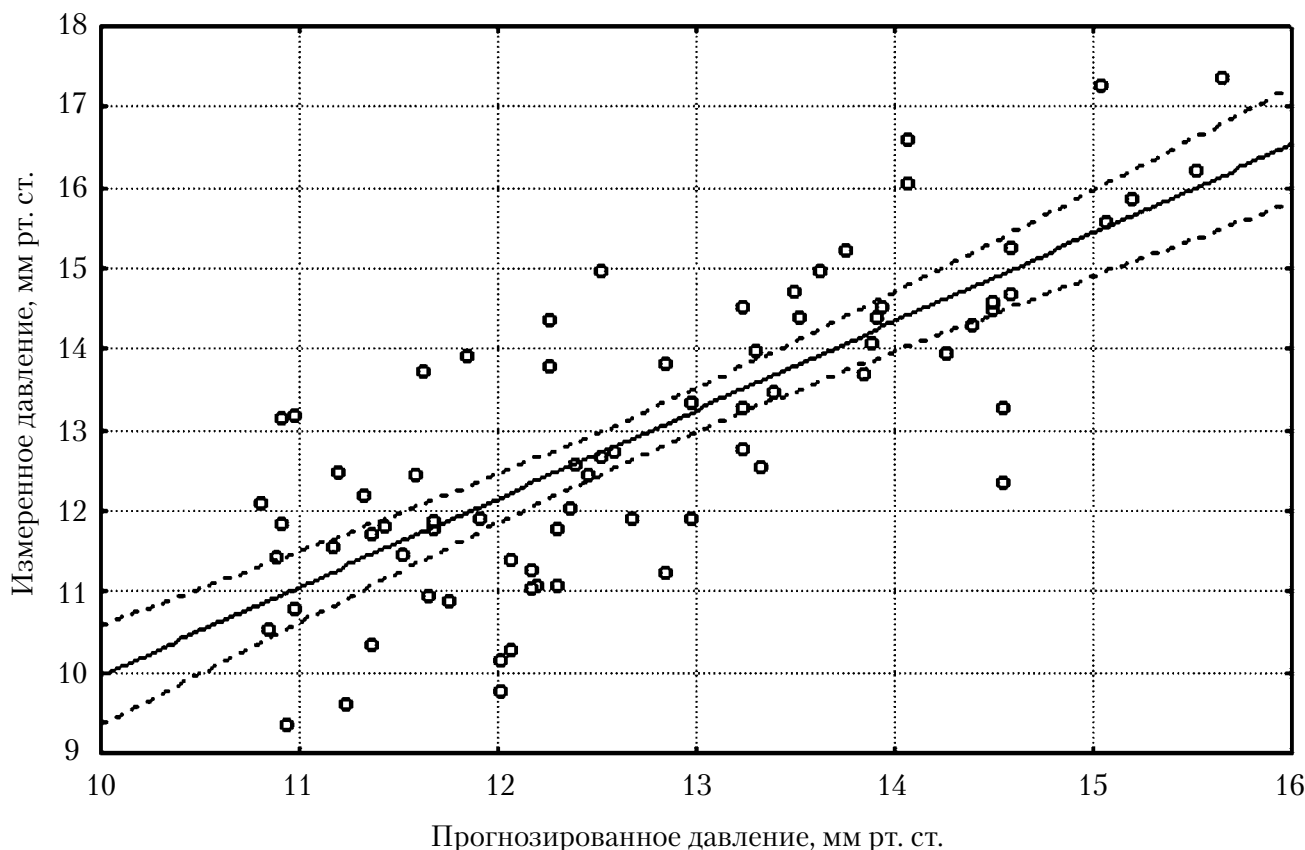


Рис. 1. Диаграмма рассеяния. Полученное давление = $-0,9803 + 1,0942 \times$ прогнозируемое давление. Коэффициент корреляции $r = 0,77838$

Результирующее давление (РД, мм рт. ст.)

$$\text{РД} = \text{ГДО} - \text{ГОД} \text{ (мм рт. ст.)}$$

В состоянии равновесия $\text{РД} = 0$. Если $\text{РД} > 0$, система находится в неравновесном состоянии, в ней будет преобладать приток до тех пор, пока за счет ДЛ не компенсируется разность давлений. Таким образом, прогнозируемое давление ликвора в желудочках (ПД) после установления равновесия

$$\text{ПД} = \text{ДЛ} + \text{РД}$$

Таким образом,

$$\text{ПД} = \text{ДЛ} + \text{ДА} + \text{ЦВД} - 2 * \text{ДЛ} - \text{ГОД};$$

$$\text{ПД} = \text{ДА} + \text{ЦВД} - \text{ДЛ} - \text{ОДК} + \text{ОДЛ},$$

где ДА — давление в артериоле (30 мм рт. ст.), ЦВД — центральное венозное давление

(мм рт. ст.), ДЛ — гидростатическое давление ликвора, ОДЛ — общее осмотическое давление ликвора (мм рт. ст.), ОДК — общее осмотическое давление крови (мм рт. ст.).

Согласно лабораторным показателям цереброспинальной жидкости и крови в норме у новорожденного было определено прогнозируемое давление в вентрикулярной системе. При отсутствии патологических белковых примесей в составе ликвора прогнозируемое давление цереброспинальной жидкости составляло в норме 10,52 мм рт. ст., у здорового новорожденного система находилась в равновесном состоянии. Расчеты представлены в табл. 2.

Из табл. 3 следует, что увеличение фракции инородного для спинномозговой жидкости белкового компонента до 30 г/л в цереброспинальной жидкости у больного с четвертой

степенью тяжести кровоизлияния приводит к повышению градиента давления на приток жидкости в вентрикулярную систему, который будет происходить до тех пор, пока не будет достигнуто давление в системе, равное 20,2 мм рт. ст.

57 новорожденным исследуемой группы было произведено измерение интравентрикулярного давления в день регистрации внутрижелудочкового кровоизлияния тяжелой степени манометрическим способом, затем было определено прогнозируемое давление расчетным способом по вышеописанному способу. На диаграмме рассеяния представлено соотношение измеренного интравентрикулярного давления и определенного расчетным способом прогнозированного давления, см. рис. 1.

Выводы

На основании данной математической модели определения и прогнозирования интравентрикулярного давления следует, что в развитии постгеморрагической гидроцефалии большую роль играет повышение коллоидно-осмотической составляющей цереброспинальной жидкости в первые дни после кровоизлияния, которое необходимо учитывать относительно показаний и способа лечения кровоизлияний в вентрикулярную систему головного мозга новорожденных детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология. — Л.: Медицина, 1984. — 215 с.
2. Фридман А.П. Основы ликворологии. — Л.: Медицина, 1971. — 645 с.
3. Цветанова Е. М. Ликворология. — Киев: Здоровье, 1986. — 370 с.
4. Anstrom, J.A. *Anatomical Analysis of the Developing Cerebral Vasculature in Premature Neonates: Absence of Precapillary Arteriole-to-Venous Shunts* // *Pediatric Research*. — 2002. — № 52. — P. 554–560.
5. Blennow, M. *Cytokine response in the cerebrospinal fluid after birth asphyxia* // *Pediatric Research*. — 1998. — № 43. — P. 746–751.
6. Christie, S. *Transforming Growth Factor Beta-1: A possible signal molecule for posthemorrhagic hydrocephalus* // *Pediatric Research*. — 1999. — № 46. — P. 576–580.
7. Hill, A. *A potential mechanism of pathogenesis for early posthemorrhagic hydrocephalus in the premature newborn* // *Pediatrics*. — 1984. — Vol. 73. — P. 19–21.
8. Pang, D. *Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model, part 2: in vivo safety study of intraventricular urokinase* // *Neurosurgery*. — 1986. — Vol. 19. — P. 547–552.
9. Pople, I.K. *The role of endoscopic choroid plexus coagulation in the management of hydrocephalus* // *Neurosurgery*. — 1995. — Vol. 36. — P. 698–701.
10. Savman, K. *Non-protein-bound iron is elevated in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilatation* // *Pediatric Research*. — 2001. — Vol. 49. — P. 208–212.
11. Stoffel-Wagner, B. *Procollagen I C-propeptide in the cerebrospinal fluid of neonates with posthemorrhagic hydrocephalus* // *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. — 2002. — Vol. 87. — P. 34–36.
12. Volpe, J.J. *Neurology of the Newborn*. — Philadelphia, Penn: WB Saunders Co. — 2001. — 925 p.
13. Whitelaw, A. *Endogenous tissue plasminogen activator in neonatal cerebrospinal fluid* // *European Journal Pediatrics*. — 1996. — Vol. 155. — P. 117–119.



© Коллектив авторов, 2012

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАДИОЧАСТОТНЫХ ТОКОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ И МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ (МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

И. Н. Красногорский, В. В. Умнов, А. В. Звозиль, В. А. Новиков

ФГБУ Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г. И. Турнера,
Санкт-Петербург, Россия

Целью морфологического исследования являлась оценка влияния радиочастотной термодеструкции на периферические нервы и мышечную ткань при различных режимах воздействия. В результате было установлено, что радиочастотные токи вызывают локализованные деструктивные изменения — от частичных, слабо выраженных дистрофических до тяжелых некротических. Выраженность этих изменений зависит как от температуры РЧТД (в данной работе — от 60 до 80 °С), так и от продолжительности ее экспозиции (в эксперименте — от 60 до 120 с). Результаты проведенных исследований можно расценить как предварительные. Представляется необходимым дальнейшее тщательное изучение радиочастотного воздействия на ткани с целью разработки адекватных методических подходов и приемов денервации спастичных мышц у больных ДЦП.

Ключевые слова: морфология, спастичность, радиочастотная термодеструкция.

The aim of the morphological study was to evaluate the effect of radiofrequency thermal destruction on peripheral nerves and muscle tissue under different conditions of exposure. It was found that RF currents are the cause of localized destructive changes — from partial, poorly defined to severe degenerative necrotic ones. The intensity of these changes depends on the temperature of RF thermal destruction (in this study from 60 to 80 °C) and the duration of exposure (in the experiment — from 60 to 120 sec.). The results of the research can be regarded as preliminary. It seems necessary further careful study of radiofrequency effects on the tissue in order to develop appropriate methodological approaches and techniques for denervation of spastic muscles in patients with cerebral palsy.

Key words: morphology, spasticity, radiofrequency thermal destruction.

При лечении детей, страдающих церебральным параличом, часто возникает необходимость в устранении мышечного гипертонуса на уровне отдельных сегментов конечностей. Основными современными направлениями лечения фокальной спастичности являются: фармакотерапия, хирургическое лечение, локальные инъекции ботулинического токсина типа А.

В клинической практике для лечения спастичности наиболее часто используются пероральные антиспастические лекарственные средства. Однако они могут вызывать нежелательные побочные эффекты в виде сонливости, падения артериального давления, диспептических расстройств, избыточного снижения тонуса всех скелетных мышц с затруднением осуществления движений [5, 3].

Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина типа А основан на временной блокаде передачи ацетилхолина в нейромышечном синапсе, проявляется спустя несколько

дней и может в среднем сохраняться в течение 2–6 месяцев [8, 4, 1, 2]. Основными недостатками метода являются: невозможность применения у детей в возрасте до 2-х лет, снижение эффективности при повторных введениях вплоть до его отсутствия к 3–4 разу, значительная дороговизна препарата, максимальная эффективность в основном при эквинусной деформации стоп, ограничение мышц-мишеней максимальной возрастной дозой препарата, аллергические реакции.

Среди хирургических методов лечения фокальной спастичности используются селективные невротомии. Несмотря на эффективность этих операций, они не лишены ряда недостатков — инвазивности, риска развития невромы, возможности возобновления симптоматики, повторное вмешательство может быть затруднено или невозможно.

Учитывая недостатки перечисленных методов в отделении церебральных параличей

«НИДОИ имени Г.И. Турнера» разработан и применяется способ снижения спастичности у детей с детским церебральным параличом с помощью применения метода радиочастотной термодеструкции (РЧТД) периферических нервов и двигательных точек мышц. Этот метод основан на эффекте выделения тепловой энергии при прохождении через биологические ткани радиочастотных токов.

Данная методика активно используется для купирования различных болевых синдромов при заболеваниях позвоночника (боль в фасеточных сочленениях, дискогенная боль без наличия грыжи диска и компрессии спинномозгового корешка), для удаления новообразований, тригеминальной невралгии, при этом клинический эффект может сохраняться больше года [7, 9, 12]. Появились единичные сообщения об использовании токов радиочастотного диапазона на периферических нервах при спастичности [6, 10, 11]. В доступной литературе мы не обнаружили работ, посвященных радиочастотной денервации двигательных точек мышц, отметили, что практически не освещены вопросы, касающиеся морфологических изменений, возникающих в зоне воздействия активного электрода радиочастотного генератора при различных температурных и временных режимах. В связи с этим возникла необходимость изучения морфологических изменений воздействия токов радиочастотного диапазона на периферические нервы и мышечную ткань.

Цель исследования: оценить степень морфологических изменений периферических нервов и мышц при воздействии деструктивного радиочастотного излучения при различных временных и температурных параметрах.

Материал и методы исследования

Для оценки воздействия радиочастотного излучения использовались лабораторные животные — кролики. Мишенью воздействия являлись мышечная ткань задних конечностей и седалищный нерв кролика. Применяли генератор радиочастотный RFG—1A, производитель — Cosman Medical, Inc (USA), радиочастотный зонд (РЧ) — специальная игла

(с изоляционным покрытием), внутри которой располагался электрод длиной 10 см с активной частью 10 мм (неизолированный участок).

Немедленно после эпизода радиочастотной термодеструкции (РЧТД), которую проводили при температуре 60, 70, 80° и экспозиции 60, 90 и 120 с фрагменты тканей (участки скелетной мышцы размерами 1,0×1,0×0,5 см или 1,5×1,5×0,5 см (рис. 1) и/или отрезок седалищного нерва длиной около 0,5–0,7 см с небольшим участком подлежащей мышцы (рис. 2)), для первичной фиксации помещали на 1,5–2 суток в 10%-ный раствор нейтрального формалина. После первичной фиксации и дополнительной подрезки материала фрагменты тканей подвергали проводке в изопропанол в гистопротекторе карусельного типа Microm STP 120 (Carl Zeiss, Thermo Scientific, Germany) с последующей заливкой в парафин в станции по заливке парафиновых блоков Microm EC350 (Carl Zeiss, Thermo Scientific, Germany). Из парафиновых блоков на санном микротоме Microm HM 430 (Carl Zeiss, Thermo Scientific, Germany) приготавливали гистологические срезы толщиной 3,5 мкм, которые затем подвергали депарафинированию и окрашивали гематоксилином и эозином (ГЭ). Микроскопическое исследование гистологических препаратов и их фотографирование проводили при помощи светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Germany); морфометрические измерения в исследуемых тканях осуществляли при помощи светового микроскопа Leitz (Wetzlar, Germany) с использованием объект-микрометра проходящего света ОМП (ЛОМО, Ленинград) с ценой деления шкалы 0,01 мм и окулярных морфометрических сеток (сетки Г.Г. Автандилова и сетки, разделенной на 256 малых квадратов).

Результаты морфологического исследования

Макроскопическое исследование

Непосредственно после окончания эпизода РЧТД фрагменты скелетных мышц и седалищного нерва выглядели обычно, без заметных макроскопических изменений. Место введения радиочастотного зонда в скелетную

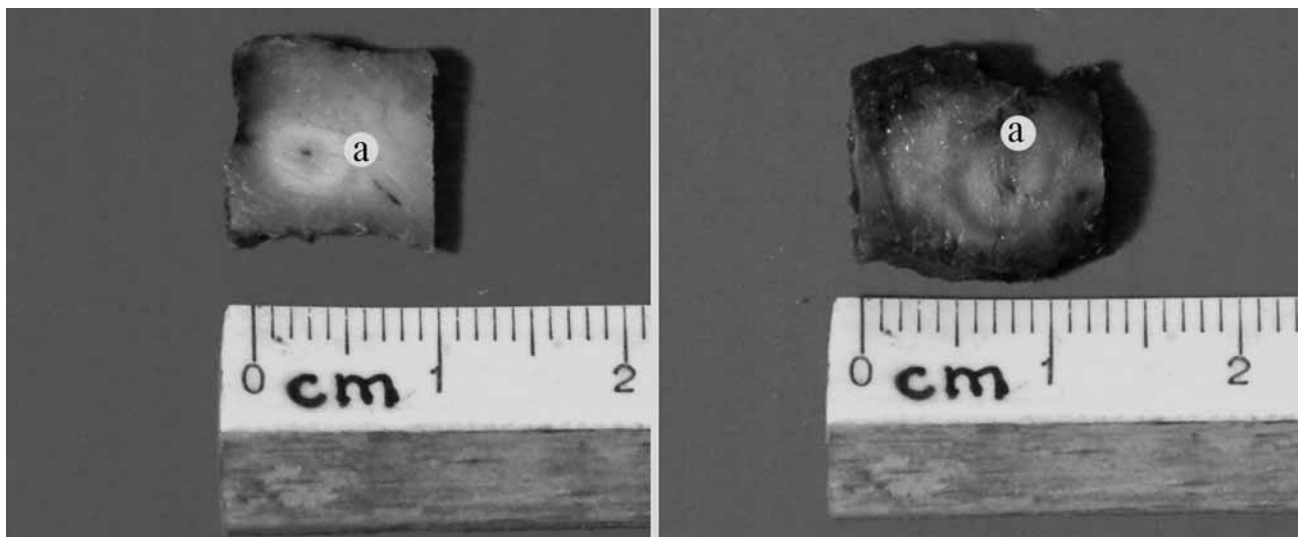


Рис. 1. Фрагменты мышечной ткани бедра кролика с формированием неравномерно-сероватого участка (а) с не очень четкими границами вокруг точечного канала, образовавшегося в месте введения в мышцу радиочастотного зонда

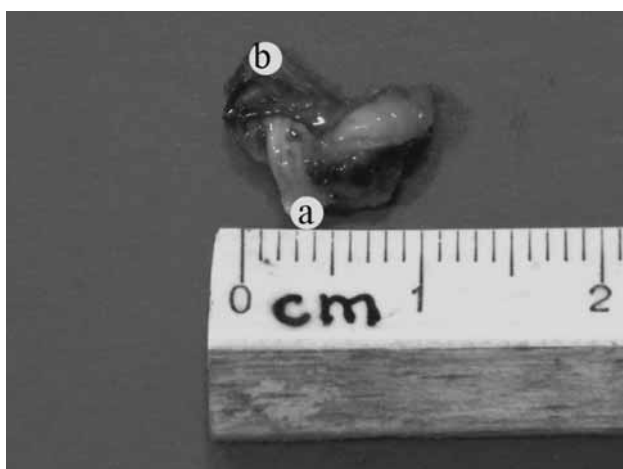


Рис. 2. Отрезок седалищного нерва кролика (а), удаленный вместе с небольшим фрагментом подлежащей мышечной ткани (b)

мышцу практически не определялось визуально; лишь после первичной фиксации материала в течение 1–2 суток в 10%-ном растворе нейтрального формалина и на «свежем» срезе (после дополнительной подрезки материала) оно становилось хорошо различимым в виде темно-красной (чаще) или темно-серой (реже) точки, вокруг которой формировалась зона неправильно-округлой формы неравномерного белесовато-сероватого или серовато-

красноватого цвета с не очень четкими границами (рис. 1). Мышечная ткань этой зоны являлась слабо уплотненной; диаметр очага колебался в пределах от 3 до 7 мм — в прямо пропорциональной зависимости от продолжительности эпизода РЧТД и повышения ее температуры.

Макроскопические изменения седалищного нерва в месте прилегания к нему РЧ-зонда чаще всего были выражены очень слабо (рис. 2) и убедительно определялись лишь после выраженного радиочастотного воздействия (температура 80°, продолжительность 90–120 с) — в виде сероватой узкой (шириной не более 0,05 мм) полоски поперек нервного ствола.

Гистологические изменения в скелетной мышечной ткани, вызванные радиочастотной термодеструкцией

В месте введения РЧ-зонда в скелетной мышце бедра лабораторного животного образовывался раневой канал в виде относительно узкой полости (шириной 220–350 мкм), как правило, содержащей умеренное количество эритроцитов с примесью белковой

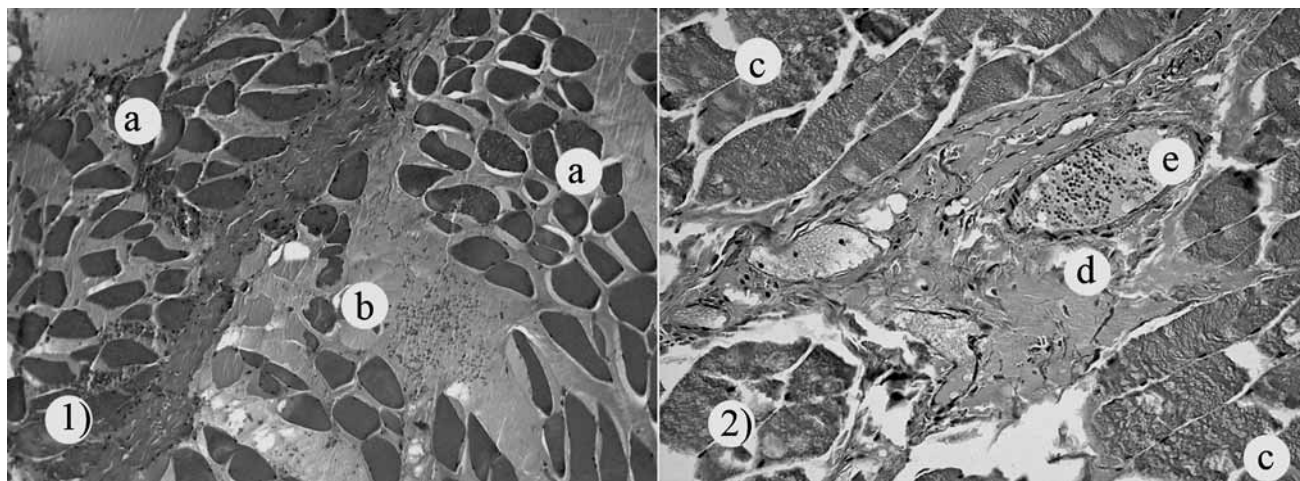


Рис. 3. Изменения, развившиеся непосредственно после эпизода РЧТД вокруг места введения зонда: деструктивные изменения миоцитов и интерстициальный отек: 1) а) Умеренно выраженные дистрофические изменения миоцитов, б) очаговый интерстициальный отек со значительным содержанием белка в транссудате; РЧТД 90 с при 70°. Окр.: ГЭ; Объектив (об.) $\times 10$. 2) с) Значительно выраженные деструктивные изменения мышечных клеток, d) очаговый интерстициальный отек со значительным содержанием белка в транссудате вокруг e) тонкостенного паретически расширенного полнокровного кровеносного сосуда. РЧТД 90 с при 80°. Окр.: ГЭ; об. $\times 20$

жидкости. Вокруг раневого канала в мышечной ткани наблюдали довольно однотипные изменения, степень выраженности которых находилась в прямой зависимости от температуры и продолжительности РЧТД. Наблюдалось неравномерное набухание миоцитов. В их цитоплазме появлялись признаки коагуляционных изменений, которые либо имели вид резко подчеркнутой поперечной исчерченности цитоплазмы, либо ее обильной мелкодисперсной глыбчатости. Также в цитоплазме миоцитов можно было наблюдать неравномерно выраженную мелкую вакуолизацию, чаще достаточно хорошо различимую в поперечных срезах мышечной ткани.

Кроме того, в зоне деструктивных изменений мышечной ткани наблюдали острые, неравномерно выраженные расстройства гемодинамики: неравномерное полнокровие паретически расширенных кровеносных сосудов и интерстициальный отек, местами — с большим содержанием белка в транссудате (рис. 3).

После эпизода РЧТД с высокой температурой (70–80°) и значительной продолжительностью (90–120 с) деструктивные изменения

миоцитов по своей выраженности во многих местах приближались к некробиотическим и некротическим (рис. 4).

Пытаясь достичь более четкого, более простого наблюдения распространенности деструктивных изменений мышечной ткани, развивающихся после эпизодов РЧТД разной продолжительности и при разной температуре, и определения их площади, при исследовании гистологических препаратов использовали поляризационную микроскопию.

При этом методе исследования двойное лучепреломление в интактной мышечной ткани было неравномерным, но наблюдалось закономерно и отчетливо во всех полях зрения. После всех эпизодов РЧТД деструктивные изменения миоцитов практически полностью лишали клетки способности к двойному лучепреломлению, что приводило к появлению темных, довольно четко очерченных зон с едва различимыми контурами («тенями») мышечных клеток (рис. 5).

Площадь распространения деструктивных изменений в мышечной ткани, развивающихся после РЧТД разной продолжительности

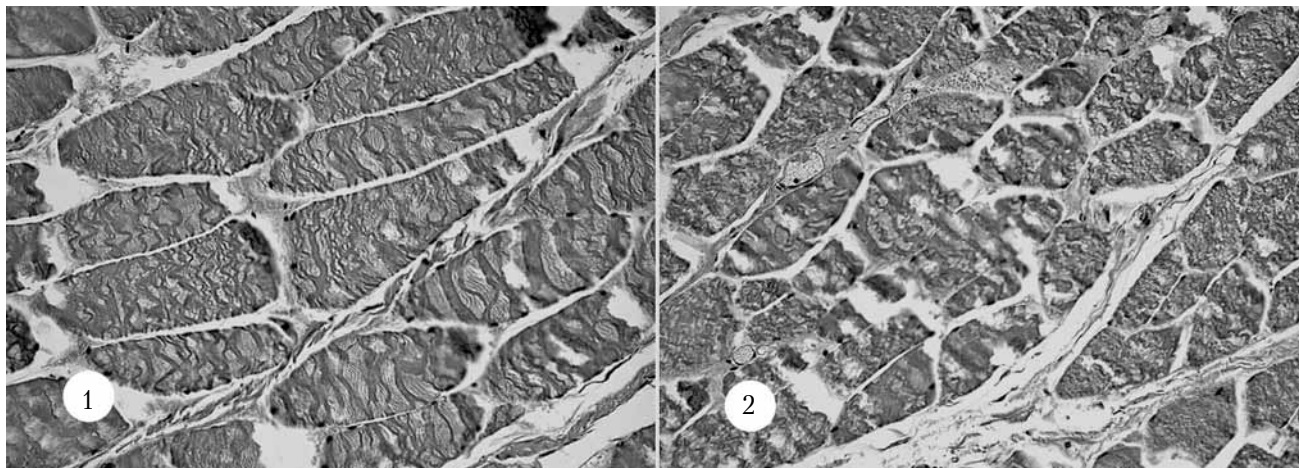


Рис. 4. Деструктивные изменения скелетных мышц бедра кролика, развившиеся непосредственно после эпизода РЧТД вокруг места введения РЧ-зонда: 1) тангенциальный (РЧТД продолжительностью 90 с при температуре 80°) и 2) поперечный срезы (РЧТД продолжительностью 120 с при температуре 80°). Об. ×20. Окр.: ГЭ

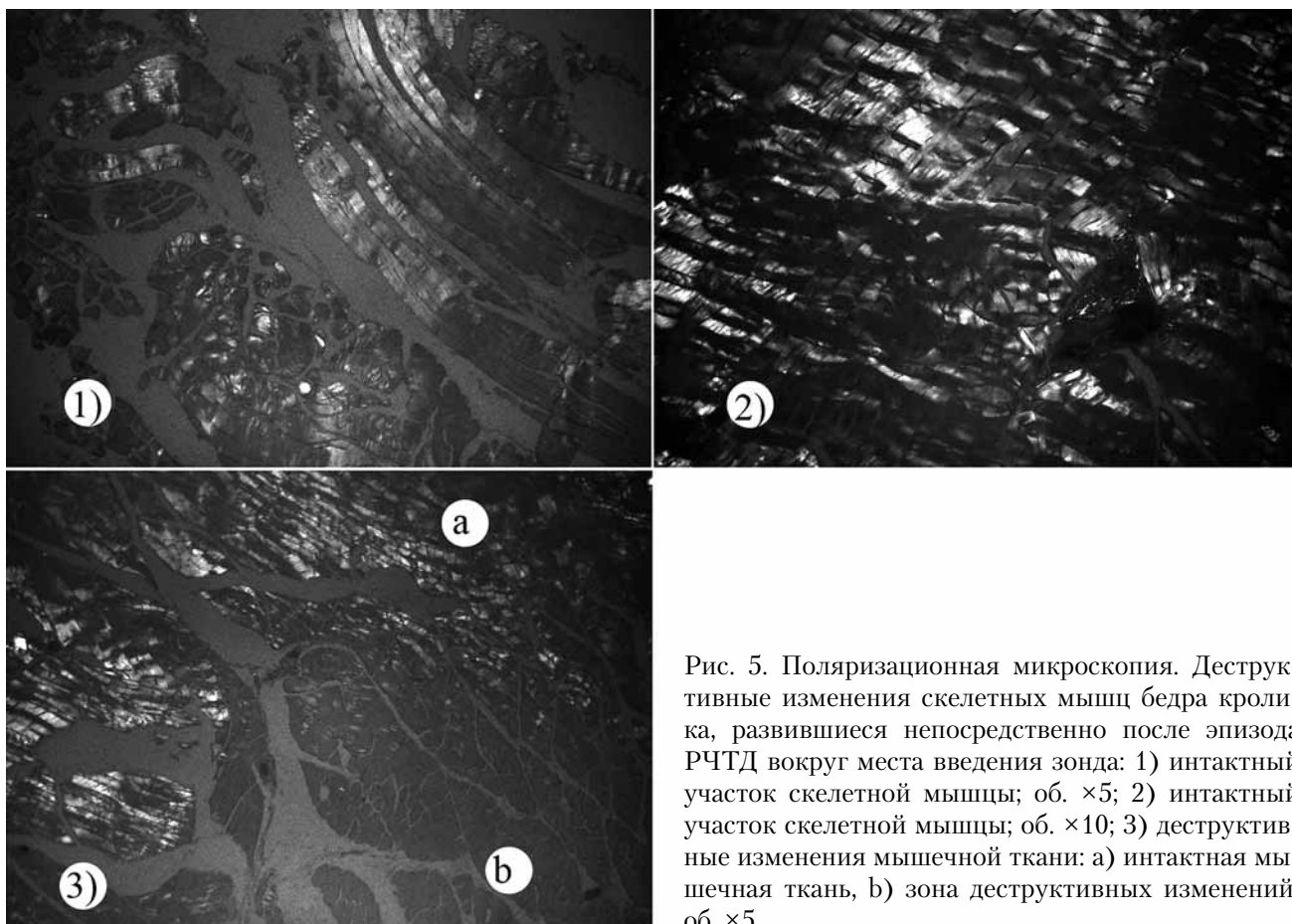


Рис. 5. Поляризационная микроскопия. Деструктивные изменения скелетных мышц бедра кролика, развившиеся непосредственно после эпизода РЧТД вокруг места введения зонда: 1) интактный участок скелетной мышцы; об. ×5; 2) интактный участок скелетной мышцы; об. ×10; 3) деструктивные изменения мышечной ткани: а) интактная мышечная ткань, б) зона деструктивных изменений; об. ×5

Таблица 1

Распространенность деструктивных изменений в мышечной ткани в зависимости от РЧТД разной продолжительности					
			Средние показатели распространения (мм) деструктивных изменений скелетной мышечной ткани при температуре РЧТД (°С)		
			60 °С	70 °С	80 °С
1	Продолжи- тельность экспозиции (сек) РЧТД	60	3,5 × 2,5 мм	4,2 × 3,8 мм	4,4 × 4,0 мм
2		90	5,7 × 4,9 мм	5,7 × 5,4 мм	6,0 × 5,7 мм
3		120	6,1 × 5,1 мм	7,9 × 6,3 мм	8,5 × 6,4 мм

и при разных температурах, была небольших размеров и достаточно четко локализованной (табл. 1).

Гистологические изменения в периферических нервах, вызванные радиочастотной термодеструкцией

После воздействия РЧТД на седалищный нерв в его тканях наблюдались структурные изменения, характер и выраженность которых заметно прогрессировали в зависимости от увеличения температуры и продолжительности эпизода радиочастотного воздействия.

РЧТД при температуре 60° продолжительностью 60, 90 и 120 с вызывала в части нервных волокон их относительно умеренно и примерно одинаково выраженную альтерацию. Пораженные аксоны выглядели пикнотически измененными, что проявлялось в их деформации и заметном уменьшении толщины; бледно-базофильная окраска аксонов сменялась довольно интенсивной оксифильностью. «Перепончатые» миелиновые оболочки практически исчезали, вокруг измененных аксонов наблюдались концентрические пустоты (рис. 6).

Альтеративные изменения тканевых компонентов седалищного нерва, вызываемые РЧТД при температуре 70° продолжительностью 60 с, у одной части нервных волокон характеризовались проявлениями, наблюдавшимися в предыдущей группе исследования (т.е. пикнозом и гиперхромностью части аксонов, отсутствием

миелина вокруг них). У части же нервных волокон помимо деформации аксонов отмечали их выраженное набухание, неравномерность их слабо-базофильной окраски, частичное исчезновение миелина вокруг аксонов.

Такие же, но более выраженные изменения наблюдали в седалищном нерве при РЧТД с температурой 70° и продолжительностью 90 с (рис. 7). Кроме того, в некоторых ветвях нерва (рис. 7, 1) возникали тяжелые деструктивные изменения, проявлявшиеся стертостью структуры нервных волокон с наличием мелкоглыбчатых оксифильных масс вместо аксонов и миелина.

Еще более выраженные повреждения наблюдали в седалищном нерве при РЧТД с температурой 70° и продолжительностью 120 с. Кроме описанных выше изменений, в части полей зрения структура нервной ткани практически не прослеживалась, лишь с большим трудом удавалось увидеть «остатки» контуров эндоневрия, аксонов, фрагментированных миелиновых оболочек и пустоты в них (рис. 8).

РЧТД с температурой 80° и продолжительностью 90 с даже в некотором отдалении от зонда вызывала в нерве тяжелые деструктивные изменения, характеризующиеся набуханием эндоневрия нервных волокон, деформацией, набуханием, пикнозом и фрагментацией аксонов, а также скоплениями глыбчатых оксифильных масс на месте разрушенных аксонов и миелиновых оболочек. Немногочисленные сдавленные шванновские клетки с пикнотизированными и деформированными

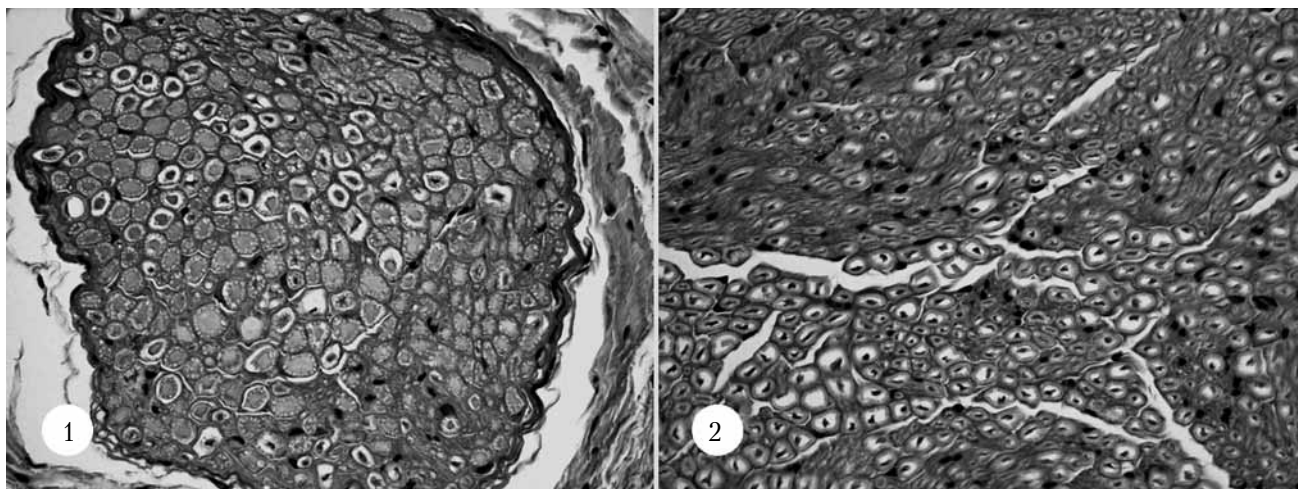


Рис. 6. Седалищный нерв кролика после воздействия РЧТД при температуре 60°: 1) Поперечный срез; продолжительность РЧ-воздействия 60 с; 2) преимущественно поперечный срез; продолжительность РЧ-воздействия 90 с; 3) поперечно-тангенциальный срез; продолжительность РЧ-воздействия 120 с. Об. ×40. Окр.: ГЭ

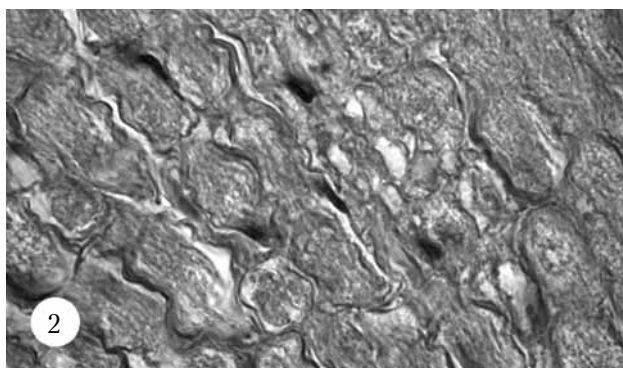
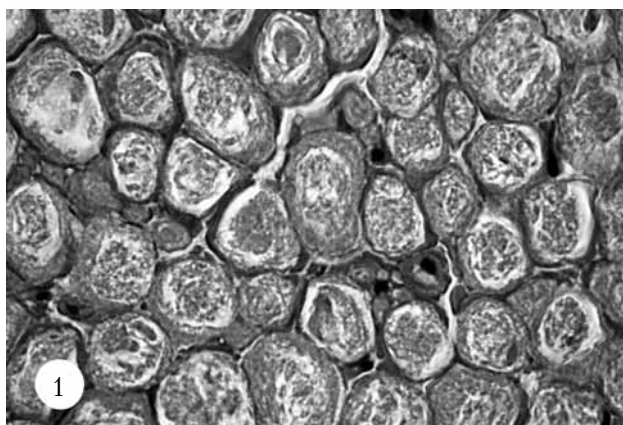


Рис. 7. Седалищный нерв кролика после воздействия РЧТД продолжительностью 90 с при температуре 70°: 1) Поперечный срез; 2) тангенциальный срез. Об. ×100. Окр.: ГЭ

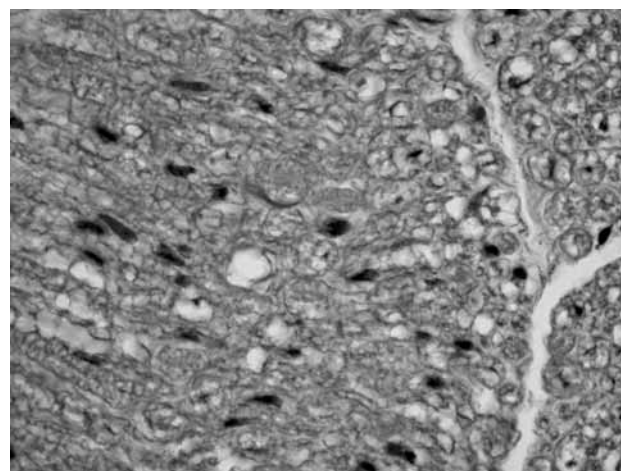
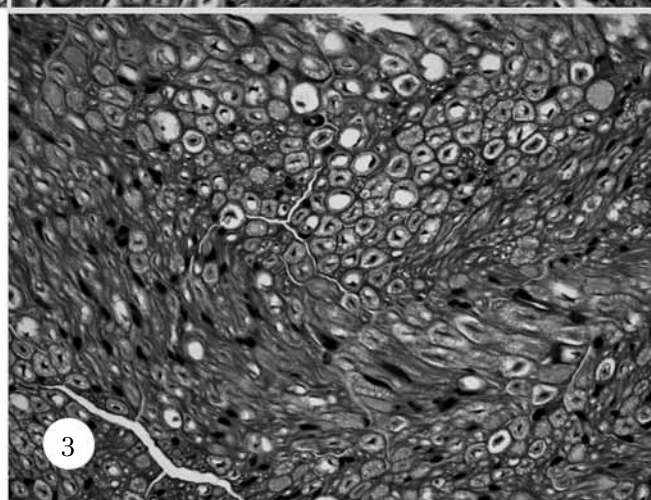


Рис. 8. Поперечный срез участка седалищного нерва кролика после воздействия РЧТД продолжительностью 120 с при температуре 70°. Об. ×63. Окр.: ГЭ

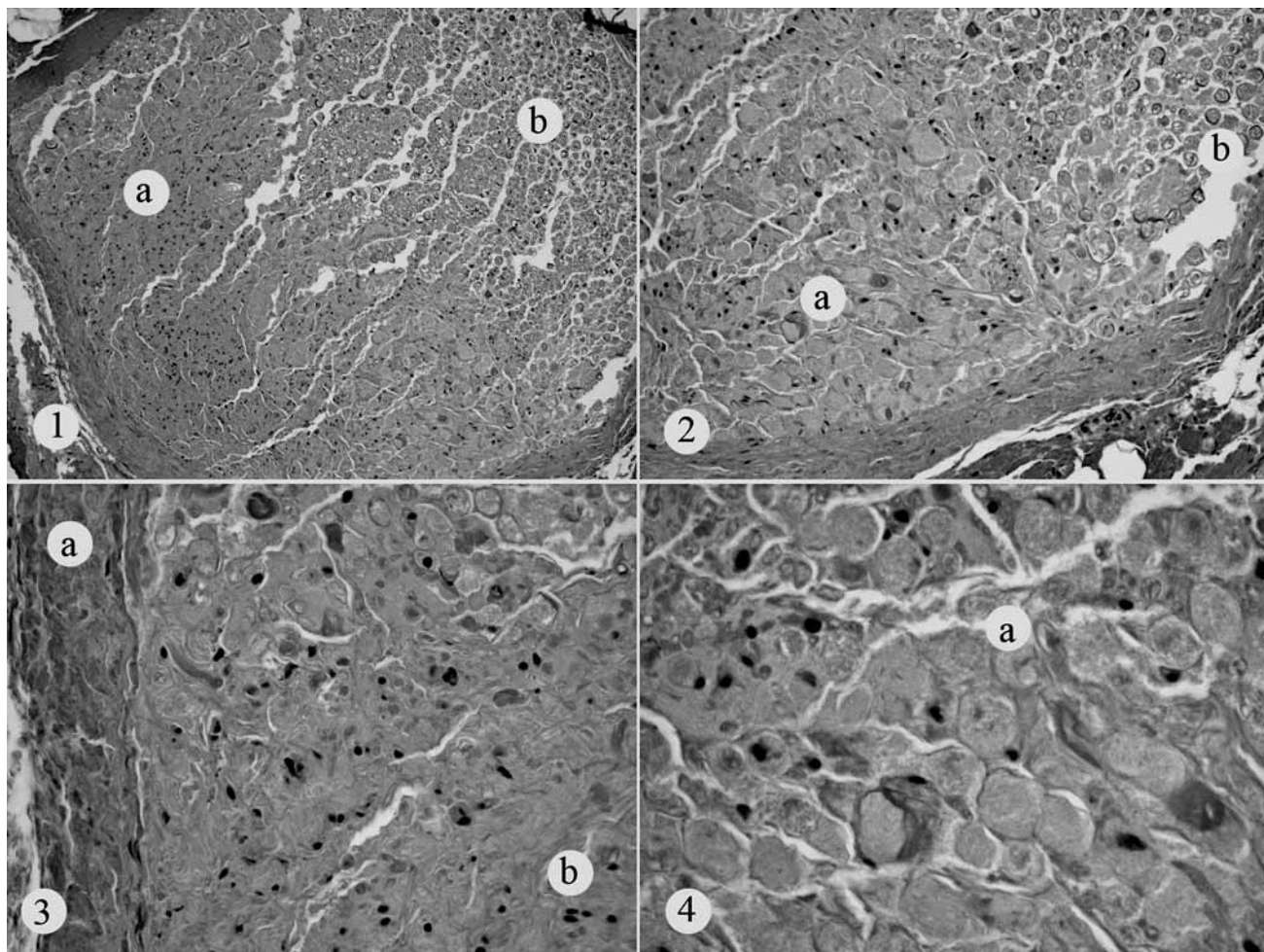


Рис. 9. Седалищный нерв кролика после воздействия РЧТД продолжительностью 120 с при температуре 80°: 1) Поперечный срез; а) тканевой детрит в наружной половине нерва, непосредственно прилегавшей к РЧ-зонду; б) сохранившие контуры некротизированные нервные волокна; ув.: об. $\times 10$. 2) поперечный срез; а) тканевой детрит; об. $\times 20$; 3) поперечный срез; а) некротизированный эпиневррий; б) тканевой детрит на месте нервных волокон; об. $\times 40$; 4) поперечный срез; а) некротизированные нервные волокна с частично сохранившимися контурами; об. $\times 63$, окр.: ГЭ

ядрами неравномерно располагались в полях зрения.

Наиболее тяжелые деструктивные изменения наблюдали в седалищном нерве и /или его ветвях в местах воздействия РЧТД с продолжительностью 120 с при температуре 80°. Кроме альтерации нервных волокон и шванновских клеток признаки некроза и коагуляции отмечены также и в эпиневррии (рис. 9, 3.а). В участках нерва, располагавшихся непосредственно вблизи от РЧ-зонда, обращала на себя внимание тотальная

деструкция тканевых компонентов с формированием тканевого детрита, что характеризовалось замещением в этих участках практически всех нервных волокон бесструктурными оксифильными массами с примесью мелких гиперхромных базофильных продуктов кариорексиса (рис. 9, 1.а, 2.а, 3.б). В участках нерва, располагавшихся в небольшом отдалении от зонда, также наблюдали некротические изменения тканевых компонентов, но с частичным сохранением их контуров (рис. 9, 1.б, 2.б, 4.а).

Заключение

Таким образом, радиочастотная термодеструкция вызывает в ткани периферических нервов и в окружающей их мышечной ткани локализованные деструктивные изменения — от частичных, слабо выраженных дистрофических до тяжелых некротических. Выраженность этих изменений зависит как от температуры РЧТД (в данной работе — от 60 до 80°), так и от продолжительности ее экспозиции (в эксперименте — от 60 до 120 с). При этом представляется возможным, что деструкция тканевых элементов, вызываемая РЧТД при температуре 60° и продолжительностью 60–90 с (возможно, и 120 с), может быть обратимой (по крайней мере у части пораженных нервных волокон, шванновских и соединительнотканых клеток периферического нерва, а также в измененных миоцитах скелетной мышцы, подвергшихся РЧТД). Повышение температуры РЧТД до 70 и тем более до 80° вызывает в периферических нервах и скелетных мышцах более выраженные деструктивные изменения. Тяжесть и распространенность последних значительно возрастают с увеличением экспозиции РЧТД, что и было отмечено при гистологическом исследовании препаратов. Учитывая выраженность альтеративных изменений, развивавшихся в исследованных тканях при РЧТД с высокой температурой и продолжительной экспозицией, предполагается, что эти изменения носят необратимый характер — без дальнейшей перспективы успешной реституции пораженных тканей.

Результаты проведенных исследований можно расценить как предварительные. Представляется необходимым дальнейшее тщательное изучение радиочастотного воздействия на ткани с целью разработки адекватных методических подходов и приемов денервации спастичных мышц у больных детским церебральным параличом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лобов М.А., Белоусова Е.Д., Шаховская Н.И., Малиновская О.Н. Ботокс в лечении детского церебрального паралича // *Вестник практической неврологии*. — 2001. — № 6. — С. 8.
2. Орлова О.Р. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: Руководство для врачей. — М.: Каталог, 2001. — 208 с.
3. Abbruzzese G. The medical management of spasticity // *European Journal of Neurology*. — 2002. — Vol. 9. — P. 30–34.
4. Carr L.J. et al. Position paper on the use of botulinum toxin in cerebral palsy // *Arch. Dis. Child.* — 1998. — № 79. — P. 271–273.
5. Gracies J.M., Nance P. Traditional pharmacological treatment of spasticity. Part I: Local treatments // *Muscle Nerve*. — 1997. — Vol. 20. — P. 61–91.
6. Kanpolat Y., Cağlar C., Akiş E., Ertürk A., Uluğ H. Percutaneous selective RF neurotomy in spasticity. // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*. — 1987. — № 39. — P. 96–98.
7. Kanpolat Y., Savas A., Bekar A., Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients // *Neurosurgery*. — 2001. — № 48. — P. 524–532.
8. Moore J. *Handbook of botulinum toxin treatment*. — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1995. — 289 p.
9. Pua B.B., Thornton R.H., Solomon S.B. Radiofrequency ablation: treatment of primary lung cancer // *Semin Roentgenol.* — 2011. — № 46 (3). — P. 224–229.
10. Lee S., Oh J., Jung Y. Percutaneous Selective Radiofrequency Thermocoagulation in the Treatment of Spastic Cerebral Palsy // *J. Korean Acad. Rehabil. Med.* — 2008. — № 32 (3). — P. 340–344.
11. Lee S., Oh J., Jung Y., Choi K. Selective Radiofrequency Thermocoagulation in the Treatment of Spasticity with Cerebral Palsy // *J. Korean Acad. Rehabil. Med.* — 2009. — № 33 (2). — P. 198–204.
12. Son J.H., Kim S.D., Kim S.H., Lim D.J., Park J.Y. The efficacy of repeated radiofrequency medial branch neurotomy for lumbar facet syndrome. // *J. Korean Neurosurg. Soc.* — 2010. — № 48 (3). — P. 240–243.



© Г. А. Икоева, О. И. Кивоеенко, О. Д. Полозенко, 2012

РОБОТИЗИРОВАННАЯ МЕХАНОТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ОРТОПЕДО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Г. А. Икоева, О. И. Кивоеенко, О. Д. Полозенко

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

Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г. И. Турнера,
Санкт-Петербург, Россия

В статье представлено клиническое исследование 20 пациентов с детским церебральным параличом, которые получили раннюю двигательную реабилитацию после комплексного ортопедического и нейрохирургического лечения. Проводился сравнительный анализ результатов после традиционной лечебной физкультуры и механотерапии с использованием роботизированной системы «Локомат». Было установлено, что раннее использование роботизированной механотерапии в послеоперационном периоде значительно сокращает сроки двигательной реабилитации по сравнению с традиционной лечебной физкультурой.

Ключевые слова: *двигательная реабилитация, роботизированная система.*

The article represents the clinical research of 20 patients with infantile cerebral paralysis, who had got an early motor rehabilitation after complex orthopedic and neurosurgical treatment. The comparative analysis of results after traditional exercise therapy and mechanotherapy was carried out with the use of robotic system «Lokomat». It was set up that early use of robotized mechanotherapy during postoperative period reduces the time of motor rehabilitation in comparison with traditional exercise therapy significantly.

Key words: *motor rehabilitation, robotic system.*

Детский церебральный паралич (ДЦП) — тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое объединяет группу различных по клиническим проявлениям синдромов, возникших в результате недоразвития или повреждения мозга в пренатальном, интранатальном и раннем постнатальном периодах. Поражение мозга проявляется нарушением мышечного тонуса и координации движений, неспособностью сохранять нормальную позу и выполнять произвольные движения. Двигательные нарушения часто сочетаются с чувствительными расстройствами, задержкой психического и речевого развития, судорогами [1]. Классификация ДЦП выделяет основные формы заболевания, но в основе каждой из них лежат двигательные нарушения различной степени выраженности, которые приводят к ограничению двигательных возможностей и зачастую к невозможности передвижения [4]. Причиной этого являются не только спастические параличи и парезы, но и множественные контрактуры и деформации сегментов конечностей, которые

формируются и прогрессируют в течение заболевания. Попытки бороться со спастичностью и контрактурами медикаментозными средствами не приносят ощутимого результата. Реабилитация таких пациентов крайне затруднена и не приводит к улучшению двигательных функций. Исследования в этой области показывают, что только использование высокотехнологичных и сочетанных видов помощи может принести ощутимые результаты в решении данной проблемы. Наиболее эффективным на сегодняшний день для таких пациентов является комплекс нейроортопедических мероприятий, включающих ортопедическое, неврологическое, нейрохирургическое лечение с последующей нейрореабилитацией [3, 4, 7].

В НИДОИ им. Г.И. Турнера разработано и успешно применяется на практике комплексное ортопедо-хирургическое и нейрохирургическое лечение детей со спастическими формами ДЦП. Для устранения спастичности мышц и деформаций сегментов конечностей поэтапно проводятся хирургические операции:



Рис. 1. Роботизированная система «Локомот»

дорзальная селективная ризотомия, миотомии, невротомии, устранение контрактур, операции при нестабильности тазобедренных суставов, операции на стопах [4]. После каждого этапа лечения проводится комплексная реабилитация, которая до недавнего времени включала в себя традиционную лечебную физкультуру (ЛФК), массаж, физиотерапевтические методы. С 2009 года в комплекс реабилитации включена роботизированная система «Pediatric Lokomat».

Целью нашего исследования было изучить возможности и эффективность использования роботизированной механотерапии в ранней двигательной реабилитации детей с ДЦП после ортопедо- и нейрохирургического лечения.

Характеристика роботизированной системы «Pediatric Lokomat»

Система «Локомот» (Носона, Швейцария) состоит из беговой дорожки, системы разгрузки веса пациента, роботизированных ортезов



Рис. 2. «Локомот» с модулем расширенной обратной связи (БОС)

и программного обеспечения. В нашем случае «Локомот» для детей оснащен двумя видами съемных ортезов: детскими, рассчитанными на маленьких пациентов с длиной бедра 21–35 см (примерный возраст с 2,5 до 10 лет), и взрослыми — для старших детей с длиной бедра больше 35 см (возраст больше 10 лет и взрослые). Таким образом, «Pediatric Lokomat» является универсальным для детей и взрослых. Роботизированные ортезы ведут ноги пациента по беговой дорожке, позволяя во время ходьбы широко варьировать терапевтическими возможностями: менять углы сгибания и разгибания в суставах, скорость движения, степень приземления стоп на дорожку и др. Программное обеспечение позволяет задавать определенную траекторию движения и паттерн ходьбы, использовать биологическую обратную связь (БОС) для стимуляции усилий пациента. Все данные тренинга сохраняются в компьютере в цифровом и графическом вариантах, что позволяет проследить динамику у каждого пациента [6] (рис. 1, 2).

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 20 детей в возрасте от 3 до 14 лет, которые по МКБ 10 имели диагноз: ДЦП, спастическая диплегия. Степень нарушения интеллектуального

Таблица 1

Характеристика групп пациентов					
Группа	Возраст (годы)	Пол (%)		Количество дней после операции	Количество тренировок
		мальчики	девочки		
Основная	5–14 (ср. – 9,5)	75	25	15–18 (ср. – 16,5)	15
Контрольная	6–12 (ср. – 9)	50	50	18–22 (ср. – 20)	15

развития оценивалась как легкая или средняя, дети были доступны контакту и могли выполнять задания инструктора. Всем пациентам проводилось хирургическое лечение, направленное на устранение спастичности мышц и контрактур нижних конечностей: селективная дорзальная ризотомия — в 8-ми случаях; миотомии — в 5-ти; ахиллопластика — в 3-х; сочетанные операции — в 4-х случаях. До хирургического лечения 4 пациента никогда не ходили, остальные ходили с поддержкой, но с перекрестом ног или «на цыпочках», не удерживая равновесие. Цель хирургического лечения заключалась в том, чтобы, уменьшив спастичность и устранив контрактуры, придать ногам пациента физиологическое положение с опорой на стопы. Это является основным условием успешной реабилитации данных пациентов. В 3-х случаях дополнительно к хирургическому лечению с целью расслабления отдельных мышц применялся препарат ботулинотоксина — диспорт. После хирургического лечения в максимально ранние сроки начиналась реабилитация. В 8-ми случаях селективной дорзальной ризотомии двигательная реабилитация начиналась через неделю после операции, в остальных (миотомии, ахиллопластика, сочетанные вмешательства) оперированные конечности находились в гипсе в течение 3–4 недель, и только после снятия гипса начинался процесс реабилитации, конечной целью которой была ходьба с поддерживающими устройствами. Пациенты были разделены на две группы. Основную группу

составили 12 детей, которые получали реабилитацию на роботизированной системе «Локо-мат». Контрольная группа из 8 детей получала только стандартный комплекс, включающий ЛФК и массаж без использования роботизированной техники (табл. 1). Курс реабилитации состоял из 15 дней занятий.

Тренировки как на роботизированной системе, так и в зале ЛФК проводились один раз в день. В основной группе время занятий начиналось с 15–20 мин, ежедневно увеличивалось на 5–10 и доходило до 30–40 мин (в зависимости от самочувствия и поведения ребенка). Благодаря программному обеспечению рассчитывалась разгрузка веса пациента, скорость ходьбы по дорожке, фиксировалось расстояние, пройденное за одно занятие и суммарно за курс. Все показатели сохранялись в памяти компьютера, что позволяло ежедневно увеличивать и регулировать нагрузку. Индивидуально с помощью компьютерных программ подбирались различные варианты ходьбы. В контрольной группе все показатели зависели от самочувствия и поведения пациента, а также от квалификации инструктора. Объективно оценивалось только время тренировки, все остальные показатели и результаты носили субъективный характер (табл. 2).

Для оценки эффективности использования ЛФК и роботизированной системы применялись тесты стояния и ходьбы. Мы фиксировали, на какой день после начала реабилитации пациент мог встать на ноги и простоять

Таблица 2

Характеристика локомоторной терапии					
Группа	Разгрузка веса (%)	Время тренировки (мин)	Скорость (км/ч)	Расстояние за 1 тренировку (м)	Общее расстояние (м)
Основная	50	32 ± 6,3	1,0 ± 0,5	470 ± 80,3	6400 ± 300
Контрольная	—	20 ± 5,2	—	—	—

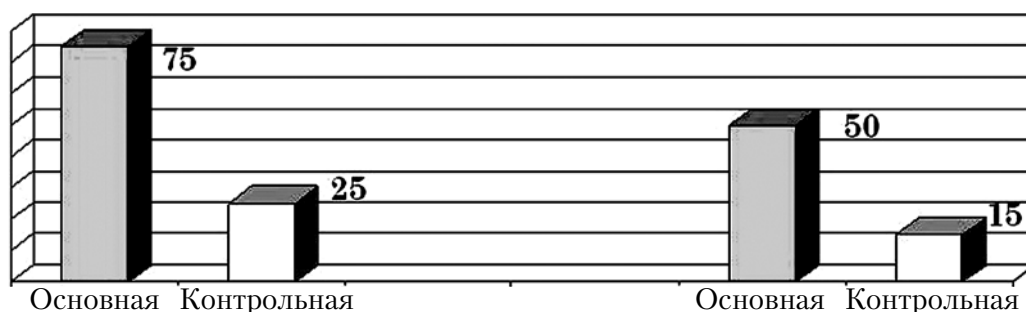


Рис. 3. Диаграмма, отражающая результаты выполнения тестов в %: слева — тест стояния 1 мин, справа — тест 10 шагов

с поддержкой в течение 1 минуты, а затем — на какой день от начала тренировок смог пройти 10 шагов с поддерживающим устройством.

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего необходимо отметить, что реабилитация детей, особенно младшего возраста, требует особого подхода и сопровождается значительным эмоциональным напряжением со стороны как пациента, так и инструктора. Первые тренировки часто вызывают умеренный болевой синдром и дискомфорт в области мышц и суставов. И здесь проявляется первое преимущество роботизированной системы перед традиционной ЛФК: «Локомат» вызывает у маленьких пациентов огромный интерес, что позволяет им преодолеть страх и боль первых процедур. Проведенное исследование показало, что пациенты основной группы могли начинать реабилитацию на несколько дней раньше, так как система «Локомат» позволяет проводить тренировку в воздухе без приземления на беговую дорожку, если этому препятствует болевой

синдром (особенно после операций на стопах) или страх. В контрольной группе именно эти причины вызывали задержку начала занятий ЛФК. Кроме того, тренировки на брусках в зале ЛФК пациенты могли осуществлять только в ортопедических аппаратах, фиксирующих ноги. Это обусловлено тем, что нет разгрузки веса пациента, а оперированные конечности не могут выдержать полную нагрузку. Перед началом двигательной реабилитации ни один из 20 пациентов не мог стоять и ходить без ортопедических аппаратов даже с поддержкой. Результаты тестов после 15 дней занятий представлены на диаграмме (рис. 3), которая показывает, что тест стояния в течение 1 минуты выполнили 75% пациентов основной группы и 25% контрольной, а тест 10 шагов с поддерживающим устройством — 50% основной и только 15% контрольной.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что использование роботизированной системы «Локомат» в ранней реабилитации детей с церебральным параличом после ортопедо-

и нейрохирургического лечения позволяет ускорить процесс восстановления или освоения навыков стояния и ходьбы. Улучшается динамическая и постуральная стабильность пациента в вертикальном положении, благодаря многократности повторений и биологической обратной связи формируется стереотип ходьбы, ритм шага. Особенно важно, что тренинг на комплексе «Локомат» вызывает у ребенка мощный положительный психоэмоциональный всплеск, мотивацию к самостоятельной ходьбе, что также влияет на результаты восстановления. Пациенты уже после 15 тренировок не только восстанавливают навыки ходьбы, которые имели до операции, но и приобретают новые, более правильные, у них появляется шанс пойти самостоятельно. Настоящее исследование ограничилось рамками ранней реабилитации после хирургического лечения, так как для нашего учреждения это очень актуально, но возможности «Локомата» значительно шире, и в следующих исследованиях мы постараемся изучить эти возможности и дать им объективную оценку.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бадалян Л. О., Журба Л. Т., Тимонина О. В. *Детские церебральные параличи*. — Киев, 1988. — 328 с.
2. Белова А. Н. *Нейрореабилитация: Руководство для врачей*. — М.: Антидор, 2000. — 568 с.
3. Вернер Д. *Реабилитация детей-инвалидов*. — М., 1995. — 87 с.
4. Умнов В. В., *Нейрохирургические аспекты комплексного ортопедо-нейрохирургического лечения спастических параличей у детей* // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2008. — Вып. 1. — С. 87–91.
5. Barbeau H. *Locomotor training in neurorehabilitation emerging rehabilitation concepts* // *Neurorehabil. Neural. Repair*. — 2003. — № 17. — P. 3–11.
6. Colombo G., Joerg M., Schreier R., Dietz V. *Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis* // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 2000. — № 37. — P. 693–700.
7. Borggraefe I., Schaefer J. S., Klaiber M., Dabrowski E., Reiffer C. A. *et al. Robotic-assisted Treadmill Therapy Improves Walking and Standing Performance in Children and Adolescents with Cerebral Palsy* // *International Neurorehabilitation Symposium, Zurich*. — 2009. — P. 46–69.



© Коллектив авторов, 2012

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ

Е. Ю. Скрипченко, Ю. В. Лобзин, А. Б. Пальчик, М. В. Иванова, Г. П. Иванова, В. Н. Команцев, Е. А. Мурина, Л. А. Алексеева, С. И. Минченко, С. Г. Григорьев, Н. А. Доброскок

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Детская клиническая инфекционная больница им. Н. Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Определены современные особенности течения ветряной оспы. Изучены клинико-лабораторные показатели у детей, больных ветряной оспой разной степени тяжести. На их основе выделены основные показатели, значимые для прогнозирования развития неврологических осложнений при ветряной оспе у детей. Показаны возможности разработки и использования многофакторных математико-статистических моделей прогнозирования возможности развития неврологических осложнений при ветряной оспе у детей.

Ключевые слова: ветряная оспа, неврологические осложнения, дети, прогноз, статистический анализ.

Determined modern specific features of chicken-pox. Clinical and laboratory parameters in children with chicken-pox on the dependence on the severity of the disease were determined. Basic signs for prognosis of neurological complications of the disease were detected. The possibilities of development and use of multivariate mathematical statistical models to predict neurological complications for children with chicken-pox were given.

Key words: chicken-pox, neurological complications, children, prognosis, statistics analysis.

Введение

Заболееваемость ветряной оспой (ВО) в РФ в последние годы имеет неуклонную тенденцию к росту. Данные годовой статистики свидетельствуют об эпидемии ВО как на территории РФ (2010 г. — 475,5 случаев на 100 000 населения), так и по Санкт-Петербургу (среди детей до 14 лет — 4709,7 на 100 000 детей), и по Ленинградской области (среди детей до 17 лет — 3551,0 на 100 000 детей соответствующего возраста). Частота ВО в структуре общей инфекционной заболеваемости за анализируемый период составила 1,6–2,8% (7000–9500 случаев в год), причем на долю детей приходится 94–95% от общего числа больных ВО. От 5 до 6% среди заболевших ВО ежегодно составляют взрослые лица [1–6]. Повышение заболеваемости ВО сопровождается возрастанием частоты тяжелого течения заболевания, требующего госпитализации больного в стационар. Известно, что основное место в патогенезе ВО имеет инфекционно-воспалительный процесс, в который за счет тропности возбудителя

к нервной ткани вовлекается нервная система. Эпидемический подъем заболеваемости ВО определил повсеместный рост неврологических осложнений.

Частота неврологических осложнений при ВО составляет от 60–65% случаев [7]. Неврологические осложнения развиваются чаще у детей с 4 до 6 лет. По данным НИИДИ (2009), установлено, что наиболее частым неврологическим осложнением ветряной оспы является синдром энцефалита (83,6%), реже синдром невралгии лицевого нерва (5,5%), серозного менингита (5,5%), полирадикулоневрита (4,1%), субарахноидального кровоизлияния (1 случай из 73). При ВО возможно развитие поражений спинного мозга в виде синдрома поперечного миелита. Острый церебеллит наиболее часто развивается у детей в возрасте от 2 до 5 лет [7].

Наиболее тяжелые последствия неврологических осложнений при ВО вызывают особую тревогу клиницистов, ввиду чего прогнозирование тяжелых неврологических осложнений

является актуальным, особенно в острый период болезни, когда можно с помощью коррекции этиотропной и иммуномодулирующей терапии предотвратить неблагоприятный исход заболевания. Несмотря на изученность течения ВО, критерии прогнозирования касались только исходов заболевания и зависели от сроков развития неврологических осложнений и своевременности начатой терапии [8–10].

Результатом наблюдений ряда авторов течения ВО у детей явилось выявление закономерностей развития неврологических осложнений [7, 11–14]. Было установлено, что неврологические осложнения развиваются, как правило, на 2–11 день от начала заболевания или на 3–8 сутки от начала высыпаний, однако симптомы со стороны нервной системы могут возникать с первых дней появления сыпи в виде вялости, головной боли, тошноты, чаще на фоне лихорадки. Поражение ЦНС, проявляющееся острой мозжечковой атаксией и симптомами раздражения мозговых оболочек, диагностируется приблизительно через 21 сутки после появления сыпи [7]. Исходы при ветряночном энцефалите, особенно при мозжечковой форме, как правило, благоприятные — полное выздоровление наступает к 21-му дню от начала заболевания. При церебральной форме могут быть резидуальные последствия в виде эпилепсии, пирамидных и экстрапирамидных нарушений (15%). Летальность при ветряночном энцефалите достигает 10%. Неврологические осложнения наблюдаются у ослабленных больных и при наличии сопутствующих заболеваний, характеризуются общим сосудистым поражением центральной нервной системы и проявляются следующими симптомами — головной болью, рвотой, беспокойством, судорогами и тяжелыми расстройствами сознания. Прогноз значительно хуже, чем при поражении головного мозга (ветряночном энцефалите) [7, 9, 13].

Доказано, что развитие осложнений при ВО характерно при наличии у пациента иммунодефицита (как первичного, так и вторичного), острого начала заболевания (повышения температуры до 38,5 °С и появления пятнисто-папулезной сыпи, новые элементы которой по-

являются толчками с интервалом 24–48 часов), данных вирусологической диагностики, позволяющей подтвердить этиологию заболевания (выявить VZV методом полимеразной цепной реакции — ПЦР или иммуноферментного анализа — ИФА) [8, 15, 16]. Однако все представленные способы прогнозирования течения ВО являются описательными. Неврологические осложнения при ВО у детей, как правило, констатируются лишь тогда, когда появляются клинические симптомы, что значительно продлевает сроки терапии и пребывания больного в стационаре.

Цель исследования: определить прогностические критерии развития неврологических осложнений при ветряной оспе у детей.

Материалы и методы

Проанализировано 348 историй болезни и проведено обследование 102 детей за период 2009–2012 гг., госпитализированных в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова и НИИ детских инфекций, с диагнозом ВО. Все дети были разделены на две группы. Первую группу составили дети, у которых имело место осложненное течение ВО с развитием неврологических осложнений (n = 125), что составило 27,8%, вторую группу — дети с ВО без неврологических осложнений (n = 325) — 72,2%. Всем детям проводился клинико-неврологический мониторинг в период стационарного лечения. Легкое течение ВО констатировалось при наличии температуры до 37,5–38,5 °С в течение 2-х дней, необильных высыпаний длительностью 2–3 дня, отсутствии симптомов интоксикации; средне-тяжелое — температуры до 38,6–39,5 °С в течение 3-х дней, обильных высыпаний, в том числе на слизистых, длительностью 5–7 дней, умеренных симптомов интоксикации; тяжелое течение — температуры выше 39,5 °С в течение 5–7 дней, обильных высыпаний длительностью 7–8 дней, выраженных симптомов интоксикации, развития энцефалической реакции и иных осложнений. Осуществлялась этиологическая верификация герпесвирусов (вирус варицелла зостер — VZV, вирус простого герпеса — ВПГ 1 и 2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса — ВГ 6 типа) в крови

Таблица 1

Структура пациентов с ветряной оспой в различных группах		
Возраст	2 группа (без неврологических осложнений) n = 325	1 группа (с неврологическими осложнениями) n = 125
До 1 года	19,3% (n = 63)	16,3% (n = 20)
С 1 до 3 лет	25,4% (n = 83)	24,6% (n = 31)
С 3 до 7 лет	29,3% (n = 95)	30,2% (n = 38)
С 7 до 10 лет	5,5% (n = 18)	7,4% (n = 9)
С 10 до 18 лет	20,4% (n = 66)	21,5% (n = 27)

методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), одновременно с этим в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись иммуноглобулины (Ig) Ig M и Ig G к тем же герпесвирусам. Также проводился клинический анализ крови с расчетом лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф—Калифа:

$$\text{ЛИИ} = (4 \text{ миелоциты} + 3 \text{ юные} + 2 \text{ палочкояд.} + \text{ сегментояд.}) \times \\ \times (\text{плазматические клетки} + 1) (\text{лимфоциты} + \\ + \text{ моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1),$$

где ЛИИ 0,2–3,0 усл. ед. соответствует легкой степени интоксикации, 3,1–5,0 усл. ед. — средней степени, 5,1–8,5 — тяжелой степени, ЛИИ > 8,6 усл. ед. указывает на крайне тяжелую степень эндогенной интоксикации. Всем пациентам при поступлении в стационар проводилось электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) по стандартной методике.

При регистрации различных параметров (комплексных, клинико-лабораторных и других) обнаружены те из них, с которыми был связан высокий риск возникновения тяжелой неврологии, вплоть до летального исхода. В течение последних 2-х лет тщательно отслеживались различные показатели, приведенные ниже, и оценивались их временные параметры, совокупность которых, на наш взгляд, является необходимой и достаточной для прогнозирования высокого риска возникновения неврологических осложнений.

Статистическая обработка включала дискриминантный анализ, входящий в состав ППП Statistika. Основным предназначением указанного метода является выявление признаков (предикторов), значимо влияющих на развитие неврологических осложнений у детей с ВО, а также вычисление коэффициентов для этих признаков с целью последующего прогноза исходов заболевания для конкретного больного.

Результаты и обсуждение

В ходе многолетних собственных наблюдений за детьми, госпитализированными в инфекционные стационары Санкт-Петербурга с диагнозом ВО, у 125 детей из 450 было отмечено развитие тяжелых неврологических осложнений (27,8%). В результате проведенного исследования обнаружено, что как в группе детей без неврологических осложнений, так и в группе детей с неврологическими осложнениями пик заболеваемости приходился на возраст с 3 до 7 лет (табл. 1). Гендерных различий выявлено не было — с одинаковой частотой болели как мальчики, так и девочки.

При анализе структуры неврологических осложнений у пациентов с ВО выявлено поражение как центральной (97% случаев), так и периферической нервной системы (табл. 2).

Было отмечено, что у детей с ВО, у которых развились неврологические осложнения, в 91% случаев с первого дня заболевания отмечалась пятнисто-папулезная сыпь с последующим «подсыпанием» в течение 5–7 дней, реже

Таблица 2

Структура поражения нервной системы при ветряной оспе у детей (n = 125)	
Неврологические осложнения	Число пациентов n = 125
Энцефалиты	74 % (n = 93)
Серозный менингит	11 % (n = 14)
Полинейропатия	2 % (n = 2)
Миелит	2 % (n = 2)
Энцефалическая реакция	10 % (n = 13)
Невропатия лицевого нерва	1 % (n = 1)

длительность периода высыпания продолжалась менее 5 суток — в 2% случаев и более 7 суток — в 7% случаев. В группе детей без неврологических осложнений при ВО длительность подсыпаний в 76% составляла менее 5 суток. Подобное распределение расценивалось как неспособность иммунной системы к быстрой локализации и прекращению инфекционного процесса, и доказательство, что организм ребенка неспособен адекватно реагировать на массивную вирусемию. Это играло значимую роль для прогнозирования неврологических осложнений.

Наблюдения показали, что у детей с неврологическими осложнениями при ВО в 52% преобладала стойкая гипертермия 39–40 °С в течение 3–5 дней, что свидетельствовало о центральном генезе лихорадки. Тогда как у 57% пациентов с неосложненным течением ВО подъемы температуры тела не превышали 37,5 °С. Не исключено, что стойкая и сильная лихорадка может быть обусловлена перинатальным повреждением центральных структур терморегуляции, расположенных в диэнцефальной области гипоталамуса в результате гипоксии и ишемии. Этот факт также является прогностически значимым показателем развития неблагоприятного течения ВО.

При изучении преморбидного фона у детей с ВО было установлено его неблагоприятное в 86% случаев (табл. 3). Причем в структуре неблагоприятных факторов преморбидного фона обращает на себя внимание достоверно

высокая частота у детей 1 группы гипоксически-ишемического поражения ЦНС (ГИП ЦНС) — до 74% (в отличие от 2 группы — 15%).

Вероятно, развитие осложненного течения ВО у детей с неблагоприятным фоном является закономерным, поскольку известно, что в результате гипоксии и ишемии повреждается гематоэнцефалический барьер и корковые нейроны, а также происходит деструкция глиального и нейронального компонентов головного мозга, что влияет на его биоэлектрическую активность [17, 18]. Помимо этого в результате гипоксии повышается продукция свободных радикалов, оксида азота, активность антиоксидантной защиты. Однако в условиях длительной (хронической) гипоксии плода наступает истощение антиоксидантной защиты, возрастает образование пероксинитрита, стимуляция захвата Ca²⁺ митохондриями, что приводит к разобщению процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, а также окислительному повреждению ферментов, белков, нуклеиновых кислот, ионных каналов клетки, прямому токсическому действию на нервную систему и другие органы. Все в совокупности обуславливает морфологические изменения нейронов, глии и функциональные нарушения со стороны различных органов и систем [17].

Эти фоновые морфологические изменения служат предиктором развития осложненного течения инфекционного процесса у больных с ветряной оспой. Если учесть, что одним из свойств

Таблица 3

Преморбидный фон пациентов с ветряной оспой в различных группах		
Признаки	2 группа (без неврологических осложнений) n = 325	1 группа (с неврологическими осложнениями) n = 125
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери	61 % (n = 200)	60 % (n = 75)
Гестоз беременных	43 % (n = 140)	18 % (n = 22)
Внутриутробные инфекции	22 % (n = 71)	8 % (n = 10) *
Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы	15 % (n = 49)	74 % (n = 92) *
Низкая оценка по шкале Апгар при рождении	36 % (n = 117)	43 % (n = 54)
Не отягощен	20 % (n = 65)	12 % (n = 15)

* достоверно по сравнению со 2 группой ($p \leq 0,05$).

вируса варицелла зостер (VZV) является тропность к нервной ткани, то безусловно, дети с ГИП ЦНС представляют собой группу риска по вероятности неврологических осложнений, что установлено в данном исследовании.

При ЭЭГ-обследовании детей, переносивших ВО, было выявлено, что наиболее неблагоприятным в плане прогноза неврологических осложнений при ВО у детей при наличии поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза служит обнаружение на ЭЭГ снижения индекса основного физиологического ритма менее 30%, повышенной пароксизмальной активности в виде диффузных острых волн и всплеск медленной активности амплитудой более 100 мкВ в течение 3-х дней со дня поступления, или хотя бы в одном из этих дней. Они свидетельствуют о неблагоприятном морфологическом фоне для развития тяжелых неврологических осложнений при ВО. Для достоверного обнаружения изменений на ЭЭГ необходима ежедневная регистрация в течение 3-х суток или хотя бы в один из этих дней. Показатели были получены эмпирическим путем (табл. 4).

Обнаружение у пациентов с ВО измененной биоэлектрической активности головного мозга

свидетельствует о высоком риске развития последующих неврологических осложнений. Авторами впервые выявлены ЭЭГ-предикторы развития неврологических осложнений при ВО, позволяющие своевременно прогнозировать неблагоприятное течение и являющиеся основанием для более агрессивной терапии с острого периода заболевания. Следует отметить, что исследования биоэлектрической активности головного мозга у больных ВО предпринимались и ранее, однако при уже развившихся осложнениях. Kleinschmidt В. К. с соавт. (1996) описали характерные для ветряночного энцефалита паттерны, регистрирующиеся на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), в виде угнетения альфа-ритма, наличия медленных дельта- и тета-волн, острых пик-волн быстрого диапазона. Неблагоприятны в плане исходов ветряночного энцефалита длительные периоды молчания. Периодические эпилептиформные разряды в височных долях — косвенный признак наличия ветряночного энцефалита [18].

Известно [19], что количественные показатели лейкоцитов крови и особенно показатели ее лейкоцитарной формулы являются дополнительными методами исследования, имеющими

Таблица 4

Характеристика ЭЭГ у детей с ветряной оспой в различных группах		
Параметры	2 группа (без неврологических осложнений) n = 325	1 группа (с неврологическими осложнениями) n = 125
Снижение индекса основного физиологического ритма менее 30 %	24 % (n = 78)	75 % (n = 94) *
Повышение пароксизмальной активности в виде диффузных острых волн и вспышек медленной активности амплитудой более 100 мкВ	24 % (n = 78)	75 % (n = 94) *
Возрастные значения в пределах нормы	76 % (n = 247)	25 % (n = 31) *

* достоверно по сравнению со 2 группой ($p \leq 0,05$).

значение в диагностике острых воспалительных, гнойно-деструктивных заболеваний, осложнений разной локализации и этиологии. С помощью применения интегральных математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови можно расширить возможности получения информации о состоянии иммунологической реактивности организма. ЛИИ, как правило, используют как показатель процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации. ЛИИ в пределах 0,2–3,0 усл. ед. соответствуют легкой степени интоксикации, 3,0–5,0 усл. ед. — средней степени интоксикации, более 5,0 усл. ед. — тяжелой степени интоксикации. В ходе данного исследования проведен анализ ЛИИ у детей, больных ВО различной степени тяжести с осложненным и неосложненным течением (табл. 5).

Установлено, что у 72% пациентов со средне-тяжелым и 85% детей с тяжелым течением ВО с неврологическими осложнениями значения ЛИИ были в пределах 0,2–3 усл. ед. У пациентов без неврологических осложнений как со средне-тяжелым, так и тяжелым течением значения ЛИИ в преобладающем числе случаев составили более 3 усл. ед., что соответствовало тяжести заболевания. Выявленная обратная корреляционная зависимость между тяжестью течения ВО при наличии осложненного течения заболевания и значениями ЛИИ может свидетельствовать о функциональной

дисфункции иммунологической реактивности. Таким образом, возможно, ЛИИ, отражающий в том числе и состояние барьерной функции крови, является прогностически значимым комплексным показателем, отражающим эффективность защиты организма от вируса ВО. Не исключено, что, с одной стороны, снижение компенсаторно-функциональной детоксикационной активности клеток крови и наличие факторов патогенности герпесвирусов в кровеносном русле способствуют возрастанию повреждающего воздействия на различные структуры нервной системы. С другой стороны, в период максимальной вирусемии снижение или нормальные значения ЛИИ могут свидетельствовать о толерантности защитных сил организма, т.е. снижении функциональной активности клеток крови в отношении факторов патогенности вирусов, и могут быть расценены как дефект иммунной системы [15, 16, 20].

С целью уточнения причин развития осложненного течения ВО и проведения скринингового исследования на наличие герпесвирусов у 352 детей, больных ВО, выявлена высокая частота инфицированности другими герпесвирусами (табл. 6).

Так, в 76,5% случаев как у детей, больных ВО с неврологическими осложнениями, так и без неврологических осложнений, был обнаружен VZV. Причем, у пациентов

Таблица 5

Характеристика ЛИИ у детей с ВО различной степени тяжести в группах сравнения (n = 450)					
Параметры ЛИИ	2 группа (без неврологических осложнений) n = 325			1 группа (с неврологическими осложнениями) n = 125	
	ВО легкой степени тяжести (n = 60)	ВО средней степени тяжести без неврологических осложнений (n = 235)	ВО тяжелого течения без неврологических осложнений (n = 30)	ВО средней степени тяжести с неврологическими осложнениями (n = 83)	ВО тяжелого течения с неврологическими осложнениями (n = 42)
0,2–3,0 усл. ед.	75% (n = 45)	22% (n = 52)	7% (n = 2)	72% (n = 60)*	85% (n = 36)**
3,0–5,0 усл. ед.	25% (n = 15)	60% (n = 146)	21% (n = 6)	20% (n = 17)*	10% (n = 4)
Более 5,0 усл. ед.	—	18% (n = 42)	72% (n = 22)	7% (n = 6)*	5% (n = 2)**

* достоверно по сравнению со 2 группой ВО средней степени тяжести ($p \leq 0,05$);

** достоверно по сравнению со 2 группой ВО тяжелого течения ($p \leq 0,05$).

Таблица 6

Данные вирусологического обследования детей в различных группах (n = 352)		
Типы герпесвирусов	2 группа (без неврологических осложнений) n = 200	1 группа (с неврологическими осложнениями) n = 125
Вирус простого герпеса (ВПГ) 1 типа	88% (n = 176)	68,8% (n = 86)
ВПГ 2 типа	—	—
Вирус варицелла зостер (VZV)	93% (n = 186)	51% (n = 64)
Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)	83% (n = 165)	61% (n = 76)
Цитомегаловирус (ЦМВ)	79% (n = 158)	73% (n = 91)
Вирус герпеса (ВГ) 6 типа	99% (n = 198)	80% (n = 100)

с неврологическими осложнениями в 46% случаев имела место микст-инфекция VZV в сочетании с вирусом герпеса 6 типа, в 23% — VZV одновременно с вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 типа и лишь в 31% случаев имела место моноинфекция VZV. Тогда как в группе детей без неврологических осложнений в 62% случаев имела место моноинфекция

VZV, и лишь в 38% случаев — микст-герпесвирусная инфекция. В ходе исследования установлено, что в 24% случаев у больных с ВО VZV не определялся. Однако в обеих группах — как с неврологическими осложнениями — 75%, так и без неврологических осложнений — 56% наблюдений — обнаруживался ВГ 6 типа. Не исключено, что синдром ВО

с везикулезной сыпью и осложненным течением заболевания может быть обусловлен также ВГ 6 типа [21].

Обнаружение высокой частоты микст-герпесвирусной инфекции у детей с осложненным течением ВО не исключает их роли в формировании неблагоприятного течения заболевания. Известно, что герпесвирусы, обладая лимфотропностью, в частности, к Т- и В-лимфоцитам, оказывают выраженное иммуносупрессивное действие на иммунокомпетентные клетки, а при микст-герпесвирусной инфекции имеет место интерференция факторов патогенности, что приводит к иммунологическому срыву [7, 8, 10, 13, 15, 21]. Это является фактором, осложняющим течение инфекционного процесса. Полученные результаты явились научным обоснованием практических рекомендаций для обязательного обследования пациентов с ВО на герпесвирусы (VZV, ВПГ-1 типа, ВГ 6 типа), для своевременного прогноза течения заболевания и определения тактики этиотропной терапии.

На основании проведенного исследования была разработана логистическая модель прогнозирования неврологических осложнений при ВО у детей (табл. 7). Статистически значимая ($p < 0,001$) модель прогноза развития неврологических осложнений на двух уровнях: благоприятный исход ВО — без развития неврологических осложнений (ЛКФ1), и неблагоприятный исход — наличие неврологических осложнений (ЛКФ2) имеют вид:

$$\begin{aligned} \text{ЛКФ1} &= -4,8 + 2,1X_1 + 2,5X_2 + \\ &+ 2,7X_3 + 1,5X_4 + 1,6X_5 + 8,7X_6; \\ \text{ЛКФ2} &= -13,8 + 6,0X_1 + 3,5X_2 + \\ &+ 2,8X_3 + 0,3X_4 + 0,2X_5 + 0,8X_6. \end{aligned}$$

Для решения задачи прогноза развития неврологических осложнений при ВО у детей в формулы ЛКФ подставляются значения признаков, включенных в модель, полученные при обследовании конкретного больного, и производится решение уравнений. Оцениваемый пациент должен быть отнесен в ту группу, значения ЛКФ для которой оказались наибольшими. При ЛКФ1 > ЛКФ2 прогнозируется благоприятное (без неврологических осложнений)

течение ВО, при ЛКФ1 < ЛКФ2 прогнозируется осложненное течение заболевания.

Разработанный нами способ прогнозирования неврологических осложнений при ВО у детей был апробирован у 55 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар на разных сроках заболевания. Эффективность способа составляет 74%, достоверность — более 99%.

Приводим клинический случай. Больная С., 5 лет, поступила в клинику НИИ детских инфекций на 3 сутки заболевания с диагнозом ВО, средне-тяжелое течение. История болезни № 42895.

Из анамнеза жизни известно, что девочка на первом году жизни наблюдалась неврологом с диагнозом перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС. Из перенесенных заболеваний — коклюш в 1,5 года, пневмония в 3 года, а также острые респираторные инфекции с частотой 3–4 раза в год. Прививки получала по возрасту. На основании данных анамнеза ребенок был расценен как подверженный риску развития неврологических осложнений.

Больна в течение 3-х дней. С первого дня болезни имело место повышение температуры тела до 39 °С, через 6 часов появились первые элементы пятнисто-папулезной сыпи.

При поступлении температура тела — 39 °С, которая держалась в течение первых 3-х дней, головные боли, наличие обильной пятнисто-папулезной сыпи, с подсыпанием в течение 6 суток. По данным клинического анализа крови лейкоцитарный индекс интоксикации составил 1,6 усл. ед. С целью подтверждения возможности развития неврологической симптоматики было проведено электроэнцефалографическое исследование в течение 2-х дней. На ЭЭГ при поступлении были выявлены снижение индекса основного физиологического ритма 25%, повышенная пароксизмальная активность в виде диффузных острых волн и всплеск медленной активности амплитудой 110 мкВ.

В анализе крови методом ИФА были выявлены антитела к VZV, к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 типа. На основании клинко-лабораторных данных ребенок был расценен

Таблица 7

Признаки, включенные в модель прогноза тяжести течения ветряной оспы					
Наименование признаков	Единицы измерения и градация признаков	Условное обозначение	Коэффициенты		Уровень значимости, P
			ЛКФ1 (неосложненное течение ВО)	ЛКФ2 (развитие неврологических осложнений)	
Температура тела	0 – нормальная, 1 – субфебрильная 2 – фебрильная	X1	2,1	6,0	0,000
Преморбидный фон	0 – неотягощен, 1 – гестоз беременных, 2 – перинатальное ГИП ЦНС, 3 – ВУИ	X2	2,5	3,5	0,263
Длительность сыпи	0 – менее 5 суток, 1 – с 5 по 7 сутки, 2 – более 7 суток	X3	2,7	2,8	0,008
Значения ЛИИ	0 – от 0,2 до 3 усл. ед, 1 – более 3 усл. ед	X4	1,5	0,3	0,339
Данные вирусологического обследования	0 – моноинфекция VZV, 1 – VZV + ВГ6 типа + ВПГ1 типа, 2 – ВГ 6 типа	X5	1,6	0,2	0,129
Данные ЭЭГ	0 – норма, 1 – отклонения от нормы	X6	8,7	0,8	0,000
Константы	—	—	–4,8	–13,8	—

как подверженный высокому риску развития неврологических осложнений. Помимо этиотропной терапии, проводилась противовирусная терапия: пациентке был назначен виферон-1 по 1 свече через 12 часов курсом 5 дней. Через 4 суток у пациентки отмечалась положительная динамика.

Приведенное клиническое наблюдение подтверждает высокую прогностическую значимость как можно более ранней комплексной оценки клинико-anamnestических данных при

прогнозировании риска развития неврологических осложнений, что способствует своевременной коррекции терапии, и в итоге предупреждению неврологических нарушений и значительному сокращению периода восстановления пациента.

Выявленные критерии были суммированы в схему ведения детей, поступающих в стационар с диагнозом ВО. При первичном клинико-неврологическом осмотре ребенка с ВО в инфекционно-боксом отделении стационара оцениваются

особенности развития и течения ВО, преморбидный фон пациента, проводится обследование на герпесвирусы, ЭЭГ, клинический анализ крови с расчетом ЛИИ. По совокупности вышеуказанных условий проводится расчет прогноза по формуле, представленной выше.

Выводы

1. При ветряной оспе у детей в 27,8% случаев развиваются неврологические осложнения, среди которых до 74% составляют энцефалиты. В 71,1% случаев поражение нервной системы имеет место в возрасте до 7 лет.

2. Наличие с первого дня ветряной оспы пятнисто-папулезной сыпи с последующим «подсыпанием» в течение 5–7 дней, стойкой гипертермии 39–40 °С в течение 3–5 дней, ЛИИ в пределах 0,2–3 усл. ед, анамнестических данных о гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, снижения индекса основного физиологического ритма менее 30%, повышенной пароксизмальной активности в виде диффузных острых волн и вспышек медленной активности амплитудой более 100 мкВ на ЭЭГ, обнаружения микст-герпесвирусной (VZV, ВПГ 1 типа, ВЭБ, ЦМВ, ВГ 6 типа) инфекции являются прогностически значимыми параметрами развития неврологических осложнений.

3. Микст-герпесвирусная инфекция у больных ветряной оспой детей, достигающая 69%, является фактором, отягощающим течение заболевания. Это является основанием для обследования на герпесвирусы всех пациентов с ВО с целью своевременной диагностики и выбора терапевтической тактики. Заболевание, схожее с ветряной оспой развитием везикулезной сыпи на фоне лихорадки, этапностью высыпаний, у детей в 24% случаев может быть вызвано вирусом герпеса 6 типа.

4. Используя минимально достаточное число наиболее простых и всегда исследуемых симптомов и синдромов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и не включающих применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования, может быть рассчитана статистически значимая ($p < 0,001$),

информационно способная на 76% модель прогноза развития неврологических осложнений при ВО у детей. Прогнозирование осложненного течения ВО возможно как на амбулаторном, так и на стационарном этапе ведения пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Инфекционная заболеваемость в РФ в 1998–1999 гг. (информационный сборник)/ФЦГСЭН МЗ РФ, – М., 2000. – С. 3.*
2. *Инфекционная заболеваемость в РФ в 2000–2001 гг. (информационный сборник)/ФЦГСЭН МЗ РФ, – М., 2002. – С. 157.*
3. *Инфекционная заболеваемость в РФ в 2001–2002 гг. (информационный сборник)/ФЦГСЭН МЗ РФ, – М., 2003. – С. 126.*
4. *Инфекционная заболеваемость в РФ в 2005–2006 гг. (информационный сборник)/ФЦГСЭН МЗ РФ, – М., 2006. – С. 5.*
5. *Инфекционная заболеваемость в РФ в 2006–2007 гг. (информационный сборник)/ФЦГСЭН МЗ РФ, – М., 2008. – С. 4.*
6. *Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Макинтош Д. Эпидемиологическая ситуация в мире и новые аспекты иммунизации // Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России. – 2010. – Том 7, № 6. – С. 6–9.*
7. *Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 2004. – 193 с.*
8. *Инфекционные болезни у детей: Учебное пособие / Под ред. В. В. Ивановой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 224 с.*
9. *Инфекционные болезни: Учебник / под ред. чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В. В. Ивановой. – СПб.: Издательство МИА, 2009. – 312 с.*
10. *Руководство по инфекционным болезням у детей. / под ред. чл.-корр. АМН СССР, проф. С. Д. Носова. – М.: «Медицина», 1980. – С. 238–240.*
11. *Скрипченко Н. В., Команцев В. Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей: Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 2006. – 560 с.: ил.*
12. *Чернова Т. М., Тимченко В. Н. Ветряная оспа (лекция) // Материалы конференции «„Старые” и „новые” инфекции у детей в современных условиях». – СПб.: «АртЭго», 2011. – С. 335–341.*
13. *Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.*

14. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. и др. Герпесвирусные инфекции. Диагностика и лечение: Руководство для врачей. — Санкт-Петербург — Великий Новгород, 2007. — 70 с.
15. Тихонова Ю.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. Особенности иммунного статуса у больных с ветряной оспой // Инфекционные болезни. — 2011. — Том 9, приложение.
16. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций человека // Вопр. вирусол. — 2000. — №. 4 — С. 7–13.
17. Hope-Simpson R.E. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis // Proc. R. Soc. Med. — 1965. — Vol. 58. — P. 9–20.
18. Kleinschmidt-de Masters B.K., Amplie-Lefond C., Gilden D.H. The pattern of varicella zoster virus encephalitis // Hum. Pathol. — 1996. — Vol. 27. — P. 927–938.
19. American Academy of Pediatrics // Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases/Peter G. (ed.). — Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1994.
20. Черниговский В.Н., Ярошевский А.Я. Вопросы нервной регуляции системы крови. — М: Медгиз, 1953, 222 с.
21. Koskiniemi M. et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: A collaborative study from Finland // Journal of Neuro Virology. — 2001. — Vol. 7. — P. 400–408.



© М. Ю. Фомина, О. И. Павлова, 2012

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

М. Ю. Фомина, О. И. Павлова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

В Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии с января 2009 по март 2012 года обследовано 460 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет, обратившихся по поводу эпилептических пароксизмов, отставания в психоречевом и моторном развитии, нарушения поведения или выявленных эпилептиформных изменений при проведении электроэнцефалографии. Обследование и наблюдение проводилось неврологом-эпилептологом амбулаторно-поликлинического отделения, специалистами отделения функциональной, лабораторной и лучевой диагностики СПбГПМА. Диагноз эпилепсия установлен 257 пациентам (55,9%). Среди детей, больных эпилепсией, эпилептическая энцефалопатия диагностирована у 23 детей (8,9%).

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция, аутистический эпилептиформный регресс, синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто.

In the St. Petersburg State Pediatric Medical Academy from January 2009 to March 2012 were examined 460 patients aged from 1 month to 18 years, the applicants about the epileptic paroxysms, the gap in development, behavioral disturbances or identified epileptic changes in the carrying out of electroencephalography. Survey and observation neurologist, specialists of the functional diagnostics, laboratory and x-ray diagnostics. The diagnosis of epilepsy is set for 257 patients (55,9%). Among children, patients with epilepsy, epileptic encephalopathy diagnosed in 23 children (8,9%).

Key words: epileptic encephalopathy, cognitive epileptic disintegration, autistic regress, West syndrome, the syndrome Lennox-Gastaut.

Введение

В настоящее время детская эпилептология рассматривается исследователями с позиций эволюционной неврологии или неврологии развития. Выявлено, что в генезе эпилептических энцефалопатий основную роль отводят дезинтегративным механизмам [1]. Проблема дебюта различных форм эпилепсии, когнитивных нарушений у больных, влияние межприступной эпилептиформной активности на интеллектуальные, речевые, двигательные функции ребенка является одной из самых актуальных. Известно, что при симптоматических эпилепсиях снижение интеллекта наблюдается у 62% детей. Согласно современным представлениям эпилептические энцефалопатии — это патологические состояния, при которых эпилептиформные нарушения сами по себе приводят к прогрессирующему нарушению функции мозга [2]. Кроме того, диагноз эпилепсия может быть установлен у пациента с когнитивными расстройствами и интеллектуальной эпилептиформной активностью.

Основными причинами развития эпилептических энцефалопатий, по данным Айкарди (1999), являются структурные поражения головного мозга, генетически детерминированные синдромы, частые генерализованные приступы, наличие постоянной продолженной эпилептиформной активности в межприступном периоде и ятрогенный фактор. Учитывая данные клинико-электрофизиологических исследований, в проект международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (2001) внесена группа эпилептических энцефалопатий [2, 3].

1. Эпилептические энцефалопатии неонатального и младенческого возраста:

- ранняя неонатальная миоклоническая энцефалопатия (Айкарди);
- ранняя младенческая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном (Отахара);
- тяжелая эпилепсия со множественными независимыми фокусами спайков (Отахара II);
- злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества;

- синдром Веста;
- тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (Драве).

2. Эпилептические энцефалопатии детского возраста:

- синдром Леннокса—Гасто;
- синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (ННЕ);
- разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (DESC);
- эпилепсия Кожевникова;
- энцефалит Кожевникова—Расмуссена;
- гемимегалэнцефалия.

3. Эпилептические энцефалопатии детского возраста с постоянной продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна на ЭЭГ:

- синдром псевдо-Леннокса;
- синдром Ландау—Клеффнера;
- синдром эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна;
- когнитивная эпилептиформная дезинтеграция.

4. Эпилептические энцефалопатии при некоторых наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях.

Кроме того, в настоящее время обсуждается проблема взаимосвязи эпилепсии и расстройств аутистического спектра, предложен термин «аутистический эпилептиформный регресс». Данное состояние диагностируется при сочетании регресса коммуникативных навыков и эпилептиформной активности на ЭЭГ [2, 4].

Целью нашего исследования явилась систематизация собственных клинико-электрофизиологических и нейровизуализационных наблюдений на основании современных представлений о дефиниции и классификации эпилептических энцефалопатий.

Материалы и методы

С 2009 по 2012 год в условиях амбулаторно-поликлинического отделения Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии нами обследовано 460 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет, обратившихся по поводу пароксизмальных расстройств, нарушения развития и поведения, выявленных

эпилептиформных изменений на ЭЭГ. Все пациенты осмотрены неврологом-эпилептологом, им проведено электроэнцефалографическое исследование (рутинное, с депривацией сна или видео-ЭЭГ-мониторинг), нейровизуализация, лабораторное исследование. При наличии показаний проводилось тестирование клиническим психологом или консультации психиатра.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании данных анализа клинико-электрофизиологического обследования диагноз эпилепсия установлен 257 детям, что составило 55,9% от количества всех пациентов, обратившихся за консультативной помощью по поводу пароксизмальных расстройств или выявленных изменений на ЭЭГ.

Доминировали локализационно-обусловленные формы эпилепсии, преимущественно симптоматические, лобные и височные.

Эпилептические энцефалопатии диагностированы у 23 пациентов (8,9%). Данные об основных вариантах эпилептических энцефалопатий представлены в табл. 1.

Эпилептическая энцефалопатия с ранним дебютом представлена в нашем исследовании синдромом Отахара. Это редкий эпилептический синдром (0,2% от всех форм эпилепсии в педиатрической популяции по данным Крамера (1998)). Нами обследована пациентка в возрасте 3 месяцев с резистентными эпилептическими приступами и значительным отставанием в психомоторном развитии. Этиологическим фактором явилось перинатальное гипоксически-ишемическое и инфекционное (цитомегаловирус) поражение головного мозга. Приступы дебютировали в неонатальном периоде, что согласуется с литературными данными (от 1 недели (36%) до 3 месяцев жизни) и были представлены серийными тоническими спазмами в состоянии бодрствования и сна и эпизодами апноэ. Общее суточное количество спазмов не поддавалось подсчету. При нейровизуализации выявлены грубые структурные изменения мозга (диффузная корковая атрофия с формированием

Таблица 1

Структура эпилептических энцефалопатий		
Эпилептические энцефалопатии	N	%
Эпилептические энцефалопатии младенческого возраста		
Ранняя младенческая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном (Отахара)	1	4,3
Синдром Веста	6	26
Эпилептические энцефалопатии детского возраста		
Синдром Леннокса–Гасто	2	8,6
Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (ННЕ)	1	4,3
Эпилептические энцефалопатии детского возраста с постоянной продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна на ЭЭГ		
Синдром псевдо-Леннокса	1	4,3
Синдром Ландау–Клеффнера	1	4,3
Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция	5	21,7
Эпилептические энцефалопатии при наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях		
Синдром Айкарди	1	4,3
Туберозный склероз	3	13
Энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге–Вебера	2	8,6

порэнцефалических кист). Зарегистрирован типичный «супрессивно-взрывной» паттерн на ЭЭГ. Лечение проводилось препаратами вальпроевой кислоты, бензодиазепинами, положительной клинико-электрофизиологической динамики не получено. В дальнейшем произошла эволюция данного состояния в синдром Веста. Электроэнцефалографические данные ребенка представлены на рис. 1.

Синдром Веста, относящийся к группе младенческих эпилептических энцефалопатий, диагностирован нами у 6 детей первого года жизни (26% от общего числа эпилептических энцефалопатий и 2,3% всех детей с эпилепсией). Следует отметить, что частота данного синдрома значительно варьирует по данным различных исследователей (от 2 до 9% от всех

эпилептических синдромов детского возраста). В настоящее время предложено выделять криптогенные и симптоматические формы синдрома Веста. У обследованных нами пациентов наблюдался симптоматический вариант. У всех детей приступы дебютировали в возрасте с 4 до 7 месяцев, наблюдались инфантильные спазмы, чаще флексорные, реже — экстензорные или смешанные. Приступы характеризовались высокой частотой, серийностью. Наблюдалось нарушение психомоторного развития различной степени выраженности, предшествовавшее дебюту приступов или развившееся впоследствии. Диагноз верифицирован при проведении электроэнцефалографического исследования. Выявлен паттерн гипсаритмии (диффузные высокоамплитудные, 300 и более мкВ,

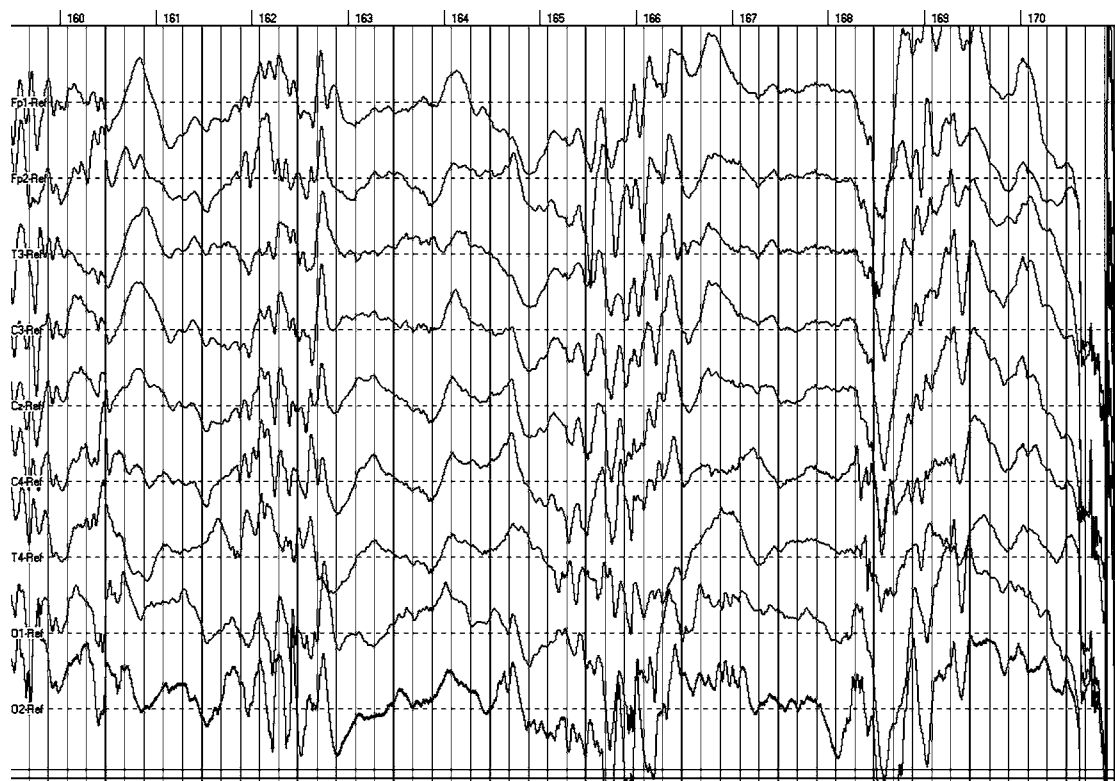


Рис. 1. ЭЭГ пациента 3 месяцев. Супрессивно-взрывной паттерн. Диагноз: синдром Отахара

всплески нерегулярных медленных волн, перемешанных с мультирегиональными пиками и острыми волнами). Наряду с классическим вариантом регистрировалась модифицированная гипсаритмия — асимметричный вариант, с эпизодами подавления биоэлектрической активности. Большинство исследователей считает оптимальным выбором препаратов для стартовой терапии при синдроме Веста вигабатрин и гормональное лечение. Мы начинали лечение с применения препаратов группы вальпроевой кислоты, с присоединением АКТГ в стационарных условиях. В дальнейшем все дети получали комбинированную антиэпилептическую терапию в виде сочетания вальпроатов с топирамамом или бензодиазепинами. Катамнестическое наблюдение позволило отметить, что полной клинико-электроэнцефалографической ремиссии у данных пациентов достичь не удалось. У 3 детей исходом явилась парциальная эпилепсия, у 1 — трансформация в синдром Леннокса—Гастро. Два пациента в настоящее время

не имеют клинических проявлений пароксизмов, однако наблюдается выраженное отставание в психомоторном развитии и эпилептиформные изменения на ЭЭГ, то есть когнитивная эпилептиформная дезинтеграция.

Электроэнцефалографические данные детей, наблюдающихся с диагнозом синдром Веста, представлены на рис. 2–4.

Синдром Леннокса—Гастро — эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте (от 2 до 8 лет), с частыми полиморфными приступами (тоническими, аксиальными), выраженными когнитивными нарушениями и характерным ЭЭГ-паттерном (медленная активность острая — медленная волна) [6]. Нами наблюдается 2 пациента с синдромом Леннокса—Гастро. В первом случае дебют произошел у ребенка в возрасте 3 лет, наблюдавшегося неврологом по поводу отставания в психоречевом развитии, во втором — у ребенка 2 лет, с диагностированным детским церебральным параличом. Таким образом, установлен

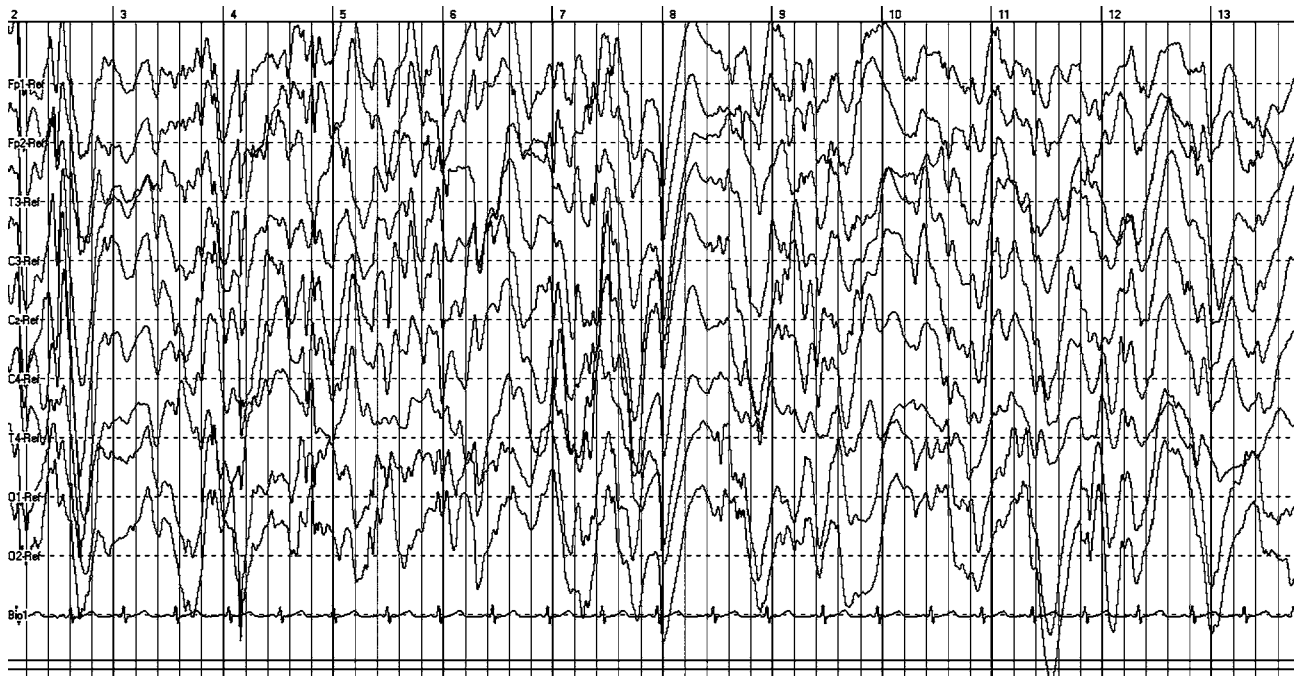


Рис. 2. ЭЭГ пациентки 5 мес. Гипсаритмия. Диагноз: синдром Веста

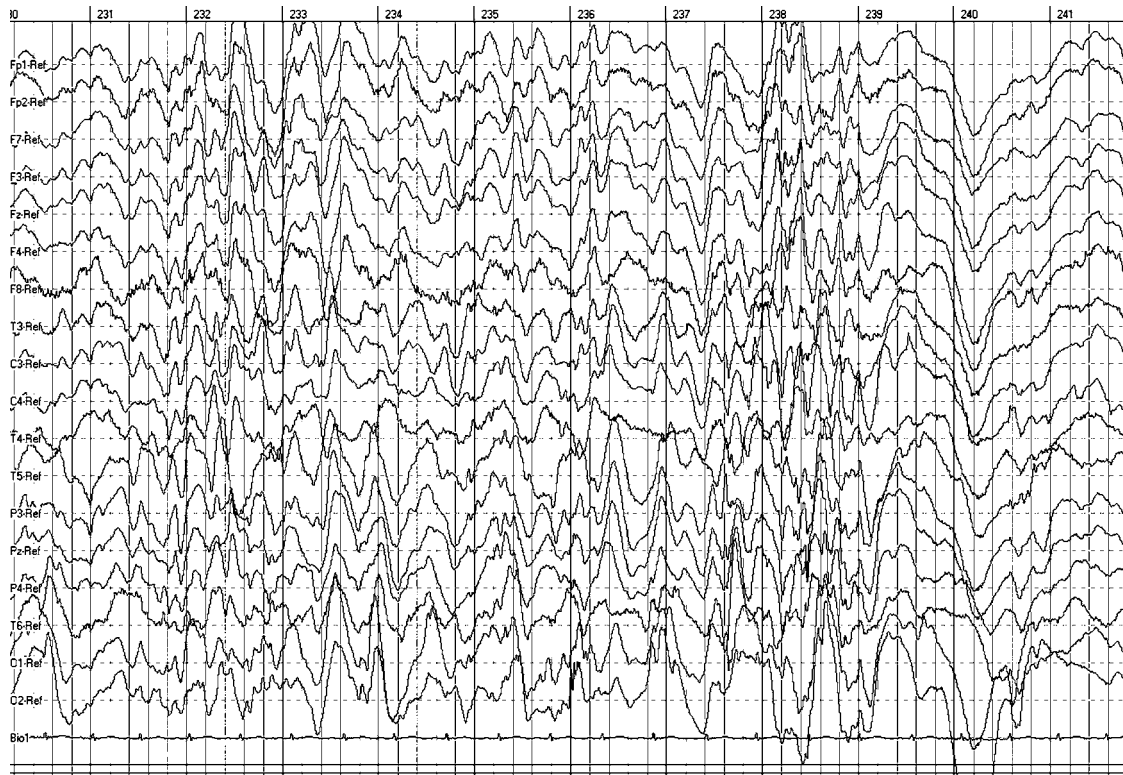


Рис. 3. ЭЭГ пациентки 6 мес. Модифицированная гипсаритмия. Диагноз: синдром Веста



Рис. 4. ЭЭГ пациента 9 мес. Модифицированная гипсаритмия. Диагноз: синдром Веста



Рис. 5. ЭЭГ пациента 2 лет. Диагноз: синдром Леннокса—Гасто

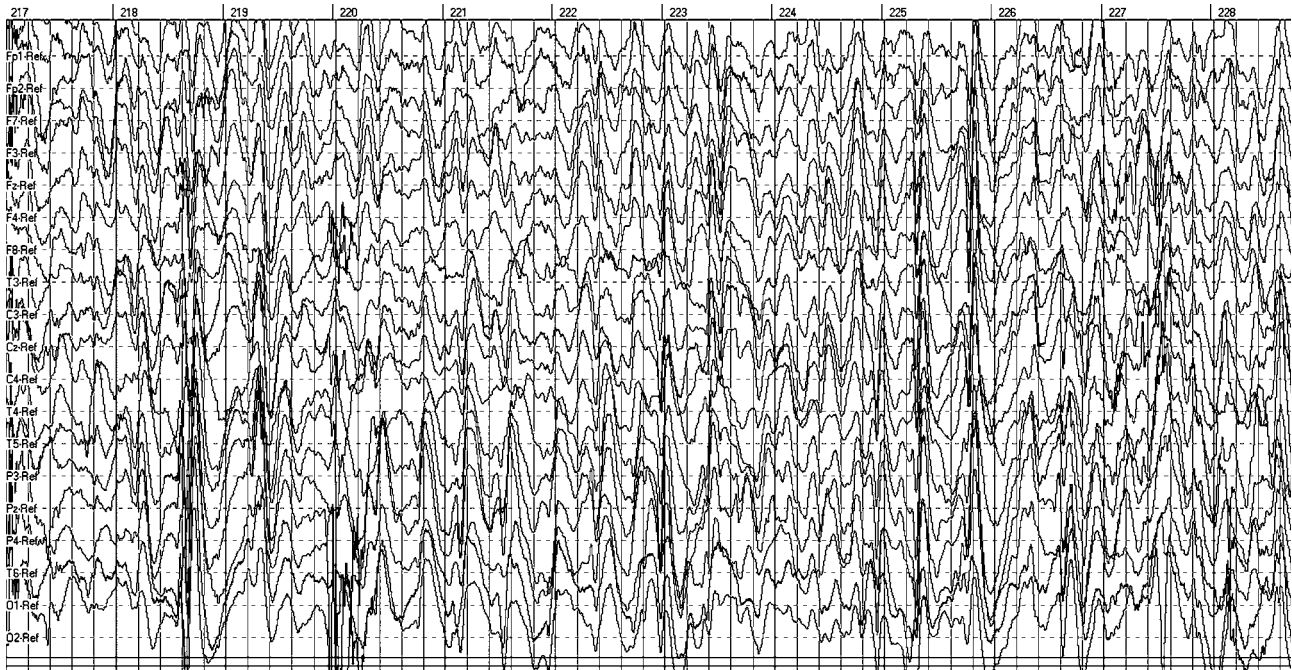


Рис. 6. ЭЭГ пациента 3 лет. Диагноз: синдром Леннокса—Гасто



Рис. 7. МРТ пациента 5 лет. Диагноз: Синдром ННЕ

симптоматический генез синдрома Леннокса—Гасто. Отмечались аксиальные тонические спазмы, носившие серийный характер, с последующим присоединением атипичных абсансов и миотических падений (у одного больного). Электрофизиологические данные представлены замедлением основной активности фоновой записи в сочетании с комплексами острая — медленная волна, распространяющаяся на обе

гемисферы. По данным МРТ выявлены корковая и корково-подкорковая атрофия. В лечении применялась комбинация вальпроатов с топираматом и ламотриджином. Достигнуто снижение частоты приступов (на 25–50%). Данные ЭЭГ представлены на рис. 5 и 6.

Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (ННЕ) диагностирован нами у пациента 5 лет, перенесшего в возрасте 1 года 7 месяцев герпетический менингоэнцефалит. Известно, что синдром ННЕ является полиэтиологичным заболеванием и роль нейроинфекций, прежде всего вызванных вирусом герпеса, подтверждается данными многочисленных исследований. Данные МРТ представлены на рис. 7.

Особую группу эпилептических энцефалопатий составляют энцефалопатии детского возраста с постоянной продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна на ЭЭГ. Синдром псевдо-Леннокса, проявляющийся фокальными моторными и псевдогенерализованными приступами, когнитивными нарушениями и изменениями на ЭЭГ в виде эпилептиформной активности, по морфологии



Рис. 8. ЭЭГ сна пациентки 8 лет. Диагноз: синдром псевдо-Леннокса

идентичной ДЭПД (доброкачественным эпилептическим паттернам детства), диагностирован нами у одной пациентки 8 лет. Девочка наблюдалась по поводу выявленных ранее изменений на ЭЭГ, которые были расценены как доброкачественные, затем при возникновении в 7 лет фокальных орофарингеальных приступов при пробуждении установлен диагноз роландической эпилепсии. Лечение не получала. После присоединения атипичных абсансов, прогрессирующих речевых нарушений проведен видео-ЭЭГ-мониторинг и выявлено сочетание региональной активности с диффузной, нарастающей в фазу медленного сна. Таким образом, считаем целесообразным привести данные К.Ю. Мухина (2011), о том, что все случаи роландической эпилепсии у пациентов в возрасте до 7 лет имеют потенциальную возможность трансформации в синдром псевдо-Леннокса, резистентного к терапии во время активного периода заболевания. На рис. 8 представлены данные ЭЭГ.

Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау—Клеффнера) диагностирована у пациента 4 лет. Возраст-зависимый дебют заболевания свидетельствует о связи данного синдрома с нарушением процессов созревания головного мозга, так как период с 3 до 5 лет является критическим в становлении речевой функции, происходит усиленный синаптогенез, аксоногенез и образование контактов с клетками-мишенями. Продолженная эпилептиформная активность прерывает функциональные связи, нарушает созревание ассоциативных слоев коры, препятствует образованию коллатералей. В нашем наблюдении развитие ребенка до начала приступов соответствовало возрастным нормам. В клинической картине отмечалась приобретенная афазия, нарушение когнитивных функций, диффузные эпилептиформные изменения на ЭЭГ с нарастанием их во сне. В данном случае эпилептических приступов не отмечено (не являются облигатным симптомом). На рис. 9 данные ЭЭГ пациента во время сна.

Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция характеризуется приобретенными нарушениями высших корковых функций в сочетании с эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов. Частота ее составляет от 3 до 5% от всех эпилептических синдромов детства или 5% среди пациентов, наблюдаемых психиатром. По данным К. Ю. Мухина существуют три основные причины развития данного состояния: генетически детерминированное нарушение процессов созревания мозга, морфологические изменения, обусловленные перинатальными повреждениями ЦНС, нарушение нейрональных связей при постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ. У нас наблюдались 4 пациента с диагнозом задержка психического развития, дисфазия, дислексия, у которых при проведении рутинной ЭЭГ выявлена эпилептиформная активность. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга иктальных паттернов не получено, активация ДЭПД в фазу медленного сна. МРТ головного мозга — без структурных нарушений. Всем детям назначена антиэпилептическая терапия вальпроатами (2), топираматом (1) и леветирацетамом (1) с положительной электроэнцефалографической динамикой.

Детский аутистический эпилептиформный регресс диагностирован нами у пациента 3 лет на основании критериев, сформулированных Нассом (1998). У ребенка имелось сочетание выраженных коммуникативных нарушений и продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ. В генезе заболевания — врожденное нарушение процессов созревания мозга, которое влечет тяжелые коммуникативные расстройства, нарушение социальных взаимоотношений, ассоциируется со стереотипным поведением [4, 7]. В нашем наблюдении у ребенка прежде всего отсутствовала речевая коммуникация, имелись нарушения эмоциональной сферы, поведения, сна. Регресс речевых навыков, утрата интереса к окружающим отмечены с 18 месяцев. После проведения видео-ЭЭГ-мониторинга ночного сна и выявления продолженной эпилептиформной активности назначена терапия топираматом, которая

оказалась неэффективной, в дальнейшем назначение препаратов вальпроевой кислоты привело к нормализации сна, корригировало поведение.

Известно, что резистентные формы эпилепсии часто встречаются при наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях. Нами наблюдается пациентка с синдромом Айкарди, имеющая все характерные проявления третьего варианта (агенезия мозолистого тела, хориоретинальные лакуны, умственная отсталость, эпилептические приступы) [8]. Заболевание выявлено в 5 месяцев, в связи с дебютом эпилептических пароксизмов. На рис. 10 представлены данные ЭЭГ.

Роль факоматозов в генезе эпилептических энцефалопатий (прежде всего в формировании синдрома Веста) не вызывает сомнения. За период наблюдения диагностировано 4 случая туберозного склероза (болезнь Бурневилля—Прингла). Возраст пациентов составил от 4 месяцев до 1 года 8 месяцев. У пациентов первого года жизни отмечались отставание в развитии, инфантильные спазмы, паттерн гипсаритмии на ЭЭГ, старше года — фокальные пароксизмы. У одной пациентки выявлена рабдомиома сердца. Диагноз подтвержден данными МРТ (выявлены корковые туберы, субэпендимальные узлы), проведено генетическое консультирование. Эпилептические приступы характеризовались резистентным течением, однако следует отметить положительный эффект от применения вигабатрина у двух пациентов. На рис. 11 и 12 представлены данные МРТ головного мозга.

Электроэнцефалографические данные пациента с туберозным склерозом представлены на рис. 13.

Диагноз энцефалотригеминальный ангиоматоз установлен пациенту 2 месяцев. Дебют парциальных (моторные, гемиконвульсивные) приступов в 5 месяцев. После клинико-электрофизиологической ремиссии в течение 6 месяцев возобновление приступов (инфантильные спазмы) и значительные электроэнцефалографические изменения. Данные ЭЭГ в динамике приводятся на рис. 14 и 15.

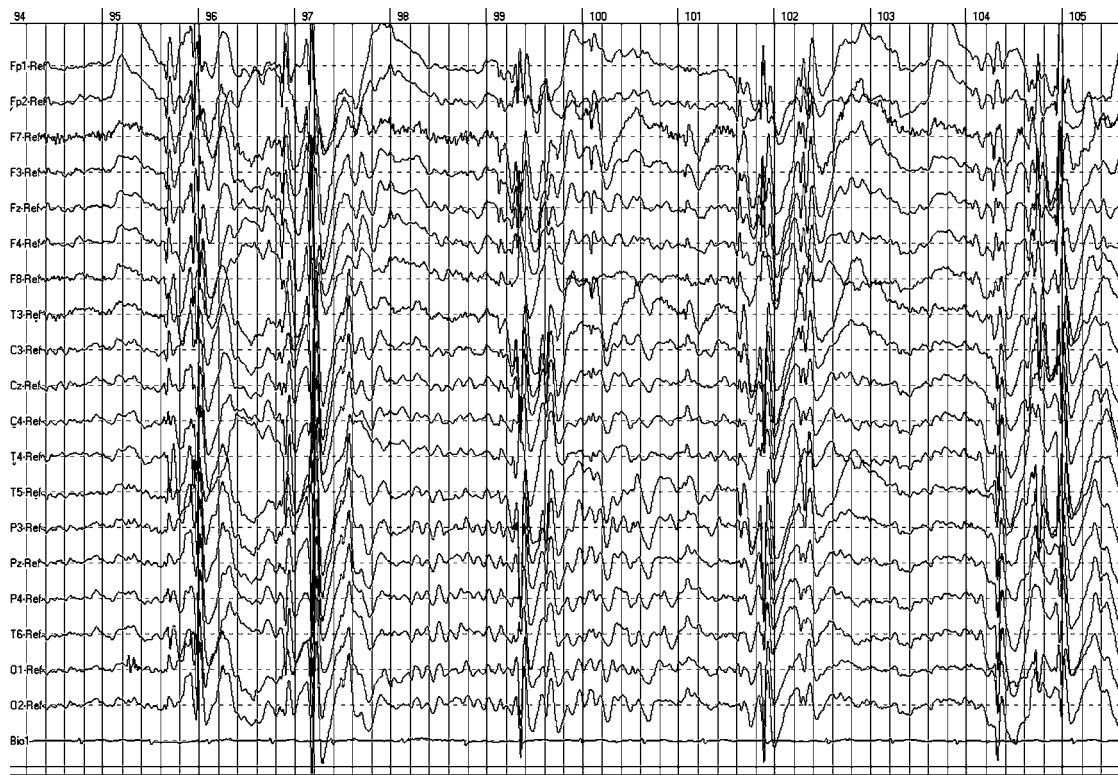


Рис. 9. Пациент 5 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. ЭЭГ – картина «электрического статуса медленного сна»



Рис. 10. Диагноз: синдром Айкарди. Паттерн «расщепленный мозг»



Рис. 11. Пациент 11 мес. Диагноз: туберозный склероз

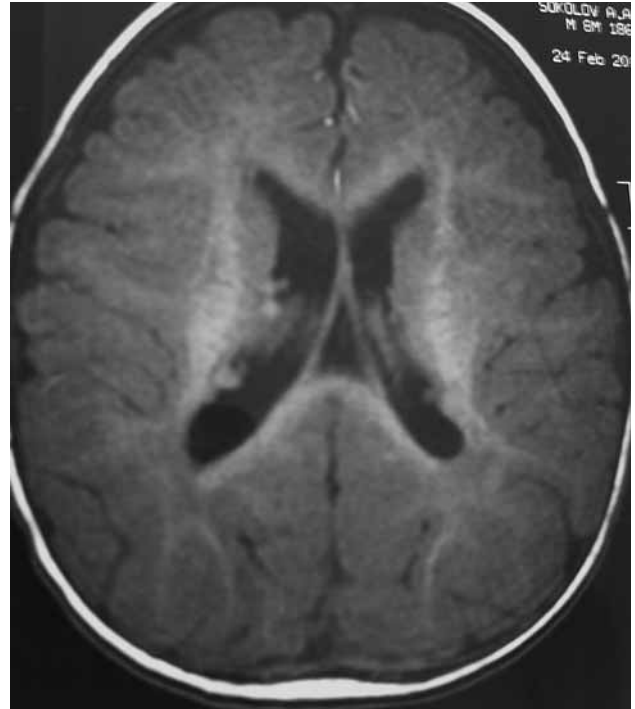


Рис. 12. Пациент 1 год 7 мес. Диагноз: туберозный склероз



Рис. 13. Пациент 4 месяцев. Диагноз: туберозный склероз. Акцент epileptiformных изменений в правых лобно-височных отведениях с активацией epileptiformной активности. ЭЭГ вариант атипичной (модифицированной) гипсаритмии с устойчивыми регионарными паттернами

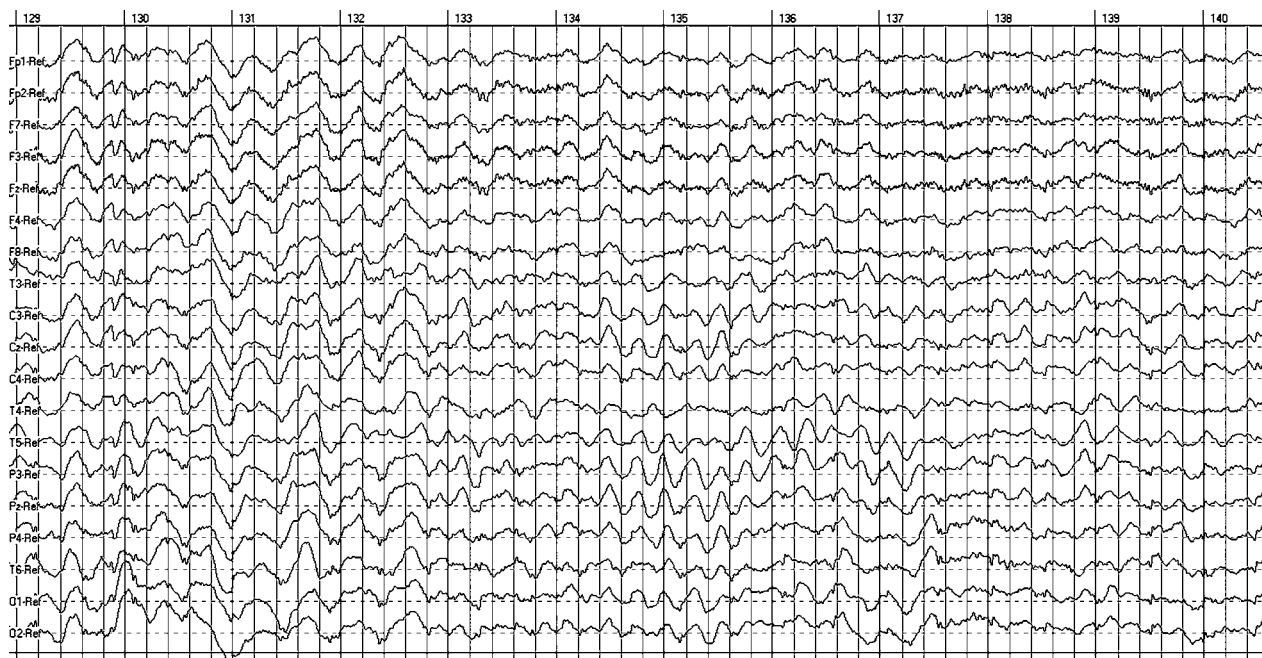


Рис. 14. ЭЭГ пациента 9 мес. Диагноз: энцефалотригеминальный ангиоматоз. Региональное замедление ритма. Ремиссия

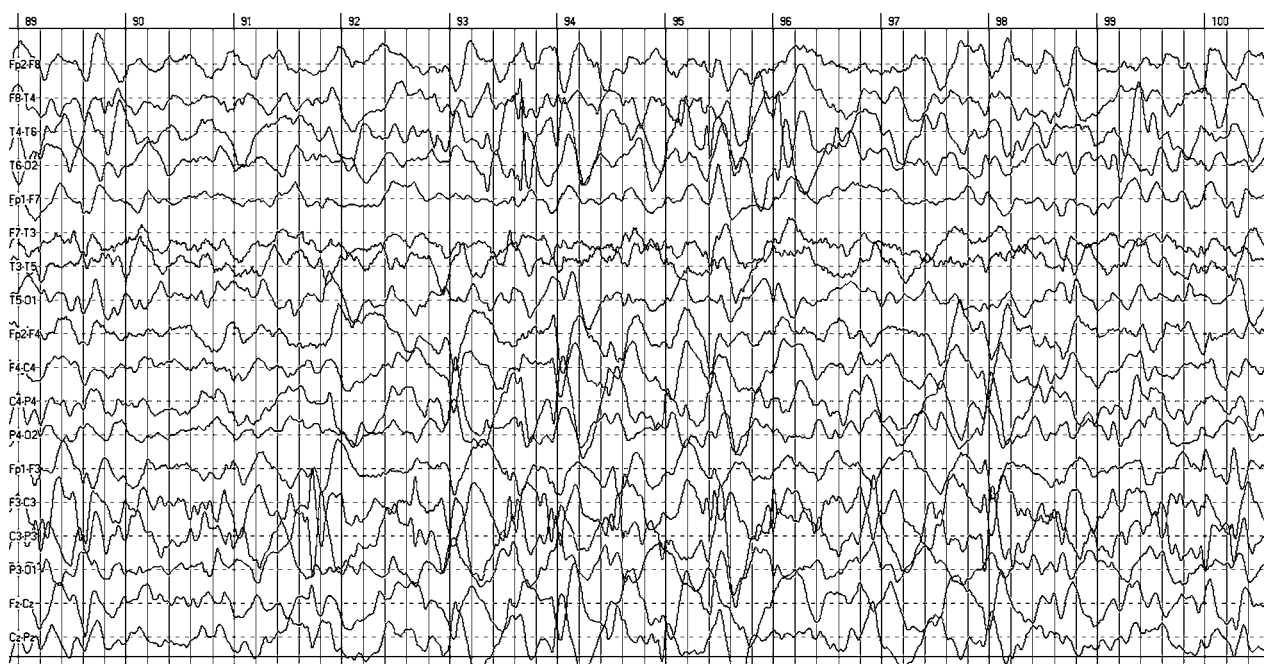


Рис. 15. ЭЭГ пациента 18 мес. Диагноз: энцефалотригеминальный ангиоматоз. Генерализованная эпилептиформная активность. Возобновление пароксизмов

Заключение

Таким образом, эпилептические энцефалопатии диагностированы у 9% детей с эпилепсией и 5% пациентов, обратившихся по поводу пароксизмальных расстройств сознания или выявленных изменений на ЭЭГ.

Чаще отмечалась когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и синдром Веста. Следует особо отметить, что эпилептиформные изменения на ЭЭГ в сочетании с нарушениями коммуникативных функций требуют специфической антиэпилептической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пальчик А.Б. *Введение в неврологию развития*. — СПб.: КОСТА, 2007. — 368 с.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. *Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей*. — М.: 2011. — 679 с.
3. Карлов В.А. *Эпилептическая энцефалопатия* // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2006. — Т. 106 (2). — С. 4–12.

4. Зенков Л.Р. *Непароксизмальные эпилептические расстройства*. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 278 с.

5. Алиханов А.А. *Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста* // Эпилептология детского возраста / под ред. А.С. Петрухина. — М.: Медицина, 2000. — С. 203–206.

6. Мухин К.Ю. *Синдром Леннокса–Гасто (детская эпилептическая энцефалопатия с диффузными медленными пик-волнами)* // Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики. / сост.: К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова — М.: Альварес Пабблишинг, 2004. — С. 156–178.

7. Зенков Л.Р., Притыко А.Г. *Фармакорезистентные эпилепсии*. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 207 с.

8. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Мионов М.Б. *Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия: Справочное руководство для врачей*. — М.: 2008. — 223 с.



© Коллектив авторов, 2012

РАННЕЕ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Е. В. Фуфаева, В. И. Лукьянов, В. И. Быкова, Ж. Б. Семенова, С. А. Валиуллина
НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Россия

Согласно современным концепциям нейрореабилитации с акцентом на раннее вмешательство, возникает необходимость проведения наиболее ранней оценки когнитивных функций у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы.

В статье обобщен опыт практической работы с детьми с тяжелой черепно-мозговой травмой на ранних этапах восстановления сознания, описаны основные задачи раннего нейропсихологического сопровождения. Обсуждены основные описательные и нейроповеденческие шкалы, изложены методики адаптированного для детского возраста раннего нейропсихологического обследования. Проведен анализ результатов адаптированной нейропсихологической диагностики 51 ребенка с тяжелой черепно-мозговой травмой, который показал, что наиболее страдающими функциями в раннем периоде восстановления являются нарушения нейродинамики психических процессов, функций программирования и контроля деятельности, модально-неспецифические нарушения памяти.

Ключевые слова: *тяжелая черепно-мозговая травма, дети, поведенческая оценка, раннее нейропсихологическое обследование.*

One of the key roles in evaluating brain injury outcomes is the recovery of cognitive functions in injured children. According to the modern concepts of neurorehabilitation the early neuropsychological assessment of cognitive function disorders in children after severe traumatic brain injury is the most important parameter. The practical experience of work with children after sTBI in the early stage of rehabilitation was summarized. Basic tasks of early neuropsychological support were described. The main neurobehavioral scales and neuropsychological methods for early assessment were discussed. 51 children with sTBI (GCS ≤ 8) were evaluated. The most destroying functions at the early recovery stage were: processing speed (neurodynamics of mental activity), executive function and memory function (modal-nonspecific memory). It is very important to follow-up these functions in neuropsychological rehabilitation at the early stage.

Key words: *severe traumatic brain injury, children, behavioral assessment, early neuropsychological evaluation.*

В настоящее время тяжелая черепно-мозговая травма остается причиной глубокой инвалидизации детей. У многих детей сохраняется стойкий неврологический дефицит, который включает в себя двигательные, поведенческие и когнитивные нарушения. Максимально раннее выявление нарушений позволяет разработать адекватные программы реабилитационных мероприятий и повысить их эффективность. С этой точки зрения раннее нейропсихологическое сопровождение детей позволяет оценить особенности восстановления ребенка, разработать программу нейропсихологического восстановительного обучения, помочь в постановке реабилитационных краткосрочных и долгосрочных целей при командной форме работы.

На ранних этапах восстановления после тяжелой черепно-мозговой травмы одной из основных задач раннего нейропсихологического

сопровождения детей является мониторинг восстановления сознания. При оценке восстановления психической деятельности в отечественной и зарубежной клинической практике наиболее распространены описательные шкалы, фиксирующие определенную стадию (или уровень) психической деятельности. Наиболее применимой и известной в зарубежной практике является шкала уровней когнитивных функций (медицинский центр Ранчо Лос-Амигос (LOCFS)) [1, 15]. В отечественной реабилитации применяют шкалу стадий восстановления психической деятельности Т.А. Доброхотовой [1, 4] (см. Приложение 1). Современные же концепции нейрореабилитации с акцентом на раннее вмешательство предъявляют новые требования к оценке когнитивных функций у пациентов, длительно находящихся

в вегетативном, минимальном состоянии сознания. В оценке когнитивных функций наиболее важен инструментарий, позволяющий проследить минимальные изменения в состоянии пациента. В основном применяется метод наблюдения, фиксируемый нейроповеденческими шкалами. Многие из них информативны, направлены на решение различных диагностических задач и применяются на различных этапах течения реабилитационного процесса. Наиболее распространены следующие шкалы:

- Coma Recovery Scale – CRS [13];
- Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique – SMART [14];
- Wessex Head Injury Matrix – WHIM [18];
- Western Neuro Sensory Stimulation Profile – WNSSP [9];
- Rappaport Coma/Near – Coma Scale – C-NC [17].

В настоящее время в НИИ НДХиТ используется шкала Coma Recovery Scale, которая предназначена для пациентов в вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания [13]. Шкала включает в себя 23 параметра оценки в баллах, которые образуют 6 субшкал:

- 1) шкала слуховой функции (0–4 балла);
- 2) зрительной функции (0–5 баллов);
- 3) моторной (двигательной) функции (0–6 баллов);
- 4) вербальной функции (0–3 балла);
- 5) коммуникативной функции (0–2 балла);
- 6) активации (0–3 балла).

С учетом динамичности течения травматического процесса оценка по данной шкале должна проводиться еженедельно в течение 16 недель со дня травмы. Кроме этого, шкала содержит качественные характеристики перехода от одной стадии восстановления сознания к другой. Определение уровня сознания осуществляется на основе наблюдаемого поведения пациента. Это позволяет наблюдать разные виды динамики восстановления сознания: поступательную с первой недели, скачкообразную, платообразную с длительным периодом восстановления сознания в течение первых недель (рис. 1).

Клинический пример описания восстановления психической деятельности по шкале CRS девочки М. В., 9 лет с диагнозом: «Последствия тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы (ТСЧМТ), ушиба головного мозга тяжелой степени. Посттравматическая энцефалопатия. Симптоматическая эпилепсия»

При первичном обследовании 24.06.2010, через 117 суток после травмы, девочка вербальному и невербальному контакту недоступна.

Нейроповеденческая оценка. В момент наблюдения девочка лежит в кровати с открытыми глазами, поза статична. Характерны редкие спонтанные нецеленаправленные движения, увеличивающиеся в объеме на боль.

– Пробуждение: самостоятельное, без дополнительной стимуляции. Внимание к задаче: нет.

– Двигательная (моторная) функция: спонтанные произвольные движения в правой руке.

– Визуальная функция: фиксация взора на объекте и его проследование – нет.

– Слуховая функция: реакция на неожиданные звуки – нет; понимание речи – нет.

– Коммуникативная функция речи: спонтанная вокализация: нет; использование вокализации с коммуникативными целями: нет

– Понимание и выполнение инструкций: нет.

Таким образом, оценка когнитивного исхода – вегетативное состояние.

1. Стадия восстановления психической деятельности по Т. А. Доброхотовой: 2.

2. Уровень по шкале LCFS: 2.

3. Шкала восстановления сознания (CRS) – 4 балла из 23 максимальных.

Динамика восстановления сознания носила скачкообразный характер, при обследовании через 1 месяц:

Нейроповеденческая оценка. При обследовании девочка сидит в коляске с открытыми глазами, характерны спонтанные автоматизированные движения персевераторного характера (постоянно тянет руку в рот, к голове).

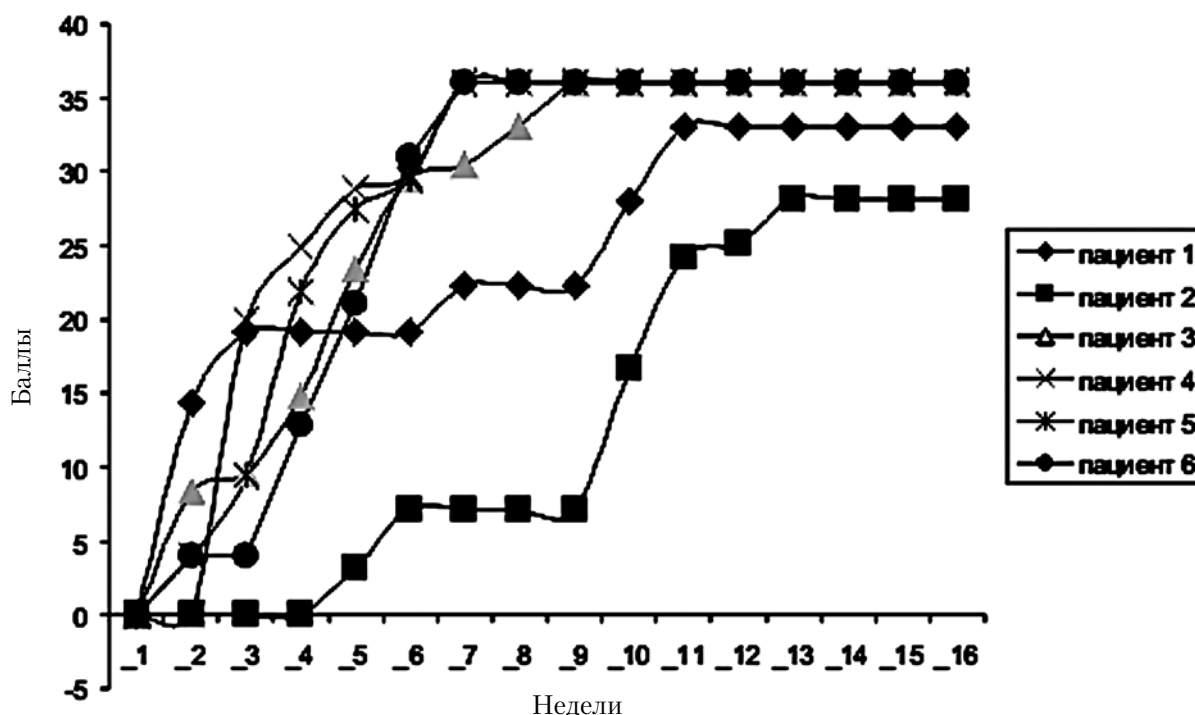


Рис. 1. Пример разных видов динамики восстановления психической деятельности от комы детей с тяжелой черепно-мозговой травмой в течение первых 16 недель по шкале Coma Recovery Scale (n = 6, предварительно проведено нормирование шкал)

— Пробуждение: самостоятельное, без дополнительной стимуляции. Внимание к задаче: нет.

— Двигательная (моторная) функция: характерны как произвольные движения целенаправленного характера, так и произвольные движения.

— Визуальная функция: фиксация взгляда на предмете и его прослеживание — есть, в целом зрительно-моторные координации затруднительны. Характерно слежение и достижение предмета, его правильное функциональное использование (карандаш, расческа, зубная щетка).

— Слуховая функция: реакция на неожиданные звуки — вздрагивание; характерно понимание речи. Правильно показывает части тела на себе (ухо, глаз, нос, рот).

— Коммуникативная функция речи: спонтанной вокализации нет; использование вокализации или других способов с коммуникативными целями: нет. Мимический, жестовый или др. ответ да / нет на вопрос — нет.

— Понимание и выполнение инструкций: характерно выполнение простых инструкций. Выполнение сложных команд на данном этапе затруднительно. Характерно латентное время ответа при выполнении команд.

Таким образом, оценка когнитивного исхода — состояние минимального сознания с нарушениями фоновых компонентов психической деятельности, таких как спонтанность, выполнение инструкций с латентным временем ответа, патологическая инертность и повышенная истощаемость психических процессов, трудности зрительно-моторных координаций.

1. Стадия восстановления психической деятельности по Т. А. Доброхотовой: 5.
2. Уровень по LOCFS: 3.
3. Шкала восстановления сознания (CRS) — 19 баллов из 23 максимальных.

Реабилитационные задачи раннего восстановительного периода:

- 1) работа с патологической инертностью психических процессов;

2) работа со зрительно-моторными координациями (рис. 2).

Так, мониторинг восстановления сознания позволяет определить динамику восстановления пациента, уточнить уровень его возможностей и поставить адекватные реабилитационные цели раннего периода.

Переход больного на уровень состояния минимального сознания позволяет проводить раннее нейропсихологическое обследование. Для состояния минимального сознания характерно наличие одного из следующих критериев [12]:

- выполнение простых команд;
- жестовый или вербальный ответ «да/нет» без оценки правильности и адекватности ответа;
- осознанная речь и /или осмысленное поведение (движения или эмоциональные реакции в ответ на внешние раздражители).

Полная нейропсихологическая диагностика на данном этапе ограничена как вследствие неполного восстановления сознания, так и сопутствующими нарушениями (первичные поражения анализаторных систем, двигательные нарушения различного генеза). В этот период пациенты недоступны полному вербальному контакту, доступным может быть понимание речи и выполнение простых инструкций. Это в свою очередь требует адаптации классических методик нейропсихологического обследования. Таким образом, нейропсихологические методики первичного обследования должны быть:

- индивидуально подобранными в зависимости от возможностей пациента;
- кратковременными по предъявлению и простыми по своей структуре;
- мультиинформативными по дальнейшему анализу;
- чувствительными для постановки реабилитационных целей при командной форме работы.

На ранних этапах восстановления применяются нижеописанные адаптированные задания нейропсихологического обследования.

1. Для оценки зрительного восприятия

Инструментарий: 1) реальные предметы (зубная щетка, фломастер, ложка, расческа и т.п.); 2) изображения реальных предметов (отдельные карточки с перцептивно-близкими

и перцептивно-отдаленными изображениями реальных предметов).

Инструкция: «Покажи (название предмета)»; «Покажи, как пользоваться этим предметом» (функциональное значение предмета).

Процедура проведения: сначала предметы (картинки) предъявляются по одному, в дальнейшем по два (слева и справа в поле зрения пациента) с обязательной сменой места предъявления.

Отслеживаются первичные и вторичные нарушения в процессе выполнения задания:

- неузнавание предметов и их изображений;
- отсутствие зрительного поиска с одной стороны зрительного поля (оптико-пространственное игнорирование);
- отчуждение смысла слова при правильном использовании предмета;
- длительность привлечения зрительного внимания к задаче;
- патологическая инертность психических процессов (выбор одного и того же предмета).

2. Для оценки импрессивной речи и слухоречевого восприятия

Инструкция: 1) «Покажи на себе: нос (рот, ухо, лоб)»; 2) «Покажи на себе в том же порядке, как я называю: нос — рот — щека».

Процедура проведения: предъявляется сначала по одному слову, потом по два, потом по три слова.

Отслеживаются первичные и вторичные нарушения в процессе выполнения задания:

- отчуждение смысла слова;
- снижение объема слухоречевого восприятия;
- патологическая инертность психических процессов.

3. Для оценки чтения

Инструкция: 1) «Прочитай и выполни: закрой глаза (открой рот, покажи нос)»; 2) «Найди картинку к этому слову».

Процедура проведения: карточки с написанной фразой. Набор карточек для оценки зрительного восприятия.

Отслеживаются первичные и вторичные нарушения в процессе выполнения задания:

- привлечение внимания к задаче;
- отсутствие выполнения как показатель непонимания прочитанного.

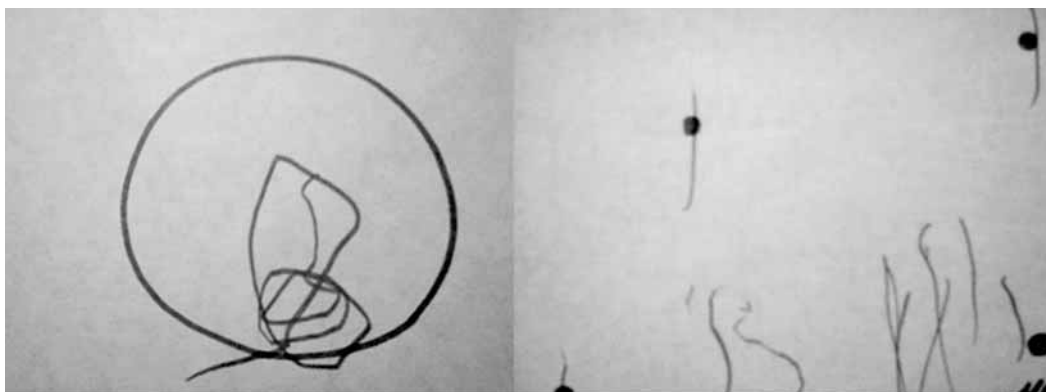


Рис. 2. Пример работы со зрительно-моторными координациями: слева — закрашивание круга, справа — зачеркивание точек

4. Для оценки счетных операций

Инструкция: «Сколько будет $2+2$, $7-5$, $12-8$?»

Процедура проведения: результаты написаны на карточках и предъявляются по 2 (правильный и неправильный) слева и справа; обязательная смена места предъявления.

5. Для оценки зрительной памяти (при сохранности зрительного восприятия)

Инструкция: «Я покажу тебе сейчас картинку, посмотри на неё и запомни. Потом тебе надо будет найти её среди других картинок».

Процедура проведения: предъявляется одна картинка из набора для оценки зрительного восприятия; потом предъявляется 3 картинки — 1 стимул, 2 дистрактора (неиспользованные ранее картинки).

По мере восстановления пациента пробы для нейропсихологической диагностики подбираются в основном по классической схеме проведения нейропсихологического исследования для детей [5–7]. Необходимо учитывать некоторые особенности нейропсихологической диагностики, имеющие большое значение именно в ситуации тяжелой черепно-мозговой травмы у детей по сравнению с другой нейрохирургической патологией.

1. Одним из значимых направлений при работе с черепно-мозговой травмой является оценка длительности и степени выраженности посттравматической амнезии (ПТА) как прогностически значимого параметра когнитивного исхода

после травмы мозга. Длительность ПТА более 1 или 2 недель может говорить о прогностически неблагоприятном когнитивном исходе [16]. Для оценки ПТА в зарубежной практике применяются следующие опросники для детей [10, 11] (см. Приложение 2). В отечественной практике оценка нарушения ориентировки включена в клиническую беседу с пациентом. Необходимо учитывать возраст ребенка при проведении клинической беседы и оценки нарушений ориентировки. Ориентировка во времени у детей до 7 лет не исследуется.

2. В связи с тем, что восстановление и нейрореабилитация пациентов раннего периода с тяжелой черепно-мозговой травмой — процесс динамичный, разворачивающийся во времени, особое место занимает мониторинг нейропсихологической симптоматики. Динамическое нейропсихологическое наблюдение проводится при постоянно меняющемся количестве нейропсихологических проб. Все пробы характеризуются поливалентностью, давая информацию о различных составляющих психической деятельности и о разных уровнях ее реализации.

Согласно нашим данным, наиболее страдающими функциями при проведении нейропсихологического обследования в первые 6 месяцев после тяжелой черепно-мозговой травмы являются нарушения нейродинамики психических процессов, нарушения функций программирования и контроля деятельности

и модально-неспецифические нарушения памяти (рис. 3).

Таким образом, на данном этапе восстановления необходимо отслеживать следующие группы нейропсихологических симптомов [2]:

- длительность посттравматической амнезии (ПТА) с оценкой расстройств сознания по типу нарушения ориентировки в месте, времени, ситуации, собственной личности;

- модально-неспецифические нарушения памяти,

- неспецифическое снижение психической активности, нарушения нейродинамики психической деятельности;

- нарушения функций программирования, регуляции и контроля деятельности.

Клинический пример описания восстановления психической деятельности по шкале CRS мальчика А. Р., 17 лет, с диагнозом «Тяжелая закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга тяжелой степени. ДАП. САК. Внутрижелудочковое кровоизлияние. Диффузный отек головного мозга»

При первичном раннем нейропсихологическом обследовании 14.04.2011, через 57 суток после травмы.

Нейроповеденческая оценка. Двигательно беспокоен, постоянно крутится в кровати; пытается снять повязки; постоянно нецеленаправленно поправляет одеяло. Совершает однотипные двигательные акты (постоянно тянет руку к матери и потом её обнимает; постоянно предьявляет жест приветствия папе). Характерны движения в правой руке персевераторного характера. В беседе отвечает на вопросы кивками головы (да/нет), но выборочно. В целом поведение носит неупорядоченный характер с выраженным дефицитом целенаправленности, программирования и контроля.

При раннем нейропсихологическом обследовании мальчик в контакт вступает формально. Инициатива в беседе и коммуникативных попытках снижена.

Ориентирован в собственной личности (знает свое имя, фамилию, возраст, имена родителей), во времени ориентирован частично: правильно называет год, время года. Возникают трудности в фиксации текущих событий.

Мальчик выполняет простые инструкции. В целом удержание сложных программ практически недоступно, выражены как системные, так и элементарные персеверации. Наблюдаются инверсии инструкций, замены программ.

Характерно нарушение нейродинамики — выраженное истощение психических процессов.

Мальчик правша (со слов мамы).

- Речь: понимание ситуативной речи доступно, отчуждения смысла слов не наблюдалось (правильно показывает картинки по слову-наименованию). Экспрессивная речь: вербального ответа нет, иногда представлен жестовый (да/нет) кивками головы, адекватность ответов снижена.

- Письмо: пишет печатными буквами, часто на одном месте, но буквы правильные и доступен звуко-буквенный анализ в начале слова (далее наступает потеря программы, персеверации).

- Зрительно-предметный гнозис: доступно правильное опознание реальных изображений предметов по слову-наименованию.

- Кинестетический праксис: сохранен. Грубые нарушения динамического праксиса.

- Чтение: простые фразы с выполнением написанной инструкции.

Таким образом, на данном этапе на первый план выступает выраженная патологическая инертность психических процессов с грубыми нарушениями программирования и контроля деятельности (грубые элементарные и системные персеверации, инверсии инструкций, замены программ деятельности, дезориентировка в месте и времени, трудности в фиксации текущих событий с косвенными признаками модально-неспецифических нарушений памяти).

При нейропсихологическом мониторинге (через 1 неделю) был выявлен значительный регресс нейропсихологической симптоматики с увеличением произвольного компонента деятельности (рис. 4).

При повторном обследовании через 8 мес. после травмы сохраняются эмоционально-личностные особенности (эйфоричность, некритичность), выраженные трудности программирования, регуляции и контроля деятельности, а также модально-неспецифические нарушения памяти.

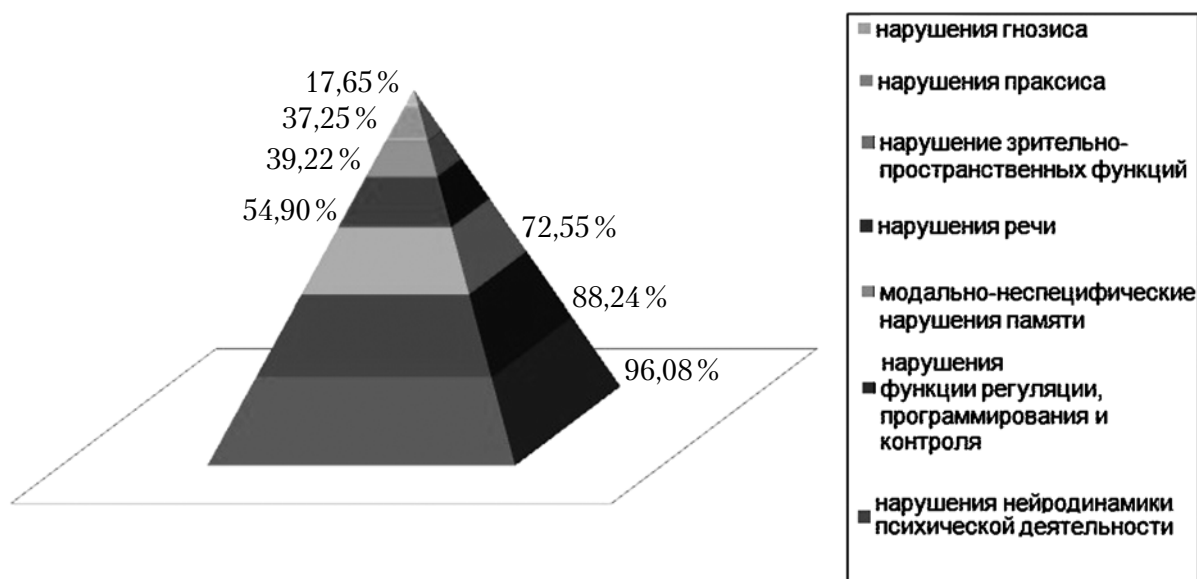


Рис. 3. Нарушения высших психических функций у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой при нейропсихологическом исследовании в первые 6 мес. после травмы (n = 51)

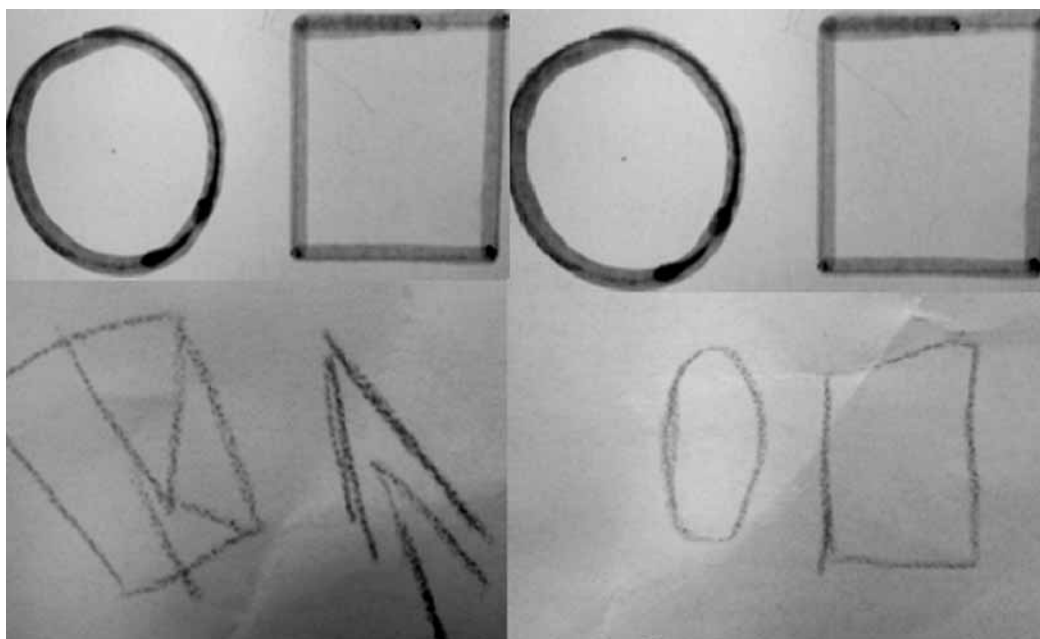


Рис. 4. Копирование геометрических фигур: слева — при первичном обследовании, справа — через 1 неделю

При ранней нейропсихологической диагностике ведущим нарушением выступают функции программирования и контроля деятельности с выраженной патологической инертностью, потерей целенаправленности поведения, что в свою очередь часто связано с поражением лобных

долей и диффузно-аксональным повреждением. Так, основная цель раннего периода восстановления — увеличение произвольного компонента деятельности, что включает следующие задачи:

— снижение выраженности неспецифической нейропсихологической симптоматики

Таблица

Первичная оценка состояния сознания ребенка после комы			
Вегетативное состояние	Состояние минимального сознания	Состояние спутанного сознания	Состояние ясного сознания
Мониторинг восстановления сознания ребенка с применением шкал: — Coma Recovery Scale (CRS); — шкала уровней когнитивных функций (LCFS); — шкала стадий восстановления психической деятельности (Т. А. Доброхотова)		1. Нейропсихологическая диагностика с акцентом: — на оценку длительности и степени выраженности посттравматической амнезии (ПТА); — модально-неспецифические нарушения памяти; — неспецифическое снижение психической активности, нарушения нейродинамики психической деятельности; — нарушения функций программирования, регуляции и контроля деятельности. 2. Мониторинг регресса выраженности нейропсихологической симптоматики	Нейропсихологическая диагностика с применением классических методик
—	Проведение раннего нейропсихологического обследования с применением адаптированных методик		
—	Наиболее раннее выявление нарушений высших психических функций с последующим направленным восстановительным обучением		

(аспонтанности, патологической инертности психических процессов);

— увеличение самоконтроля над протеканием как физиологических, так и когнитивных процессов;

— организация правильного взаимодействия пациента с предметами окружающей обстановки.

Основными путями восстановления при ранней реабилитации является подкрепление, усиление и восстановление ранее приобретенных пациентом способов поведения, формирование новых паттернов когнитивной активности на основе компенсаторных перестроек поврежденных нейрональных систем [3].

Одним из примеров реабилитационных приемов для снижения патологической инертности психических процессов,perseverаций является введение «смыслоорганизующего предмета». Достаточно часто наблюдаются

неконтролируемые движения в руках perseverаторного нецеленаправленного характера (дети часто тянут руки в рот, к голове). Если ребенок повторяет движения по направлению к голове, то возможно использование сначала расчески (как наиболее близкого по функциональному назначению к производимому движению предмета), потом использование ложки, чашки, зубной щетки, полотенца (назначение с постепенным удалением).

Так, функциональное значение предмета выступает фактором, способствующим отторжению нецеленаправленных движений.

Таким образом, задачи нейропсихологического сопровождения детей с тяжелой черепно-мозговой травмой основаны на уровне восстановления сознания, в зависимости от которого разрабатываются определенные методы диагностики и восстановительного обучения (см. табл.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белова А.Н. *Нейрореабилитация: Руководство для врачей.* — М., 2000. — 566 с.
2. Гогитидзе Н.В. *Нейропсихологические исследования при черепно-мозговой травме // Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство. Ч. 1./под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потанова.* — М.: «Антидор», 1998. — С. 314–322.
3. Григорьева В.Н., Ковязина М.С., Тхостов А.Ш. *Когнитивная реабилитация больных с инсультом и черепно-мозговой травмой: Монография.* — Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2012. — 324 с.
4. Доброхотова Т.А. *Нейропсихиатрия.* — Новосибирск, 2006. — 304 с.
5. Кроткова О.А., Карасева Т.А., Найдин В.Л. *Количественная оценка нарушений памяти у неврологических и нейрохирургических больных.* — М.: МЗ СССР, 1983. — 30 с.
6. Лурия А.Р. *Высшие корковые функции человека.* — СПб.: Питер, 2008. — 624 с.
7. Микадзе Ю.В. *Нейропсихология детского возраста.* — СПб.: Питер, 2008. — 288 с.
8. *Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников/под общей ред. Т.В. Ахутиной, О.Б. Иншаковой.* — М.: В. Секачев, 2008. — 128 с.
9. Ansell B.J., Keenan J.E. *The Western Neuro Sensory Stimulation Profile: a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients // Arch. Phys. Med. Rehabilitation.* — 1989. — Vol. 70 (2). — P. 104–108.
10. Ewing-Cobbs L., Fletcher J.M., Levin H.S. *Neuropsychological sequelae following pediatric injury // Head Injury Rehabilitation: Children and Adolescents/Edited by M. Ylvisaker.* — San Diego, CA, College-Hill, 1985. — P. 71–89.
11. Ewing-Cobbs L., Levin H.S., Fletcher J.M., Miner M.E., Eisenberg H.M. *The Children's Orientation and Amnesia Test: Relationship to Severity of Acute Head Injury and to Recovery of Memory // Neurosurgery.* — 1990. — № 27 (5). — P. 683–691.
12. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. *The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria // Neurology.* — 2002. — № 58. — P. 349–353.
13. Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J. *The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement Characteristics and Diagnostic Utility // Arch. Phys. Med. Rehabilitation.* — 2004. — № 85 (12). — P. 2020–2029.
14. Gill-Thwaites H. *The Sensory Modality Assessment Rehabilitation Technique — a Tool for Assessment and Treatment of Patients with Severe Brain Injury in a Vegetative State // Brain Injury.* — 1997. — № 11 (10). — P. 723–734.
15. Hagen C., Malkmus D., Durham P. *Levels of cognitive functioning // Rehabilitation of the head injured adult: comprehensive physical management.* — C.A. Downey, Rancho Los Amigos Hospital Inc., 1987.
16. Lovell M.K., Franzen M.D. *Neuropsychological assessment // Silver J.M., Yudofsky S.C., Hales R.E. Neuropsychiatry of Traumatic Brain Injury.* — Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994. — P. 152–153.
17. Rappaport M., Hall K.M., Hopkins H.K. et al. *Disability rating scale for severe head trauma: coma to community // Arch. Phys. Med. Rehabilitation.* — 1982. — № 63. — P. 118–123.
18. Shiel A., Horn S., Wilson B.A., McLellan D.L., Watson M., Campbell M. *The Wessex Head Injury Matrix scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patients recovery after severe head injury // Clin. Rehabil.* — 2000. — № 14. — P. 408–416.



Приложение 1. Описательные шкалы, применяемые при оценке восстановления психической деятельности и когнитивных функций

Стадии восстановления психической деятельности		
ФИ пациента		
Дата поступления:		ШКГ при поступлении:
Стадия		Недели:
		Дата:
	Синдром	Описание состояния пациента
1	Кома	Психическая деятельность отсутствует
2	Вегетативное состояние	Психическая деятельность отсутствует
2.1	<i>Стадия разрозненных реакций</i> с краткими периодами бодрствования. Глазные яблоки неподвижны или совершают плавающие движения. Возможны экстрапирамидные явления, жевательные, сосательные, глотательные движения. Реагируют на боль сначала хаотическими движениями, затем — направленными к месту боли. Это означает, что больные ощущают боль, формируется простейший сенсомоторный акт	
2.2	<i>Стадия реинтеграции простейших сенсорных и моторных реакций</i> характеризуется удлинением периодов бодрствования. Более отчетливо соответствие ритма сон — бодрствование дневному и ночному времени суток. Становятся постоянными направленные к месту боли движения. Возможна элементарная вокализация. Условным признаком завершения этой стадии можно считать мимические, двигательные реакции больных на голос и тактильные стимуляции близких больному людей, а также появление спонтанных движений	
2.3	<i>Стадия реинтеграции простейших психомоторных и психосенсорных реакций.</i> Становятся более разнообразными спонтанные движения, постепенно приобретающие свойство произвольности. Завершением последней стадии вегетативного статуса можно считать первую фиксацию взора. Позднее восстанавливается слежение взором	
3	Акинетический мутизм	Есть акинезия и мутизм при возможности фиксации взора и слежения
4	Акинетический мутизм с эмоциональными реакциями	
5	Мутизм с пониманием речи	
5.1	<i>Стадия восстановления понимания речи.</i> Больные лежат с открытыми глазами, поворачивают голову в сторону звука или света. У них постоянны и устойчивы фиксация взора и слежение. Возможно выполнение простых инструкций	
5.2	<i>Стадия восстановления собственной речи.</i> Спонтанные движения разнообразны. Завершается стадия первым произнесением слов — фразовая речь (возможно проведение полного нейропсихологического обследования)	
6	Дезинтеграция (реинтеграция) речи	Синдромы дезинтеграции и реинтеграции (начинаются с состояния спутанности) сознания
7	Амнестическая спутанность	
8	Интеллектуально-амнестическая недостаточность	
9	Психопатоподобный синдром	
10	Неврозоподобный синдром	

после комы по Т. А. Доброхотовой

																Возраст:
																Дата начала обследования:

Диагноз:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Уровни когнитивных функций, Медицинский центр ранчо Лос Амигос, расширенная шкала Rancho Los Amigos medical center, levels of cognitive functioning (RLAS-LCF-R) (по Danese Malkmus, Kathryn Stenderup, 1987)																			
ФИ пациента											Возраст:								
Дата поступления:				ШКФ:		Диагноз:					Дата начала обследования:								
Недели				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Дата																			
Уровни																			
I	Нет реакции — уровень тотальной зависимости, потребности в помощи																		
II	Генерализованная реакция — уровень тотальной зависимости, потребности в помощи																		
III	Локализованный ответ — уровень тотальной зависимости, потребности в помощи																		
IV	Спутанность — ажитация — уровень зависимости — максимальный объем помощи																		
V	Спутанность — неадекватность — уровень зависимости — максимальный объем помощи																		
VI	Спутанность — адекватность — средний уровень зависимости, объема помощи																		
VII	Автоматизм — адекватность — минимальный уровень зависимости, объем помощи в повседневной жизни																		
VIII	Целенаправленно-адекватные поведенческие реакции — уровень зависимости — объем помощи по запросу																		
IX	Целенаправленно-адекватные поведенческие реакции — уровень зависимости — объем помощи по запросу																		
X	Целенаправленно-адекватные поведенческие реакции — уровень зависимости — изменяющаяся независимость																		

Приложение 2. Children's Orientation and Amnesia Test (COAT)

Children's Orientation and Amnesia Test (COAT). 3–7 лет Детский тест ориентировки и памяти (ДТОП)					
ФИ:		Возраст:	Дата обл.:		
Диагноз:		ШКГ при поступлении:	Дата травмы:		
Инструкция:					
Начните с представления себя по имени (например, меня зовут доктор _____) и убедитесь, что он помнит ваше имя. Баллы для правильного ответа (показаны в скобках к каждому ответу) отмечаются в колонке с правой стороны теста. Следует отметить сумму баллов по каждому пункту в нижнем правом углу. Для детей в возрасте 3–7 лет используется только 2 части: общая ориентировка и память. Весь тест предназначен для детей 8–15 лет					
				Инд	Балл
Общая ориентировка					
1	Как тебя зовут?	Имя (2) _____ Фамилия (3) _____			5
2	Сколько тебе лет? Когда у тебя день рождения?	(3) _____ Месяц (1) _____ День (1) _____			5
3	Где ты живешь?	Город (3) _____ Страна (2) _____			5
4	Как зовут твоего папу? Как зовут твою маму?	(5) _____ (5) _____			10
5	В какой школе ты учишься? В каком классе?	(5) _____ (5) _____			10
6	Где ты сейчас?	(5) _____ (возможно перефразировать вопрос: «Ты сейчас дома?» или «Ты сейчас в больнице?» – если вопрос перефразирован, то ребенок должен правильно ответить на два вопроса)			5
7	Сейчас день или ночь?	(5) _____			5
Память					
13	Повтори цифры за мной в том же порядке, в каком я их тебе назову.	(прекратите проведение, если ребенок неправильно повторил обе серии цифр любой длины; поставьте 2, если правильное повторение в обеих сериях цифр и 1, если только в одной) 3 5 _____; 58 42 _____; 643 926 _____; 7216 3279 _____; 35296 81493 _____; 539418 724856 _____; 8129365 4739128 _____ (14)			14
14	Сколько пальцев я держу (сколько пальцев ты видишь)?	2 пальца (2) _____ 3 пальца (3) _____ 10 пальцев (5) _____			10
15	Что такое «Улица Сезам» (или любая другая передача)?	(10) _____ (можете заменить любым другим знаменитым телешоу для детей)			10
16	Как меня зовут?	(10) _____			10
Общий балл					45+44
Ewing-Cobbs et al. The Children's Orientation and Amnesia Test: Relationship to Severity of Acute head injury and to recovery of memory /Neurosurgery. – 1990. – № 27. – P. 683–691					
Примечания:					

* Предназначен для оценки посттравматической амнезии у детей от 3 до 15 лет.

Children's Orientation and Amnesia Test (COAT). 8–15 лет Детский тест ориентировки и памяти (ДТОП)					
ФИ:		Возраст:	Дата обл.:		
Диагноз:		ШКГ при поступлении:	Дата травмы:		
Инструкция:					
Начните с представления себя по имени (например, меня зовут доктор _____) и убедитесь, что он помнит ваше имя. Баллы для правильного ответа (показаны в скобках к каждому ответу) отмечаются в колонке с правой стороны теста. Следует отметить сумму баллов по каждому пункту в нижнем правом углу. Для детей в возрасте 3–7 лет используется только 2 части: общая ориентировка и память. Весь тест предназначен для детей 8–15 лет					
				Инд	Балл
Общая ориентировка					
1	Как тебя зовут?	Имя (2) _____ Фамилия (3) _____			5
2	Сколько тебе лет? Когда у тебя день рождения?	(3) _____ Месяц (1) _____ День (1) _____			5
3	Где ты живешь?	Город (3) _____ Страна (2) _____			5
4	Как зовут твоего папу? Как зовут твою маму?	(5) _____ (5) _____			10
5	В какой школе ты учишься? В каком классе?	(5) _____ (5) _____			10
6	Где ты сейчас?	(5) _____ (возможно перефразировать вопрос: «Ты сейчас дома?» или «Ты сейчас в больнице?» – если вопрос перефразирован, то ребенок должен правильно ответить на два вопроса)			5
7	Сейчас день или ночь?	(5) _____			5
Ориентация во времени					
8	Сколько сейчас времени?	(5) _____ (правильно=5, несоответствие меньше 1 часа = 4, больше 1 часа = 2, в 2 часа = 1)			5
9	Какой день недели?	(5) _____ (правильно = 5, несоответствие в 1 = 4, в 2 = 3, в 3 = 2, в 4 = 1)			5
10	Какой день месяца (какое число)?	(5) _____ (правильно = 5, несоответствие в 1 день = 4, в 2 = 3, в 3 = 2, в 4 = 1)			5
11	Какой сейчас месяц?	(10) _____ (правильно = 10, несоответствие в 1 месяц = 7, в 2 = 4, в = 1)			10
12	Какой сейчас год?	(15) _____ (правильно = 15, несоответствие в 1 год = 10, в 2 года = 5, в 3 года = 1)			15
Память					
13	Повтори цифры за мной в том же порядке, в каком я их тебе назову	(прекратите проведение, если ребенок неправильно повторил обе серии цифр любой длины; поставьте 2, если правильное повторение в обеих сериях цифр и 1, если только в одной) 3 5 _____; 58 42 _____; 643 926 _____; 7216 3279 _____; 35296 81493 _____; 539418 724856 _____; 8129365 4739128 _____ (14)			14

Окончание таблицы

14	Сколько пальцев я держу (сколько пальцев ты видишь)?	2 пальца (2) _____ 3 пальца (3) _____ 10 пальцев (5) _____		10
15	Что такое «Улица Сезам» (или любая другая передача)?	(10) _____ (можете заменить любым другим знаменитым телешоу для детей)		10
16	Как меня зовут?	(10) _____		10
Общий балл				45+44
Ewing-Cobbs et al. The Children's Orientation and Amnesia Test: Relationship to Severity of Acute head injury and to recovery of memory / Neurosurgery. — 1990. — № 27. — P. 683–691				

* Предназначен для оценки посттравматической амнезии у детей от 3 до 15 лет.

© М. А. Легздайн, Е. Д. Алексеев, Г. В. Дойлида, 2012

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКОГО ПЕРЕДНЕГО МЕНИНГОЦЕЛЕ КРЕСТЦА

М. А. Легздайн, Е. Д. Алексеев, Г. В. Дойлида

Кафедра нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург, Россия

Пороки развития каудального отдела позвоночника и спинного мозга являются актуальной проблемой в нейрохирургии и в настоящее время. В работе приводится описание редкого порока развития — переднего менингоцеле крестца. Автор удачно приводит литературные данные и описание клинического наблюдения успешного хирургического лечения этой патологии. Подобное наблюдение не только позволяет расширить кругозор нейрохирургов, но и будет полезным для ряда специалистов общего профиля.

Ключевые слова: спинальные дизрафии, пороки развития спинного мозга, спинномозговые грыжи.

Diagnostic and treatment of spinal cord developmental anomalies are actual problems in neurosurgery. A rare case of anterior sacral meningocele is reported with a review of the literature. This article presents a case of a successful surgical treatment of this pathology. Such medical surveillance let us enrich the knowledge not only in the sphere of neurosurgery but also in general medical practice.

Key words: spinal dysraphism, congenital anomalies of a spinal cord, myelomeningocele

Введение

Спинальные дизрафии — группа пороков развития спинного мозга, спинномозговых корешков, оболочек, позвонков, связанных с неполным закрытием тканей мезодермального и эктодермального происхождения вдоль срединного шва. Этиология и патогенез спинальных дизрафий остаются предметом изучения. Пороки развития каудального отдела позвоночника и спинного мозга могут проявляться вялыми параличами и парезами нижних конечностей, различными расстройствами чувствительности, недержанием мочи и кала, выраженными трофическими изменениями, деформациями позвоночника, нижних и верхних конечностей, костей таза, нарушением деятельности внутренних органов. Частота дизрафий составляет 0,05–0,25 случаев на 1000 новорожденных, и в 87 % они локализируются в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Эти статистические данные предполагают наличие в Российской Федерации на протяжении каждой декады более 35 000 пациентов, страдающих данной патологией [14–16].

Скрытые незаращения позвоночника традиционно локализируются в пояснично-крестцовой области и обычно клинически не проявляются.

Часто их случайно находят при лучевых исследованиях позвоночника. Со времени первых описаний скрытых незаращений позвоночника считалось, что эта аномалия, обусловленная нарушением окостенения, не требует специального лечения. Типичным для всех видов и форм спинальных дизрафий является их заднее расположение с дефектом заднего полукольца позвоночного канала. Менее чем в 1 % случаев дефект формируется на переднебоковой поверхности канала вследствие незаращения тел позвонков (Spina bifida anterior). Встречается редко и в основном является случайной находкой на спондилограммах, однако может сочетаться с другими дефектами развития, в частности передними спинномозговыми грыжами [1–3, 9, 10, 17, 23].

Подход к лечению спинальных дизрафий зависит от конкретных проявлений заболевания и должен быть индивидуальным для каждого отдельного случая. Развитие микрохирургии, операционной увеличительной оптики, методов интраоперационной навигации и электрофизиологического контроля позволяют регламентировать ход операции и сделать ее нетравматичной и эффективной. Операция должна включать реконструкцию нейрососудистых элементов, максимально щадящий миелолиз

и радикулолиз, восстановление целостности оболочек спинного мозга, устранение нарушений ликвородинамики, реконструкцию позвоночника с обеспечением его мобильности и опорной функции.

Клинический случай

Пациентка Р., 23 года, обратилась в клинику нейрохирургии ВМедА им. С.М. Кирова с жалобами на учащенное мочеиспускание, бесплодие, диспареунию. Неврологическая симптоматика отсутствовала. В ходе гинекологического обследования при УЗИ и МРТ органов малого таза выявлена киста больших размеров (120 x 110 x 100 мм, диаметр ворот в пределах 20 x 33 мм), связанная с дуральным мешком. Дальнейшее обследование проводилось в нейрохирургическом стационаре. Выполнены МРТ и КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и малого таза: верифицировано больших размеров переднее менингоцистоцеле терминального отдела позвоночника на фоне аплазии крестцовых (S3-5) и копчиковых позвонков (рис. 1, 2). Пациентке была выполнена операция: пластика терминального отдела дурального мешка, опорожнение кисты малого таза с помощью эндоскопической видеоассистенции. В ходе операции дорзальным доступом был скелетирован нижний край редуцированного S3 позвонка. Выделены дуральный мешок и ворота кисты, уходящей в малый таз. После электрофизиологического исследования дуральный мешок вскрыт, киста опорожнена. С применением жесткого и гибкого нейрорэндоскопа выполнена эндоскопическая ревизия прилегающего субдурального пространства и менингоцистоцеле. Визуализированы корешки спинного мозга, находящиеся в дуральном мешке. В полости кисты нервных структур не выявлено. Прилежавшие к воротам кисты два спаянных между собой корешка мобилизованы. Ворота кисты выделены циркулярно, прошиты кисетным швом с оставлением корешков вне полости кисты и её ворот. Выполнена герметизация сформированной терминальной цистерны биологическим клеем Тиссукол Кит, которая



Рис. 1. МРТ пояснично-крестцового отдела больной в сагиттальной проекции



Рис. 2. МРТ малого таза больной в аксиальной проекции

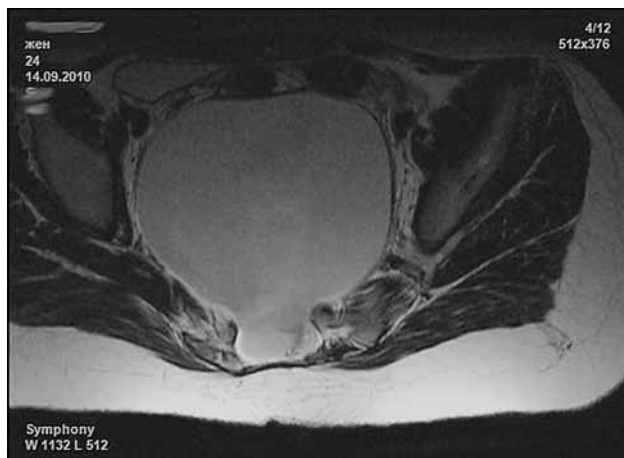


Рис. 3. Контрольное МРТ пояснично-крестцового отдела больной в сагиттальной проекции после операции

дополнена пластикой твердой мозговой оболочки свободным мышечно-апоневротическим лоскутом. Изолированная от дурального мешка киста частично опорожнена. Полость оставлена открытой для последующего самопроизвольного внутреннего дренирования. В целях профилактики послеоперационной ликвореи и рецидива заболевания пациентке на протяжении семи суток назначен строгий постельный режим. Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением. В раннем послеоперационном периоде отмечен регресс расстройств мочеиспускания, полностью купированы боли внизу живота. В отдаленном периоде отмечено значительное улучшение в половой сфере. При контрольных МР-исследованиях отмечено значительное уменьшение размеров кисты сразу после операции и практически полное её исчезновение через 6 месяцев (рис. 3). Пациентка наблюдается у гинеколога и планируется беременность.

Целью публикации настоящего клинического наблюдения является демонстрация того, как протекающий бессимптомно в детстве сложный порок развития терминального отдела позвоночника и спинного мозга может стать причиной грубых функциональных нарушений в зрелом возрасте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андрианов В.Л., Баиров Г.А., Садофьева В.И., Раёв Р.Э. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и подростков. — Л.: Медицина, 1985. — 256 с.
2. Баширова Ф.Х. Возрастные варианты форм грудных и поясничных позвонков // Профилактика и лечение ортопедических заболеваний у детей. — Казань, 1987. — С. 59–64.
3. Беленький В.Е. Механизм образования деформаций позвоночника при сколиозе // Ортопед. травматол. — 1977. — № 3. — С. 20–27.
4. Белогорская Е.В., Александрова Л.Я., Уразаев Р.А. Структура врождённых пороков развития у новорождённых // Казанский мед. журн. — 1987. — Т. 68, № 6. — С. 450–451.
5. Борисевич А.И. Изменчивость сегментов позвоночного столба. // Тр. Саратовского мед. ин-та. — 1968. — Т. 56. — С. 14–19.
6. Дулаев А.К., Надулич К.А., Теремшенок А.В. и др. Лечение пациентки с истинным спондилолистезом L5 позвонка IV степени // Хирургия позвоночника. — 2006. — № 1. — С. 62–65.
7. Минасов Б.Ш. Концептуальный подход к патологии позвоночника // Современные медицинские технологии и перспективы развития военной травматологии и ортопедии: Матер. конф. НИИТО им. Р.Р. Вредена. — СПб., 2000. — С. 105–106.
8. Минасов Б.Ш. Доктрина хирургического лечения при патологии позвоночника // Современные медицинские технологии и перспективы развития военной травматологии и ортопедии: Матер. конф. НИИТО им. Р.Р. Вредена. — СПб., 2000. — С. 106–107.
9. Михайловский М.В., Фомичев Н.Г. Хирургия деформаций позвоночника. — Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2002. — 432 с.
10. Михайловский М.В. Этапы развития вертебральной хирургии: исторический экскурс // Хирургия позвоночника. — 2004. — № 1. — С. 10–24.
11. Рыц И. А, Сибирская П.В. Комплексное рентгенографическое изучение врожденной аномалии позвоночника, // Патология позвоночника / под ред. Я.Л. Цивьян. — Новосибирск, 1972. — С. 121–127.
12. Светлов П.Г. Этиология и патогенез аномалий развития в свете проблематики общей эмбриологии и генетики // Тез. докл. 2 Всесоюз. конф. патологоанатомов. — Минск, 1962. — С. 50–52.
13. Тиходеев А. Мини-инвазивная хирургия позвоночника. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. — 96 с.
14. Ульрих Э.В., Мушкин, А.Ю. Хирургическое лечение пороков развития позвоночника у детей. — СПб.: Элби-СПб, 2007. — 104 с.

15. Фищенко В.Я., Улещенко В.А. Врожденные деформации и их роль в развитии деформаций позвоночника // Тр. IV Всесоюз. съезда травматологов-ортопедов. — М., 1982. — С. 176–180.
16. Юмашев Г.С. Аномалии развития позвоночника как одна из главных причин тяжелых ортопедических заболеваний и лечение этих заболеваний // Тр. IV Всесоюз. съезда травматологов-ортопедов. — М., 1982. — С. 171–176.
17. Abumi K., Panjabi M.M., Duranceau J. Biomechanical evaluation of spinal fixation devices // Spine. — 1989. — Vol. 14, № 11. — P. 1249–1255.
18. Aydogan M., Ozturk C., Tezer M. et al. Posterior vertebrectomy in kyphosis, scoliosis and kyphoscoliosis due to hemivertebra // J. Pediatr. Orthop. B. — 2008. — Vol. 17, № 1. — P. 33–37.
19. Belmont-Jr P.J., Kuklo T.R., Taylor K.F. et al. Intraspinous anomalies associated with isolated congenital hemivertebra: the role of routine magnetic resonance imaging // J. Bone Jt. Surg. (Amer.). — 2004. — Vol. 86-A, № 8. — P. 1704–1710.
20. Bergoin M., Bollini G., Taibi L. et al. Excision of hemivertebrae in children with congenital scoliosis // Ital. J. Orthop. Traumatol. — 1986. — Vol. 12. — P. 179–184.
21. Bohlman H.H., Cook S.S. One-stage decompression and posterior-lateral and interbody fusion for lumbosacral spondylolisthesis through a posterior approach // J. Bone Jt. Surg. — 1982. — Vol. 64-A, № 3. — P. 415–418.
22. Carcassonne M., Gregoire A., Hornung H. L'ablation de l'hemivertebre «Libre»; traitement preventif de la scoliose congenitale // Chirurgie. — 1977. — Vol. 103. — P. 110–115.
23. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries // Spine. — 1983. — Vol. 8, № 8. — P. 817–831.
24. Dias M.S., Li V., Landi M. et al. The embryogenesis of congenital vertebral dislocation: early embryonic buckling? // Pediatr. Neurosurg. — 1998. — Vol. 29, № 6. — P. 281–289.
25. Goldberg C.J., Moore D.P., Fogarty E.E., Dowling F.E. Growth patterns in patients with unoperated congenital vertebral anomaly // Stud. Health Technol. Inform. — 2002. — № 91. — P. 101–103.
26. Hart R.A., Mirza A.J., Spratt K.J. et al. An evaluation of the natural history and outcomes of congenital scoliosis // Final program of Scoliosis Research Society 36th Annual Meeting. — Cleveland, Ohio (U.S.A.), 2001. — 63 p.



© В. А. Бельченко

ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ЧЕРЕПА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧМТ

В. А. Бельченко

НПЦ НПД детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, Москва, Россия

Несмотря на то, что сегодня практически не осталось ни одной части черепа, которая не могла бы быть подвергнута репозиции или реконструкции, устранение обширных дефектов мозгового и лицевого черепа по-прежнему остается одной из актуальных и сложных задач. Дефект костей верхней и средней зон лицевого скелета должен быть устранен с помощью эндопротеза из титана или аутотрансплантата со свода черепа. При краниофациальной травме целесообразно использовать трансвенечный доступ, который позволяет провести ревизию и реконструкцию двух верхних третей лицевого скелета и всего свода черепа с соблюдением принципа анатомичности. С целью подхода к конкретным анатомическим образованиям (нижней и верхней челюстям, верхнечелюстным пазухам, нижнеглазничным краям и нижней стенке глазницы, крыльным хрящам и перегородке носа) основной доступ может быть дополнен разрезами внутри естественных полостей (полость рта, нижний конъюнктивальный свод, полость носа). Основные принципы лечения больных с острой травмой и посттравматическими дефектами и деформациями костей черепа включают в себя: 1) использование оперативных доступов, обеспечивающих свободное манипулирование и визуальный контроль в области оперативного вмешательства; 2) исключение патологической среды, связанной с хроническими посттравматическими синуситами и дакриоциститами; 3) реконструкция или эндопротезирование утраченных костей с обеспечением жесткой фиксации эндопротезов, репонированных костных структур и аутотрансплантатов; 4) минимизация неконтролируемого рассасывания костных аутотрансплантатов путем использования близких по структуре донорских участков.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, дети, краниофациальная травма, реконструкция поврежденного лицевого скелета.

Although nowadays there is no any part of a skull which could not be repositioned or reconstructed, elimination of extensive defects of brain and facial bones is still the most topical and complicated task. Defect of bones upper and middle zones of facial skull must be eliminated with the help of titanic endoprosthesis or autoplatic graft from the skull cap. In case of craniofacial trauma is proper to apply transcoronal access, which allow to fulfill revision and reconstruction of two third of upper part of facial skull and all skull cap keeping the anatomic principle. In order to have an access to the particular anatomic formations (bottom and upper jaws, maxillary sinus, orbit et al) main access could be added by the incisions inside the natural cavities (oral cavity and nose). Main principles of treatment of patients with critical trauma and posttraumatic defects and deformations of bones of skull, includes the following: 1) usage of surgical approaches, which allow free manipulation and visual control in the area of surgical intervention; 2) exclusion of pathological environment, connected with chronic posttraumatic sinusitis and inflammation of plaintive gland; 3) reconstruction or endoprosthesis replacement of lost bones with tough fixation of endoprosthesis, repair of bone structures and autoplatic graft; 4) minimization of uncontrolled resorption of bone autoplatic graft through usage of similar structure of donor segments.

Key words: cerebral injuries, children, craniofacial trauma, reconstruction of injuries of facial bones.

В последние 30–40 лет и нейрохирурги, и челюстно-лицевые хирурги столкнулись с очень тяжелой проблемой — посттравматическими деформациями черепно-лицевой области. Связано это в первую очередь с возросшей частотой автомобильных аварий и техногенных катастроф, во вторую — с недостаточно квалифицированной помощью больным на ранних

этапах лечения. Последний момент в немалой степени зависит и от отсутствия адекватного алгоритма лечения больных с сочетанной черепно-лицевой травмой, когда врач должен четко понимать, что, спасая жизнь больного, нужно думать и о его будущем. Следует заметить, что среди причин, приводящих к возникновению посттравматических деформаций

костей мозгового и лицевого черепа, ведущее место занимают не устраненные вовремя травматические повреждения и ошибки в лечении. Посттравматические деформации — это сложный комплекс нарушений целостности костных и мягкотканых структур, возникающих под воздействием травмирующей силы, не устраненных вовремя переломов, воспалительных и рубцовых изменений в костях и мягких тканях, приводящих к формированию стойких функциональных и косметических нарушений.

Сегодня уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что вопросами оказания квалифицированной помощи пострадавшим с сочетанной черепно-мозговой травмой должны заниматься мультидисциплинарные бригады врачей, в состав которых входит и нейрохирург, и челюстно-лицевой хирург. При этом специалисты, занимающиеся лечением детей с черепно-лицевой травмой или посттравматическими деформациями, должны осознавать, что, реконструируя деформированные или утраченные в результате травмы кости черепа, его полостные образования, такие как полость черепа, придаточные пазухи носа, глазницы, полость носа, не только создают необходимые условия для возвращения защитной, опорной и формообразующей функций черепа, но способствуют дальнейшему нормальному развитию ребенка.

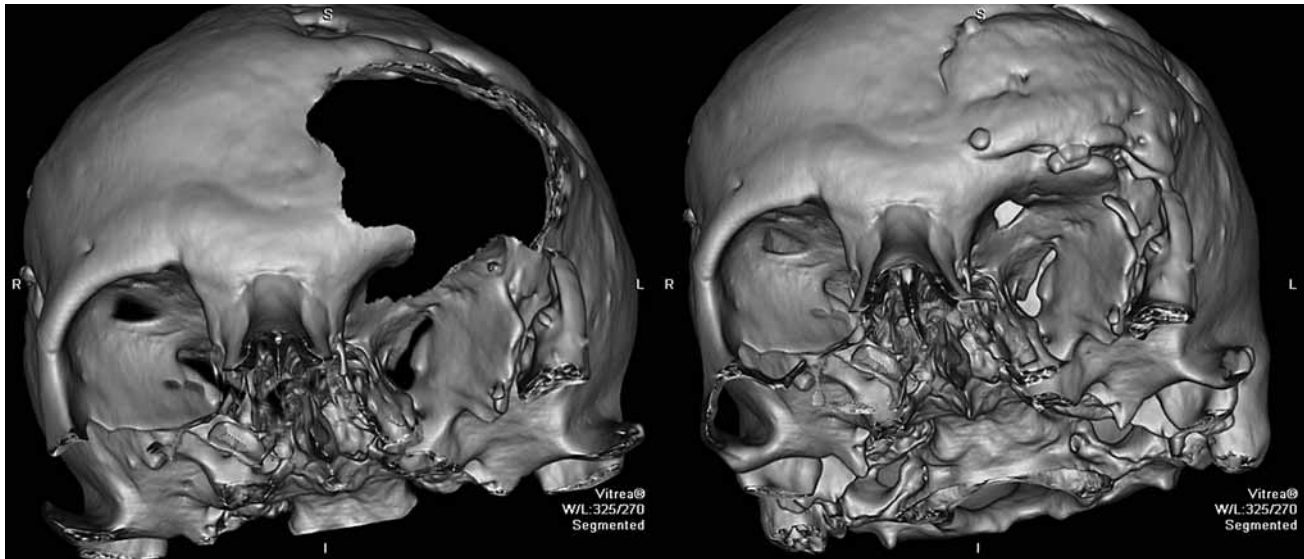
Несмотря на то, что сегодня практически не осталось ни одной части черепа, которая не могла бы быть подвергнута репозиции или реконструкции, устранение обширных дефектов мозгового и лицевого черепа по-прежнему остается одной из актуальных и сложных задач. Именно поэтому в ряду проблем, затрагивающих интересы черепно-лицевой хирургии, вопросы аутотрансплантации, эндопротезирования и реконструкции костей черепа заслуживают особого внимания. Прежде всего это связано со спецификой строения самого лицевого скелета, затем — с неизменными трудностями, возникающими при восстановлении костей, разрушенных в результате травмы. Ситуация еще больше осложняется, когда репозиция сломанных и смещенных костных



Рис. 1. Посттравматические деформации

фрагментов по тем или иным причинам не была выполнена вовремя или не проводилась вовсе, или, что иногда еще хуже, была выполнена неадекватно, со значительной утратой костной ткани (примерно по такому сценарию развивается основная масса посттравматических деформаций) и здесь уже речь идет о деформированных костях, окруженных рубцово-измененными мягкими тканями (рис. 1). В результате, как правило, массивных повреждений костей черепа с вовлечением в патологический процесс разрушенных придаточных пазух носа в посттравматическом периоде у таких больных формируются хронические очаги инфекции.

Нужно признать, что технические аспекты костно-реконструктивных операций на лицевом и мозговом черепе вполне оправданно считаются сложными и требуют от специалиста соответствующей подготовки и освоения



а б
Рис. 2. Устранение дефекта с помощью эндопротеза: а — до операции; б — после закрытия дефекта



Рис. 3. Закрытие дефекта верхней зоны лица с помощью эндопротеза из титана

современных высокотехнологичных методов лечения. Именно использование современных оперативных методов во многом изменило традиционный подход к лечению больных с травматическими дефектами и деформациями костей черепа и кардинально улучшило результат лечения. Получившие широкое распространение методики реконструкции и иммобилизации костей лицевого скелета, основанные на ручной или инструментальной репозиции костных фрагментов закрытым способом или через ограниченные оперативные доступы с использованием только проволочных швов и межчелюстной фиксации,

как не обеспечивающие решения поставленных задач должны быть заменены на более анатомичные и современные. Оптимальными и наиболее оправданными оперативными доступами при реконструкции костей верхней и средней зон лицевого скелета являются трансвенечный и внутриротовой.

Дефект костей верхней и средней зон лицевого скелета должен быть устранен с помощью эндопротеза из титана или аутотрансплантата со свода черепа (рис. 2, 3).

Устранение дефекта нижней челюсти должно осуществляться с использованием костного трансплантата, предпочтительнее использовать в этих случаях полнослойный аутотрансплантат с теменной кости. Костные отломки, эндопротез или аутотрансплантат должны быть закреплены конструкциями, обеспечивающими их неподвижность. При использовании костных трансплантатов всегда существует риск, связанный: 1) с возможностью отторжения костного трансплантата; 2) возможностью его перелома или смещения; 3) возможностью рассасывания костного трансплантата. При реконструкции костей черепа все перечисленные осложнения могут быть сведены до минимума использованием аутотрансплантатов, близких



Рис. 4. Трансвенечный оперативный доступ (указан стрелкой)

по онтогенетическому развитию и морфологической структуре к костям реципиентной зоны. Наилучшие результаты свободной костной аутопластики достигаются при использовании костей черепа самого пациента. Донорскими участками могут служить кости свода черепа, передняя поверхность верхней челюсти, нижние края скуловых костей и нависающие верхнеглазничные края при замкнутой форме глазниц.

Широко распространенная практика осуществления оперативного доступа к месту перелома костей черепа кратчайшим путем имеет ряд серьезных недостатков: а) рассечение тканей зачастую производится в местах, неблагоприятных в косметическом и функциональном плане; б) неблагоприятное расположение разреза влечет за собой формирование узкой тоннельной раны; в) узкая рана даже при широкой подкостничной отслойке не позволяет в достаточной мере оценить степень разрушения и выполнить адекватные лечебные действия; г) по контурам мягкотканых образований

невозможно оценить пространственное положение фрагментов и состояние скелета в целом.

Исходя из этого, можно заключить, что процесс репозиции отломков с использованием оперативного доступа к месту перелома костей черепа кратчайшим путем часто осуществляется «вслепую», по внешним ориентирам, а фиксация фрагментов лицевого скелета производится в отрыве от понятия целостности. Наиболее целесообразно при травмах черепа использовать трансвенечный оперативный доступ (рис. 4).

Он позволяет провести ревизию и реконструкцию двух верхних третей лицевого скелета и всего свода черепа с соблюдением принципа анатомичности. С целью подхода к конкретным анатомическим образованиям (нижней и верхней челюстям, верхнечелюстным пазухам, нижнеглазничным краям и нижней стенке глазницы, крыльным хрящам и перегородке носа) основной доступ может быть дополнен разрезами внутри естественных полостей (полость рта, нижний конъюнктивальный

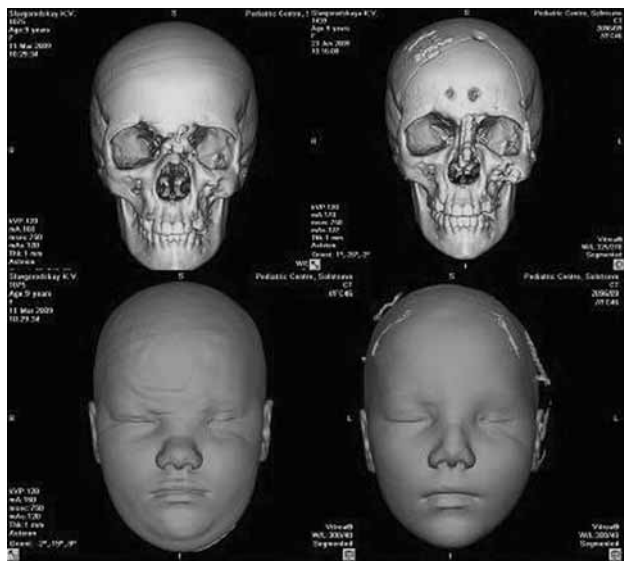


Рис. 5. Использование титановых мини-пластин в реконструкции костей носа с использованием аутотрансплантата

свод, полость носа). При использовании этих оперативных доступов хирург имеет возможность объективно оценить дефекты костной ткани и восстановить пространственное взаимоотношение костных образований черепа.

Особое место в реконструкции костей черепа занимает использование средств фиксации: титановых микро- и мини-пластин, сетки, шурупов разной длины и диаметра, а также титановой и стальной проволоки разного диаметра (рис. 5).

Подбор фиксирующих конструкций должен осуществляться с учетом величины и направления векторов предполагаемой нагрузки на аутотрансплантат или костный фрагмент, которую они будут нести до полного сращения. После интеграции костных аутотрансплантатов по усмотрению врача и в зависимости от возраста пациента конструкции могут быть либо удалены, либо оставлены в месте фиксации. Такой методологический подход при лечении больных с травмой и посттравматическими деформациями костей лицевого и мозгового черепа полностью соответствует необходимым требованиям при восстановлении утраченных в результате травмы функций костей черепа.

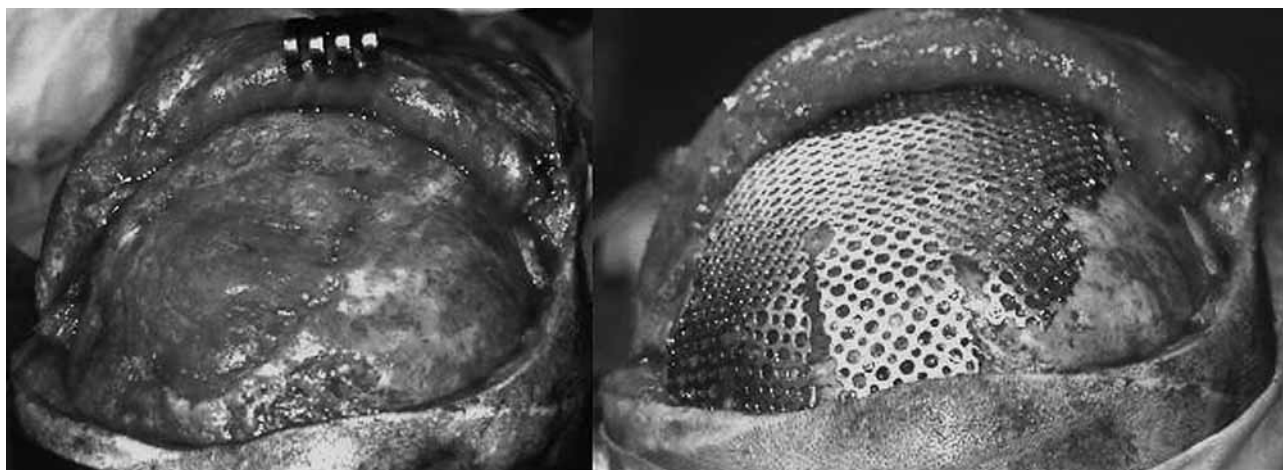
Для беспрепятственного осмотра поврежденных участков черепа, свободного манипулирования в области оперативного вмешательства и минимизации нежелательных результатов необходимо соблюдать определенную последовательность в выполнении оперативных приемов:

1. Симметричное скелетирование отделов черепа до нужного уровня и восстановление структурной целостности костей.
2. Ревизия и восстановление полостных и канальных образований черепа.
3. Устранение костных дефектов.
4. Жесткая пространственная фиксация восстановленных костных структур с контролем их положения и симметричности, а также правильная последующая фиксация мягких тканей.

Такая последовательность восстановления черепа может одинаково эффективно использоваться как в случаях острой травмы, так и при устранении посттравматических деформаций.

Используя трансвенечный оперативный доступ и широкий симметричный поднадкостничный подъем мягких тканей, хирург получает свободный обзор и подход к костям свода черепа, глазницам, костной пирамидке носа, скуловым костям и скуловым дугам. Поднятые при этом мягкие ткани остаются неповрежденными. Это обеспечивает их полную жизнеспособность после отслойки, исключает атрофию жировой клетчатки, истончение мягких тканей и рубцовые изменения, сопутствующие методикам «кратчайшего» доступа. Границы мобилизации мягких тканей определяются уровнем повреждения. При этом в обязательном порядке выполняют симметричное скелетирование как при двухсторонних, так и при односторонних разрушениях скелетных образований (рис. 6).

Это связано с необходимостью определения величины дефектов костной ткани и контроля симметричности восстанавливаемых структур черепа. Кроме этого, в конце проводимого вмешательства в результате двухсторонней отслойки создаются оптимальные условия для симметричного размещения и фиксации мягких тканей после их возвращения на место.



а

б

Рис. 6. Закрытие дефекта верхней зоны лица. Симметричное скелетирование лбно-височных областей до (а) и после закрытия дефекта (б)

При необходимости проведения манипуляций на верхней или нижней челюстях трансверсальный доступ дополняют внутриротовым разрезом. Восстановление и коррекцию хрящевого отдела носа проводят поднадхрящичным доступом с разрезом в полости носа. Репозицию верхней челюсти осуществляют с учетом параметров неповрежденной или восстановленной нижней челюсти. В случаях неправильного прикуса, произошедшего в результате нарушения развития челюстей или уже существующей посттравматической деформации, необходимо ориентироваться на взаимоотношения фрагментов лицевого скелета и неповрежденные отделы черепа.

При массивных двухсторонних разрушениях реконструкцию лицевого скелета проводят с учетом нормальных пропорций черепа. Во всех случаях устранения посттравматических деформаций репозиции костных фрагментов предшествует остеотомия по линиям неправильно сращения и разделение рубцовых спаек. Закончив с обнажением необходимых участков черепа, приступают к санации поврежденных придаточных пазух носа и восстановлению объема глазниц. Устраняют ущемления экстраокулярных мышц и подглазничных нервов, восстанавливают нормальную проходимость полости носа, носоглотки и слезоотводящих путей.

Восстановление полостных образований начинают с полости черепа. После завершения нейрохирургами необходимых оперативных действий, вызванных повреждениями структур головного мозга, основными этапами реконструкции черепа являются: а) санация лобных пазух; б) восстановление объема и целостности черепной коробки.

При разрушении лобных пазух производят их санацию. Мелкие осколки стенок лобных пазух и участки нежизнеспособной слизистой оболочки удаляют. Для восстановления передней стенки лобной пазухи при хорошем дренировании пазухи без наличия дефектов в ее задней стенке может быть использован расщепленный костный аутографт со свода черепа или перфорированная титановая пластина. При разрушении задней стенки и повреждении дренажной системы лобной пазухи сохраняющих операций не производят. Остатки слизистой оболочки лобной пазухи должны быть удалены из всех ее бухт и лбно-носового канала, а сама пазуха пломбируется костным или мягкотканым аутографтом.

Фрагменты черепной кости размером более 10 × 10 мм сохраняют, возвращают на место и жестко фиксируют. Вогнутые стенки черепной коробки расправляют. При безвозвратной утрате участка лобной кости дефект устраняют

расщепленным или полнослойным костным аутооттрансплантатом со свода черепа с обязательным учетом кривизны восстанавливаемой поверхности. При больших дефектах свода и основания черепа и области верхних краев и стенок глазниц целесообразно проводить эндопротезирование утраченных участков перфорированной титановой пластиной. При повреждении ситовидной пластинки и опасности ликвореи дефект закрывают свободным аутооттрансплантатом из широкой фасции бедра, глубокой височной фасции или апоневроза черепа.

Все повреждения краев и стенок глазниц должны быть полностью устранены. Их ревизия осуществляется по ходу скелетирования и производится в следующем порядке. Первыми осматривают верхние края и стенки глазниц. Затем по мере скелетирования оценивают состояние наружных краев и стенок глазниц. Обнажив верхненаружное полукольцо глазницы, приступают к ревизии внутренних стенок глазниц и оценки состояния слезно-носовых каналов. Нижние края и стенки глазниц осматривают в последнюю очередь, при необходимости проводят дополнительный разрез в полости рта. При ревизии стенок глазниц анализируют состояние прилежащих к ним надкостницы, глазодвигательных мышц и клетчатки. Ткани глазниц, сместившиеся в просвет придаточных пазух носа, освобождают от внедрившихся костных фрагментов и рубцовых спаек и возвращают в глазницу. Поврежденную надкостницу глазниц сшивают наглухо. Реконструкцию верхней стенки глазницы обычно проводят вместе с верхнеглазничным краем или всей половиной лобной кости. Анализ и репозицию наружной стенки глазницы лучше проводить со стороны подвисочной ямки. Эта стенка, представленная большим крылом основной кости и лобно-основным отростком скуловой кости, чаще всего повреждается с образованием множества мелких осколков по линии перелома. Нижняя стенка глазницы может быть разрушена полностью, иметь щелевидный дефект, в котором ущемлены мягкие ткани, иметь линейный перелом без ущемления тканей глазницы или множественный многооскольчатый перелом в виде раздавленной скорлупы яйца.

При наличии ущемленной грыжи с содержимым глазницы и контрактуры глазного яблока доступ к нижней стенке глазницы осуществляют со стороны верхнечелюстной пазухи с добавлением разреза в подглазничной области или по нижнему конъюнктивальному своду. Реставрацию нижней стенки глазницы или ее фиксацию после репозиции производят со стороны верхнечелюстной пазухи с помощью титановой пластинки с одновременной санацией пазухи.

При ревизии и реконструкции внутренней стенки глазницы необходимо учитывать ее незначительную толщину и граничащие с ней клетки решетчатого лабиринта. Смещаясь и ломаясь, внутренняя стенка глазницы полностью или частично разрушает дренажную систему клеток решетчатого лабиринта. Поэтому, прежде чем проводить ее реконструкцию, необходимо удалить разрушенные ячейки решетчатой кости, объединив их в единую полость, и соединить с полостью носа. Реставрацию внутренней стенки глазницы лучше проводить с помощью перфорированной титановой пластины. Как при острой травме, так и при устранении посттравматических деформаций медиальная трансназальная кантопексия должна стать обязательной процедурой у больных с повреждением костей носоглазнично-решетчатого комплекса и деформацией внутреннего угла глазной щели.

Полноценное лечение больных с черепно-лицевой травмой или посттравматическими дефектами и деформациями костей черепа за редким исключением не может проводиться без использования костных аутооттрансплантатов или эндопротезов. Эндопротезирование костей черепа подразумевает использование искусственных материалов для замещения костной ткани. Оптимальным искусственным материалом для замещения обширных дефектов костей черепа является титан. Конструкции, изготовленные из перфорированных титановых пластин, обладают необходимой биохимической совместимостью с живыми тканями и хорошо себя зарекомендовали даже в условиях инфицированной раны и при контакте с внешней средой. При жесткой фиксации эндопротезов

последние обладают биохимической совместимостью, и сроки их функционирования могут быть неограниченными. Однако это не относится к нижней челюсти, ее дефекты должны быть устранены только с помощью костных трансплантатов.

Реконструкцию костей черепа производят двумя разными видами костных ауто-трансплантатов: некровоснабжаемыми (свободными) и кровоснабжаемыми. Устранение дефектов черепа свободными костными ауто-трансплантатами — наиболее удобный метод. Использование для замещения дефекта ауто-трансплантатов из сходных по строению и филогенетическому развитию донорских областей позволяет значительно снизить опасность осложнений.

Оптимальными свободными костными ауто-трансплантатами для устранения дефектов черепа являются сами кости черепа. Они обладают определенными преимуществами, среди которых: а) возможность забора ауто-трансплантата при использовании основного оперативного доступа; б) одинаковая структура костного ауто-трансплантата и костей реципиентной зоны; в) возможность подбора костного ауто-трансплантата необходимой формы; г) относительно достаточный запас костной ткани.

Закрытие донорских дефектов свода черепа производят расщепленными костями черепа с противоположной стороны, поэтому состояние донорского участка не создает больному ни физического, ни эстетического дискомфорта.

Все вышесказанное позволяет определить основные принципы лечения больных с острой травмой и посттравматическими дефектами и деформациями костей черепа. Этими принципами являются: 1) использование оперативных доступов, обеспечивающих свободное манипулирование и визуальный контроль в области оперативного вмешательства; 2) исключение патологической среды, связанной с хроническими посттравматическими синуситами и дакриоциститами; 3) реконструкция

или эндопротезирование утраченных костей с обеспечением жесткой фиксации эндопротезов, репонированных костных структур и ауто-трансплантатов; 4) минимизация неконтролируемого рассасывания костных ауто-трансплантатов путем использования близких по структуре донорских участков.

Следование указанным принципам позволит оперирующему хирургу снизить количество осложнений и повторных вмешательств, прогнозировать немедленный и отдаленный результаты лечения больных с острой травмой и посттравматическими дефектами и деформациями костей черепа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бельченко В.А., Мамедов Э.В. Одномоментное устранение орбитального гипертелоризма, экзорбитизма, брахицефалии и гипоплазии средней зоны лица у детей с синдромальными краниосиностозами // *Анналы пластич., реконстр. и эстетич. хирургии.* — 2002. — №3. — С. 8–18.
2. Бельченко В.А. и др. Тригоноцефалия. Лечение // *Анналы пластич., реконстр. и эстетич. хирургии.* — 2003. — №2. — С. 13–23.
3. Бельченко В.А. и др. Частные вопросы черепно-лицевой хирургии // *Нейрохирургия.* — 2003. — №1. — 72 с.
4. Бельченко В.А. и др. Диагностика и лечение сложных несиндромальных форм краниосиностозов // *Нейрохирургия.* — 2003. — №2. — С. 23–28.
5. Fenichel G.M. *Clinical Pediatric Neurology. A signs and symptoms approach.* — 5th edition. — Philadelphia: Elsevier saunders, 2005.
6. McLaurin R., Schut L., Venes J.L., Epstein F. *Pediatric Neurosurgery.* — W. B.: Saunders compani, 1989.
7. Menkes J.H., Sartan H.B., Maria B.L. *Child Neurology.* — 7th edition. — Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
8. Salyer K. et al. *Aesthetic Craniofacial Surgery.* — New-York — London, 1989. — P. 48–74.
9. Tessier P. *Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts* // *J. Max.-fac. Surg.* — 1976. — Vol. 4. — P. 69–92.
10. Volpe J.J. *Neurology of the newborn.* — 5th edition. — Saunders elsevier, 2008.



© Коллектив авторов, 2012

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СУБГАЛЕАЛЬНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ЛИКВОРНЫХ ПОЛОСТЕЙ

Д. А. Мирсадыков, М. М. Абдумажитова, А. А. Усманов, Д. С. Эргашев, К. С. Зарипов
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Hospital «Doctor-D», Ташкент, Узбекистан

Субгалеальное дренирование было предпринято у 18 больных с водянкой головного мозга в связи со временными противопоказаниями к ликворошунтирующей операции. Противопоказания формулировались согласно совокупности критериев: в связи с обнаружением в крови внутриутробной вирусной инфекции; в связи с патологическим составом ликвора; и в связи с выявлением в ликворе патогенной микрофлоры. Заключительный этап операции — вентрикулоперитонеальное шунтирование выполнено у 5 из 18 пациентов. На фоне функционирующего субгалеального дренажа водянка мозга стойко компенсировалась у 4 больных, и у них отпала необходимость в дальнейшей хирургической коррекции гидроцефалии. На текущий момент на этапе подготовки к основной ЛШО находятся ещё 4 больных. После субгалеальной дренирующей операции 5 больных выпали из поля зрения. Субгалеальное дренирование ликворных полостей при временных противопоказаниях к основной операции предоставляет определённый резерв времени для проведения целенаправленной консервативной терапии, действие которой более эффективно на фоне сбалансированного внутричерепного давления.

Ключевые слова: гидроцефалия, внутричерепные кисты, хирургическое лечение, субгалеальное дренирование, вентрикулосубгалеальный шунт.

Subgaleal drain was done to 18 patients with hydrocephaly due to temporary contraindications to liquor-bypass operation. Contraindications were formed according to the following set of criteria: due to finding prenatal virus infection in blood; due to liquor pathologic composition; and due to finding pathogenic microflora in liquor. Final operation step — ventriculoperitoneal bypass — was conducted at 5 patients out of 18. Against functioning subgaleal drain, hydrocephaly was steadily compensated at 4 patients and the necessity of further hydrocephaly surgical correction was cancelled. At the moment there are 4 more patients who are in process of preparation to main liquor bypass operation. After subgaleal drain operation 5 patients got out of sight. Subgaleal drain of liquor cavities, at temporary contraindications to main operation, provides with definite time reserve to conduct task-oriented conservative therapy and its effect is stronger against well-balanced intracranial pressure.

Key words: hydrocephalus, intracranial cysts, surgical treatment, subgaleal drainage, ventriculostomy.

Введение

Несмотря на более чем 100-летнюю историю применения вентрикулосубгалеального дренирования отношение нейрохирургов к этой операции остаётся неоднозначным [5, 11, 28, 30]. Разноречивые мнения клиницистов относительно данной методики объясняются тем, что она не лишена недостатков и осложнений [4, 7, 10, 14, 16, 21, 24, 26, 27, 29]. Принято считать, что вентрикулосубгалеостомия может быть востребована и применена преимущественно в случае невозможности проведения по различным причинам основного оперативного вмешательства [1, 2, 27]. Речь главным образом идёт о гидроцефалии, при которой состав ликвора патологически изменен (воспалительный, геморрагический

и др.) и не позволяет провести радикальное хирургическое вмешательство, то есть когда имеются временные (относительные) противопоказания к имплантации ликворошунтирующих систем [5, 7, 10, 17, 20, 23, 30]. Временные противопоказания к ликворошунтирующим операциям (ЛШО) обоснованы высоким риском инфекционно-воспалительных осложнений (менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит, перитонит, нефрит и др.), которые наблюдаются в 3–31 % случаев [3, 6, 9]. Кроме того, внутриутробная (в том числе и вирусная) инфекция, которая к моменту рождения обычно уже находится в латентной форме, под воздействием периоперационной стрессовой ситуации активизируется, что также может способствовать развитию послеоперационных

осложнений [8]. Применяется методика субгалеального дренирования при внутрижелудочковых кровоизлияниях у новорожденных, при хронических субдуральных гематодромах, при окклюзионной гидроцефалии на фоне опухоли задней черепной ямки, при гидроцефалии с изменённым составом ликвора, при инфицировании шунта и др. [12, 13, 15, 18, 19, 20, 23, 25, 30]. По данным V. Köksal с соавт. (2010), на фоне этой операции примерно у 12% больных водянка мозга стабилизировалась и в дальнейшем пациенты уже не нуждались в хирургическом лечении, 60% оперированных в промежутке 2-х лет подверглись основной ЛШО, а летальность достигала 28% [21].

Цель исследования — представить опыт применения субгалеального дренирования у пациентов с нарушениями ликвороциркуляции.

Характеристика собственного материала и методик исследования

Работа основана на анализе применения субгалеального дренирования внутричерепных ликворных полостей у 18 больных в возрасте от 2,5 месяцев до 23 лет. Возраст большинства пациентов (12 человек) не превышал 6 месяцев. Остальные обследованные были в возрасте: 10 и 11 месяцев, 2, 12, 13 и 23 лет. Больных женского пола было 9, мужского — также 9.

Этиологической причиной нарушений ликвородинамики предположительно в 3 наблюдениях явилась родовая травма с внутричерепным кровоизлиянием, в 12 — инфекционно-воспалительный процесс (бактериальной или вирусной природы, в том числе в одном наблюдении вследствие туберкулёзного менингита). В остальных 3 случаях этиология была дизэмбриогенетическая. У ряда пациентов согласно данным анамнеза отмечалось сочетание двух и более этиологических причин. Выделить ведущий этиологический механизм развития нарушений ликвороциркуляции не представлялось возможным. Внутриутробная вирусная инфекция выявлена у 10 детей. Нарушения ликвороциркуляции сочетались с кистозным поражением мозга в 10 наблюдениях.

Всем больным проводилось клинико-неврологическое, нейропсихологическое и нейроофтальмологическое исследование. Комплексное обследование включало также интересоскопические и нейрофизиологические методики (нейросонография, электроэнцефалография, стволовые вызванные потенциалы, магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография). Инвазивная диагностика предусматривала ликворологические (вентрикулярная, люмбальная пункции, пункция кист) и по показаниям контрастные методики (вентрикулография, цистернография и кистография). Кроме того, проводилось вирусологическое исследование. Диагноз вирусной инфекции выставлялся инфекционистом-вирусологом на основании клинических и лабораторных данных.

В связи с прогрессирующим гипертензионно-гидроцефальным синдромом все пациенты нуждались в хирургической коррекции ликворообращения. Вентрикулосубгалеальное шунтирование выполнено 15 больным. В остальных 3 случаях проведено субгалеальное дренирование иных ликворных полостей: субдуросубгалеальное, субарахноидально-субгалеальное, кисто-субгалеальное.

Субгалеальное дренирование внутричерепных ликворных полостей было предпринято в связи с тем, что при перитонеальном шунтировании цереброспинальной жидкости риск послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений был очевиден. Кроме того, другим осложняющим фактором явилось то, что у 2 детей гидроцефалия была на фоне поликистоза головного мозга, а у 1 водянка мозга сочеталась со spina bifida (менингоградикулоцеле). В одном случае вентрикулосубгалеостомия была установлена после удаления инфицированного вентрикулоперитонеального шунта.

Результаты и их обсуждение

В клинической картине у всех больных наблюдались гипертензионные симптомы с увеличением размеров головы по сравнению с нормой до 19 см (в среднем на 9 см). Задержка психомоторного и речевого развития прослеживалась у 11 больных. У большинства

детей имела место пирамидная симптоматика, которая выражалась понижением или чаще повышением тонуса, преимущественно в ногах, повышением сухожильных рефлексов, выраженными в той или иной степени нижним парапарезом (3 пациента), либо тетрапарезом (7). Сравнительно редко был отмечен гемисиндром (у 3 пациентов из 18).

Практически у всех больных проявлялись стволовые симптомы, в основном со стороны среднего мозга. Наиболее частыми были паралич (8) и парез (6) зрения вверх. Кроме того, имели место косоглазие, слабость конвергенции, нистагм.

Симптоматическая эпилепсия имела место в 7 наблюдениях.

Почти у половины всех детей зрение было снижено. Они плохо фиксировали взгляд на игрушке и не прослеживали за ней, но зажмуривались при приближении предмета к глазам. Офтальмоскопия у 11 пациентов выявила явления атрофии дисков зрительных нервов (в том числе у 9 — частичную атрофию), у 2 — застойные явления на дне глаз и у 5 — ангиопатию сосудов сетчатки.

Согласно интроскопическим исследованиям внутренняя водянка мозга констатирована у 17 пациентов, смешанная — у 1. По планиметрическому индексу Эванса вентрикуломегалия варьировала от 0,4 до 0,65 (в среднем — 0,52).

Повышение ликворного давления достигало 380 мм вод.ст. (в среднем 260 мм вод.ст.). Воспалительные изменения вентрикулярного (вентрикулит) и/или люмбального (менингит) ликвора выявлены у 9 детей (белок от 0,99 до 33 г/л, цитоз от 4/3 до 24/3). Геморрагическое слагаемое в цереброспинальной жидкости отмечено у 4 пациентов. В 4 наблюдениях в ликворе высеяна патогенная микрофлора (*staphylococcus pyogenes* в одном случае, *staphylococcus hemolyticus* — в 3).

Временные противопоказания к ЛШО были определены всем пациентам по совокупности критериев: в связи с обнаружением в крови внутриутробной вирусной инфекции; в связи с патологическим составом ликвора и с обнаружением в ликворе патогенной микрофлоры. С целью контроля внутричерепного давления

на фоне противовирусной или антибактериальной терапии в качестве промежуточной коррекции нарушений ликвороциркуляции были сформулированы показания к субгалеальному дренированию.

После операции во всех наблюдениях отмечалось улучшение и в общем состоянии, и в неврологическом статусе. Так, больные становились активными, у них улучшался аппетит, нормализовался сон. Дети прибавляли навыки (в 5 наблюдениях): начинали удерживать голову, сидеть, прослеживать за предметами (рис. 1). Отмечено улучшение движений в конечностях (9), регресс косоглазия (4) и головной боли (2). В ряде наблюдений зафиксировано улучшение остроты зрения, обратное развитие координационных нарушений. Общемозговая и стволовая симптоматика регрессировала практически у всех оперированных. Размеры окружности головы несколько сокращались, примерно на 1–2 см, напряжение большого родничка уменьшалось, отмечены случаи некоторого захождения костей друг за друга.

У тех пациентов, у которых имела место симптоматическая эпилепсия, достигнуто значительное улучшение в виде полной ремиссии либо значительного снижения частоты припадков.

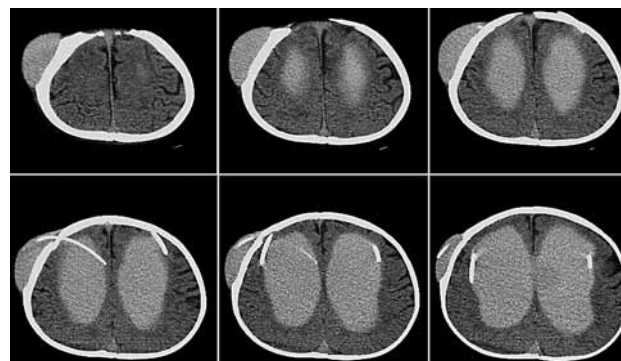
В результате субгалеального дренирования ликвора у 5 пациентов в динамике состав цереброспинальной жидкости нормализовался, активность вирусемии на фоне медикаментозной терапии была подавлена. Это дало возможность провести заключительный этап операции — вентрикулоперитонеальное шунтирование, в том числе и атипичную операцию: бивентрикулоостомию + вентрикулоперитонеостомию слева (рис. 2, а, б). Вторым этапом основная ЛШО выполнена у 5 из 18 больных. Промежуток между субгалеальным дренированием и основной ЛШО составил от 1,5 до 9,5 месяцев (инфекционно-воспалительных осложнений после ЛШО мы не наблюдали). Роль окончательной операции субгалеальное дренирование сыграло у 4 больных (при кистозном поражении височной доли, хронической субдуральной



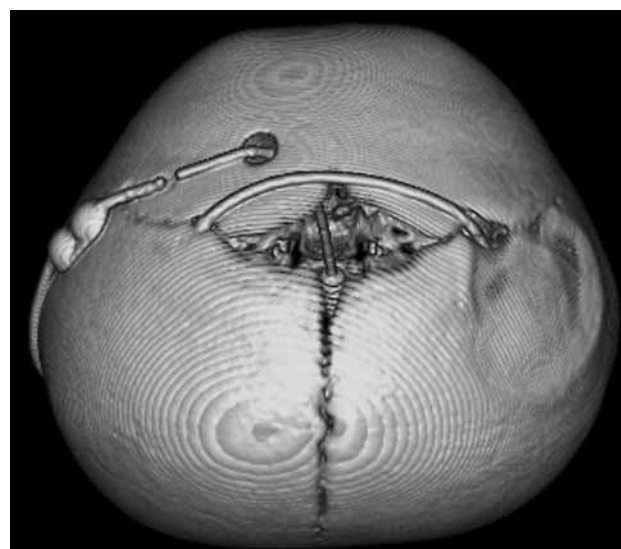
Рис. 1. Фотография 2-летнего ребёнка с функционирующим субгалеальным карманом. При первичном исследовании в ликворе был высеян *staphylococcus hemolyticus*, а в крови обнаружены высокие титры антител к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса. Через 5 месяцев после вентрикулосубгалеостомии была выполнена вентрикулоперитонеостомия

гематогидроме, при нормотензивной гидроцефалии, при гидроцефалии туберкулёзной этиологии). То есть на фоне функционирующего субгалеального дренажа водянка мозга стойко компенсировалась, и отпала необходимость дальнейшей хирургической коррекции гидроцефалии (рис. 3). Ещё 4 больных на текущий момент получают курс консервативной терапии и находятся на этапе подготовки к основной ЛШО. После субгалеальной дренирующей операции 5 больных выпали из нашего поля зрения.

Осложнения, связанные непосредственно с вентрикулосубгалеостомой, были отмечены в четырёх наблюдениях: в одном была зарегистрирована функционально незначимая миграция вентрикулосубгалеального катетера (по МСКТ), в другом — гипердренаж в виде двухсторонних вакуум-гематом. Ликворея из раны



а



б

Рис. 2. Томограммы больного с окклюзионной асимметричной гидроцефалией с высеянным в ликворе *staphylococcus hemolyticus*: а — МСКТ-вентрикулография с омнипаком после бивентрикулостомии и вентрикулосубгалеостомии. Функционально состоятельный субгалеальный дренаж. Просматривается заполнение контрастом желудочков мозга и субгалеального кармана; б — МСКТ в режиме 3D костной реконструкции после выполненной через 4 месяца окончательной ЛШО. Состояние после атипичной операции: бивентрикулостомии + вентрикулоперитонеостомии слева. В правой теменной кости визуализируется выемка от субгалеального кармана

была отмечена у 2 детей (на фоне функционирующего напряжённого субгалеального кармана). В одном наблюдении ликворея была приостановлена после вентрикулоперитонеального шунтирования, во втором — свищ был ушит

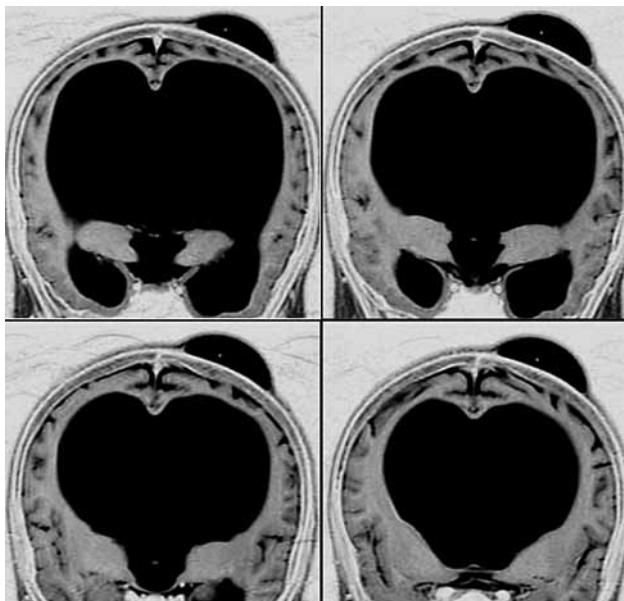


Рис. 3. МРТ-изображение в режиме view inverse. Фронтальные срезы. Состояние после субгалеального дренирования. Просматривается функционирующий субгалеальный карман, на фоне чего у пациента 23 лет с нормотензивной гидроцефалией отмечена ремиссия эпилепсии и обратное развитие координационных нарушений

дополнительным швом. Инфекционно-воспалительных осложнений после субгалеального дренирования ни у одного больного отмечено не было. Такие состояния, как: аспирационная пневмония, генерализованные клонические судороги и переходящая лихорадка до 39,2° на фоне нарушения пищеварения были единичными и купировались проведением комплекса консервативных мероприятий.

Несмотря на то, что субгалеальное дренирование внутричерепных ликворных пространств проводилось у больных с изначально потенциально высоким риском разного рода осложнений, практически у всех удалось добиться компенсации процесса и проводить подготовительные мероприятия к основной ЛШО. Помимо этого, можно полагать, что субгалеальный дренаж предоставлял определённый резерв времени для проведения целенаправленной консервативной терапии, действие которой более эффективно на фоне сбалансированного внутричерепного давления [10, 19, 20, 22, 23, 25, 28].

Выводы

Небольшой опыт субгалеального дренирования ликворных полостей может дать основания для того, чтобы считать этот метод как окончательной самостоятельной операцией, так и вспомогательной, промежуточной (особенно при осложненных формах гидроцефалии) перед имплантацией шунтирующей системы.

Субгалеальное дренирование ликворных полостей оправдано в силу минимальных осложнений, сравнительной простоты и безопасности, и ему как способу может быть отведена отдельная ниша в арсенале хирургических методов коррекции нарушений ликвородинамики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Березин В.Н., Понятишин А.Е. *Внутрижелудочковые кровоизлияния герминального матрикса. Профилактика, лечение и ведение (менеджмент). Современное состояние вопроса. Часть II // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2008. — № 1–2. — С. 75–86.*
2. Бянкин В., Ларионов С., Сороковиков В., Новожилов В., Грузин П. *Субдурально-субгалеальный дренаж в лечении сдавления головного мозга гематогидромами у младенцев // IV съезд нейрохирургов России. — Москва. — 2006. — С. 474–475.*
3. Воробьев А.М. *Пренатальная и постнатальная диагностика в определении тактики хирургического лечения детей с врожденной гидроцефалией (клинико-морфологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Омск, 2009. — 42 с.*
4. Гайнетдинов Т.М., Семенов О.Г., Кусельман А.И., Чубарова С.П. *Профилактика осложнений при вентрикулосубгалеальном шунтировании недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями // Тезисы VII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». — СПб., 2008. — С. 319.*
5. Зиненко Д.Ю., Мытников А.М., Владимиров М.Ю., Ермолаева Т.П., Селезнёва Ж.В. *Вентрикулосубгалеальное дренирование при лечении недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2006. — № 2–3. — С. 64–67.*
6. Кариев Г.М. *Клиника, диагностика и хирургическое лечение гидроцефалии различной этиологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ташкент, 1999. — 30 с.*

7. Ларионов С., Сороковиков В., Новожилов В., Бянкин В. Лечение острых субдуральных гематом у новорожденных: фибринолиз, лаваж, субгалеальное дренирование // IV съезд нейрохирургов России. — М., 2006. — С. 397–398.
8. Никогосова О.В. Врожденные пороки развития ЦНС, обусловленные внутриутробными инфекциями // «Поленовские чтения»: Материалы конференции. — СПб., 2005. — С. 312.
9. Хачатрян В.А., Сафин Ш.М., Берснев В.П., Акшулаков С.К., Нартайлаков М.А., Чмутин Г.Е. Повторные ликворошунтирующие операции. — Алматы, Санкт-Петербург, 1999. — 194 с.
10. Хачатрян В. А., Рабандияров М.Р., Акшулаков С.К.. Применение неклассических ликворошунтирующих операций при лечении гидроцефалии // Тезисы IX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». — СПб., 2010. — С. 343–344.
11. Ходоровская А.М. Методы коррекции постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных: сравнительный анализ. Показано ли вентрикуло-субгалеальное дренирование для коррекции постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных? // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2008. — № 3. — С. 57–64.
12. Calenbergh F. V., Goffin J., Casaer P., Plets C. Use of a ventriculosubgaleal shunt in the management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors // *Child's Nerv. Syst.* — 1996. — Vol. 12. — P. 34–37.
13. Constantini S., Elran H. Ventriculosubgaleal shunts and small babies with intraventricular hemorrhage // *Child's Nerv. Syst.* — 1996. — Vol. 12. — P. 425.
14. Constantini S., Wald U., Katzenelson R., Shalit M. Ventriculosubgaleal shunt: an effective CSF drainage in shunt disconnection // *Child's Nerv. Syst.* — 1986. — Vol. 2. — P. 277–278.
15. Oliveira de R. S., Jucá C.E. B., Valera E.T., Machado H.R. Hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. Are there factors that determine a need for permanent cerebrospinal fluid diversion? // *Child's Nerv. Syst.* — 2008. — Vol. 24. — P. 1397–1403.
16. Demetriades A.K. Negative pressure suction from subgaleal drainage: bradycardia and decreased consciousness // *Acta neurochirurgica.* — 2008. — Vol. 150, № 10. — P. 1111.
17. Drapkin A.J., Levine M.E., Yang W.C. Ventriculo-subgaleal shunt: Evaluation by computed tomography // *Acta neurochirurgica.* — 1980. — Vol. 55, № 1–2. — P. 107–115.
18. Fulmer B.B., Grabb P.A., Oakes W.J., Mapstone T.B. Neonatal ventriculosubgaleal shunts // *Neurosurgery.* — 2000. — Vol. 47, issue 1. — P. 80–84.
19. Gazzeri R., Galarza M., Neroni M., Canova A., Refice G.M., Esposito S. Continuous subgaleal suction drainage for the treatment of chronic subdural haematoma // *Acta neurochirurgica.* — 2007. — Vol. 149, № 5. — P. 487–493.
20. Kariyattil R., Mariswamappa K., Panikar D. Ventriculosubgaleal shunts in the management of infective hydrocephalus // *Child's Nerv. Syst.* — 2008. — Vol. 24. — P. 1033–1035.
21. Köksal V., Öktem S. Ventriculosubgaleal shunt procedure and its long-term outcomes in premature infants with post-hemorrhagic hydrocephalus // *Child's Nerv. Syst.* — 2010. — Vol. 26. — P. 1505–1515.
22. Larionov S.N., Sorokovikov V.A., Novozilov V.A. Management of acute subdural hematomas in infants: intrathecal infusion streptokinase for clot lysis combined with subdural to subgaleal shunt // *Child's Nerv. Syst.* — 2008. — Vol. 24. — P. 437–442.
23. Rahman S., Teo C., Morris W., Lao D., Boop F.A. Ventriculosubgaleal shunt: a treatment option for progressive posthemorrhagic hydrocephalus // *Child's Nerv. Syst.* — 1995. — Vol. 11. — P. 650–654.
24. Roth J., Galeano E., Milla S., Hartmannsgruber M., Weiner H.L. Multiple epidural hematomas and hemodynamic collapse caused by a subgaleal drain and suction-induced intracranial hypotension: Case report // *Neurosurgery.* — 2011. — Vol. 68, issue 1. — P. 271–276.
25. Steinbok P., Cochrane D.D. Ventriculosubgaleal shunt in the management of recurrent ventriculoperitoneal shunt infection // *Child's Nerv. Syst.* — 1994. — Vol. 10. — P. 536–539.
26. Toshniwal G.R., Bhagat H., Rath G.P. Bradycardia following negative pressure suction of subgaleal drain during craniotomy closure // *Acta neurochirurgica.* — 2007. — Vol. 149, № 10. — P. 1077–1079.
27. Tubbs R.S., Banks J.T., Soleau S., Smyth M.D., Wellons J.C., Blount J.P., Grabb P.A., Oakes W.J. Complications of ventriculosubgaleal shunts in infants and children // *Child's Nerv. Syst.* — 2005. — Vol. 21. — P. 48–51.
28. Tubbs R.S., Smyth M.D., Wellons J.C., Blount J.P., Grabb P.A., Oakes W.J. Alternative uses for the subgaleal shunt in pediatric neurosurgery // *Pediatric Neurosurgery.* — 2003. — Vol. 39. — P. 22–24.
29. Tubbs R.S., Smyth M.D., Wellons J.C., Blount J.P., Grabb P.A., Oakes W.J. Life expectancy of ventriculosubgaleal shunt revisions // *Pediatric Neurosurgery.* — 2003. — Vol. 38. — P. 244–246.
30. Willis B.K., Kumar C.R., Wyles E.L., Nanda A. Ventriculosubgaleal shunts for posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants // *Pediatric Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 41. — P. 178–185.

© М.А. Шевцов, Б.А. Маргулис, В.А. Хачатрян, 2012

ИММУНОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ: НОВЫЕ ПАРАДИГМЫ В СОЗДАНИИ ПРОТИВОРАКОВЫХ ВАКЦИН

М. А. Шевцов, Б. А. Маргулис, В. А. Хачатрян

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

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

Применение иммунотерапевтического подхода в клинической онкологии позволяет достичь высокоспецифического воздействия на раковые клетки. Однако в планировании проведения иммунотерапии необходимо учитывать опухолевое микроокружение, а также механизмы иммуносупрессии, которые формируются как самими раковыми клетками, так и рядом клеток иммунной системы. Данный обзор посвящен иммунологическим основам развития иммуносупрессии в опухолевом микроокружении и возможным путям её преодоления. Рассматриваются возможности комбинированного применения иммунотерапии с традиционными методами лечения (химио- и/или лучевая терапия).

Ключевые слова: иммунотерапия, опухолевое микроокружение, опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs), миелоидные иммуносупрессивные клетки (MDSCs), T-регуляторные клетки, NKT-клетки.

Application of immunotherapeutic approach in clinical oncology provides highly specific anti-tumor effect. However in immunotherapy tumor microenvironment and immunosuppressive mechanisms, which are formed not only by cancer cells, but also by certain immune system cells, should be taken into consideration. Presented review is dedicated to the immunological foundations of immunosuppression development in tumor microenvironment and possible ways of its overcoming. Possibility of combined application of immunotherapy with traditional methods of treatment (chemo- or radiotherapy) is also discussed.

Key words: immunotherapy, tumor microenvironment, tumor associated macrophages (TAMs), myeloid derived suppressor cells (MDSCs), T-regulatory cells, NKT-cells.

Введение

Рак является второй причиной смерти в США, уступая только заболеваниям сердечно-сосудистой системы (23,1 versus 26,0% всех смертей в США) [29]. В связи с развитием молекулярной биологии, иммунологии все большее значение в терапии онкологических заболеваний приобретает метод иммунотерапии. Данное направление лечения всё больше и больше входит в обыденную практику врачей-онкологов. Так, положительные результаты многолетних клинических исследований в области иммунотерапии рака предстательной железы привели к тому, что организацией FDA (Food and Drug Administration) была одобрена первая терапевтическая вакцина Sipuleucel-T (Provenge, Dendreon, Inc., USA), представляющая собой смесь из аутологических дендритных клеток больного и опухолевого антигена (фьюжн-белок кислой фосфатазы и грануло-моноцит колониестимулирующего фактора) [61].

В последнее десятилетие было пересмотрено представление о тактике иммунотерапии онкологических заболеваний. Исходя из того, что противоопухолевый иммунитет определяется балансом клеток и цитокинов, участвующих как в развитии противоракового иммунного ответа, так и в его подавлении, в настоящее время в клинике стремятся проводить комбинированную иммунотерапию. С одной стороны, проводится активация специфического ответа, а с другой— подавление тех факторов, которые препятствуют формированию полноценной иммунной реакции организма.

Несмотря на то, что эффективность метода иммунотерапии была доказана в различных рандомизированных испытаниях, до сих пор остаются открыты вопросы об оптимальных сроках для проведения терапии. Как правило, лечение проводится на поздних стадиях раковой прогрессии, когда основные методы лечения уже неэффективны либо невозможно их

Таблица

Клетки врожденного и адаптивного иммунного ответа, участвующие в регуляции прогрессии опухоли	
Стимуляция роста опухоли	Подавление роста опухоли
Клетки врожденного иммунного ответа	
Нейтрофилы Макрофаги (M2) Незрелые дендритные клетки Миелоидные супрессивные клетки (MDSCs) NKT-клетки (тип II)	Дендритные клетки Макрофаги (M1) NKT-клетки (тип I)
Клетки адаптивного иммунного ответа	
Th ₂ -хелперы (CD4+) Т-регуляторные клетки (CD4+CD25+FoxP3+) В-лимфоциты	Th ₁ -хелперы (CD4+) Th ₁₇ -хелперы Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+)

применение. Однако именно на поздних стадиях в силу развития иммуносупрессии со стороны опухоли эффективность иммунотерапии существенно снижается, что побуждает проводить курс иммунологического лечения как можно раньше.

Также остается неясность по поводу возможности совместного применения иммунотерапии и таких традиционных методов лечения, как химио- и/или радиотерапия. Считается, что данные методы сводят на нет эффект от иммунотерапии в силу своего цитотоксического и иммуносупрессивного характера. Однако данные исследований последних лет демонстрируют прямо противоположный эффект: совместное применение иммунотерапии с химио- и/или лучевой терапией позволяют достигнуть лучший результат в показателях выживаемости больных, чем при проведении монотерапии.

Данный обзор посвящен характеристике клеточных и гуморальных факторов, формирующих иммунологический баланс, смещение которого в одну или другую сторону и определяет эффективность противоопухолевого ответа (и в конечном счете, эффективность иммунотерапии). Также проводится анализ мирового

опыта по тактике проведения иммунотерапии в контексте комбинированного подхода к лечению онкологических больных.

Формирование противоопухолевого иммунного ответа

Ранее в вакцинотерапии раковых заболеваний внимание прежде всего уделяли формированию и мониторингу специфического иммунного ответа (к одному либо нескольким раковым антигенам). Однако развитие специфического ответа не всегда сопровождалось положительным клиническим ответом, что объясняется наличием иммуносупрессивного микроокружения. Эффективный иммунный ответ определяется балансом клеток иммунной системы и продуцируемыми ими цитокинами в опухоли (см. табл.). Смещение равновесия в сторону продукции иммуносупрессивных факторов приводит к подавлению противоракового ответа и дальнейшей прогрессии и инвазии опухоли.

Развитие противоопухолевого ответа в организме обусловлено слаженным взаимодействием клеток, распознающих раковые антигены (дендритные клетки), клеток-эффекторов, оказывающих цитолитическое воздействие (CD8+

цитотоксические Т-лимфоциты) и клеток Т-хелперов (CD4⁺ Т-лимфоциты), которые продуцируют цитокины, регулирующие и стимулирующие функции двух первых типов клеток. При этом Т-хелперы подразделяются на две субпопуляции: Th₁-лимфоциты, секретирующие цитокины INF- γ , TNF- α , IL-2; Th₂-лимфоциты, секретирующие IL-4, IL-5, IL-10. Th₁ активируют противораковый ответ, при этом Th₂ подавляют клеточный иммунитет. Th₂ могут напрямую супрессировать популяцию эффекторных CD8⁺ клеток, либо иммуномодулировать активность других клеток воспаления [36]. Так, на трансгенной модели рака груди было показано, что Th₂ CD4⁺-лимфоциты, секретирующие IL-4, способствовали формированию субпопуляции M2 макрофагов с иммуносупрессивными свойствами [16]. Помимо субпопуляции Th₁-клеток, участвующих в формировании противоракового адаптивного иммунного ответа, недавно была продемонстрирована также ключевая роль Th₁₇-клеток. Данный тип хелперов в организме продуцирует цитокины IL-17, IL-17F и IL-22 [18]. Мартин-Ороско и соавт. [39] продемонстрировали, что дефицитные по Th₁₇-хелперам мыши более подвержены развитию метастазов меланомы лёгких, и адаптивный перенос опухоль-специфичных Th₁₇-клеток предотвращал дальнейшую прогрессию опухоли. Данные клетки активировали опухоль-специфичные CD8⁺ Т-лимфоциты и CD8 α ⁺ дендритные клетки [39].

На развитие адаптивного противоопухолевого иммунного ответа оказывают влияние не только раковые клетки, но и сами клетки врожденного и приобретенного иммунитета. При этом, как показывают результаты исследований последних десятилетий, именно клетки иммунной системы способны создавать в опухолевом микроокружении иммуносупрессивный фон.

В настоящее время выделяют несколько типов клеток системы врожденного иммунитета, которые вовлечены в раковую прогрессию. Макрофаги являются первичным источником продукции провоспалительных цитокинов. Эти клетки подразделяются на 2 субпопуляции: макрофаги 1 типа (M1) и макро-

фаги 2 типа (M2). M1-клетки секретируют цитокины IL-12, TNF- α , которые оказывают стимулирующее влияние на Т-хелперы I типа (Th₁) и формирование адаптивного иммунного ответа [59]. M2 секретируют иммуносупрессивные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), которые стимулируют опухолевый рост и Th₂-хелперный тип ответа. Именно M2 составляют подавляющее большинство опухоли-ассоциированных макрофагов (TAMs), при этом методом мультивариативного анализа было показано, что инфильтрация опухоли макрофагами данного типа коррелирует с плохим прогнозом для пациентов с лимфомой [30], гепатоцеллюлярной карциномой [77] и немелкоклеточным раком лёгкого [28]. Также M2 секретируют различные ангиогенные цитокины, такие как VEGF-A, VEGF-C, TNF- α , bFGF [34]; матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-12), эластазу, урокиназу (uPA), которые ремоделируют внеклеточный матрикс и способствуют ангиогенезу [24, 27].

Клетки миелоидного ряда с иммуносупрессивными свойствами (MDSCs) также являются клетками врожденного иммунитета, которые стимулируют раковый рост. Они образуются тогда, когда в результате хронического воспаления нарушена дифференцировка незрелых миелоидных предшественников в зрелые миелоидные клетки. У онкологических больных MDSCs фенотипически характеризуются как CD11b⁺CD14^{neg} клетки, которые также экспрессируют общий миелоидный маркер CD33, при этом обладают низким уровнем экспрессии маркеров зрелых миелоидных или лимфоидных клеток (молекулы MHC II класса, HLA-DR) [1, 47]. MDSCs угнетают адаптивный ответ несколькими механизмами: (1) секреция различных веществ, которые непосредственно влияют на функцию Т-лимфоцитов; (2) индукция адаптивных Т-регуляторных клеток (T-reg) [49]. Так, MDSCs секретируют цитокины IL-10 и TGF- β , подавляющие активность Т-эффекторов [49, 67]. Повышенная активность ферментов аргиназы-1 и индуцибельной NO-синтазы (NOS2 / iNOS) внутри MDSCs приводит

к избыточному потреблению аминокислоты L-аргинина, что в свою очередь сказывается на активности Т-клеток, для функции которых как раз необходима данная незаменимая аминокислота [47, 53]. Увеличенная активность фермента циклооксигеназы 2 (COX2) приводит к избыточному образованию iNOS, аргиназы-1, простагландина E2 (PGE2), которые также оказывают иммуносупрессивное действие [8, 64]. Было показано, что активные радикалы кислорода, продуцируемые MDSCs, катализируют нитрирование Т-клеточного рецептора (TCR), тем самым препятствуя взаимодействию последних с молекулами МНС, несущими опухолевый антиген [43]. Также было показано, что MDSCs способствуют переключению адаптивного клеточного противоопухолевого ответа на Th₂-хелперный ответ [60].

Т-рег-клетки относятся к субпопуляции CD4⁺ клеток, у которых повышена активность транскрипционного фактора FoxP3, что позволяет клеткам данной популяции подавлять специфический иммунный ответ за счет секреции IL-10 и TGF-β [14]. CD4⁺CD25⁺ Т-регуляторные клетки были идентифицированы Сакагучи и соавт. [54] как субпопуляция CD4⁺ Т-лимфоцитов (5–10% всех периферических Т-клеток), которая конститутивно экспрессирует CD25 и подавляет Т-клеточный ответ *in vitro* и *in vivo* [54]. Было предположено, что транскрипционный фактор FoxP3 (forkhead box P3) является внутриклеточным маркером Т-регуляторных клеток в комбинации с другими маркерами, включая CTLA-4, глюкокортикоид-индуцируемый рецептор TNF (CITR), ген-3 активации лимфоцитов (LAG-3), нейтрофилин [54, 78]. Было показано, что при раке легкого, груди, поджелудочной железы, печени, кожи, яичников у пациентов отмечается повышенное содержание Т-регуляторных клеток либо в периферической крови, либо в самой ткани опухоли [54]. Также следует подчеркнуть, что Т-регуляторные клетки способны продуцировать IL-10, который, в свою очередь, блокирует Т-клеточный ответ [46, 63].

В дополнение к Т-регуляторным клеткам существует субпопуляция иммуносупрессивных CD4⁺ NKT-клеток, которые подавляют функцию эффекторов за счет продукции IL-13 и TGF-β [66]. Первоначально считалось, что популяция NKT-клеток фенотипически и функционально однородна, однако было показано, что и в отношении этих клеток также присутствует функциональная дихотомия на две субпопуляции (тип I и II). Тип I NKT-клеток характеризуется наличием инвариантной формы Т-клеточного рецептора (TCR) (Vα14Jα18 у мышей; Vα24Jα18 у человека), способностью продуцировать INF-γ для активации NK-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также стимулировать ДК к продукции IL-12. Особенностью популяции NKT-клеток является их способность распознавать антигены в комплексе с CD1d, неклассической молекулой МНС. Функционально NKT-клетки I типа играют протективную противоопухолевую роль в организме за счет секреции INF-γ и стимуляции ответа по Th1-типу [9]. Так, стимуляция I типа NKT препаратом α-GalCer либо IL-12 приводила к развитию протективного иммунитета у мышей BALB/c с моделью саркомы CMS5m [44]. Тип II NKT-клеток имеет другие варианты TCR [25] и в организме, наоборот, оказывает иммуносупрессивное действие [2, 40, 66]. Было показано, что тип II секретирует IL-13, который посредством взаимодействия с клетками MDSCs (CD11b⁺Gr-1⁺) через сигнальный путь IL-4Rα-STAT6 стимулирует продукцию последними TGF-β и супрессию Т-лимфоцитов [50].

Помимо MDSCs и макрофагов M2 в прогрессии опухоли также участвуют такие клетки врожденной иммунной системы, как нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы [13]. Опухоль-ассоциированные нейтрофилы продуцируют матриксную металлопротеиназу MMP9, а также VEGF, стимулирующие ангиогенез [7]. В своём исследовании Фридендер и соавт. [20] продемонстрировали, что под воздействием различных цитокинов в опухолевом микроокружении нейтрофилы могут дифференцироваться наподобие макрофагов

(M1- и M2-типы) в два типа — N1 и N2. Так, под влиянием цитокина TGF- β нейтрофилы дифференцируются в субпопуляцию N2 клеток, которые стимулируют рост опухоли [20].

Интересно отметить, что даже антиген-презентирующие дендритные клетки (ДК) могут стимулировать раковый рост. Так, незрелые ДК в условиях гипоксии секретируют проангиогенные цитокины, такие как VEGF и IL-8, которые также ингибируют созревание самих ДК [52]. Ранее было продемонстрировано возможное участие клеток адаптивного ответа В-лимфоцитов в опухолевой прогрессии [15]. Несколькими независимыми группами исследователей было показано, что в зависимости от микроокружения дендритные клетки могут либо индуцировать толерогенность Т-клеток, либо стимулировать их к определенному антигену [21, 42, 62]. При презентации антигена в микроокружении с наличием провоспалительных цитокинов происходит стимуляция созревания ДК и образование того фенотипа клеток, при котором возможна эффективная презентация антигена. Захват антигена в среде без воспалительных цитокинов приводит к индуцированию толерогенности Т-клеток [62]. Следует также подчеркнуть негативное влияние цитокинов IL-10 и VEGF на созревание ДК и их функцию [22, 23]. Хотя до настоящего времени не выявлены молекулярные механизмы и сигнальные пути, благодаря которым опухолевое микроокружение может индуцировать образование толерогенных ДК, появляется всё больше свидетельств в пользу сигнального пути Stat3 в раковых клетках [12, 72].

Следует отметить, что сами раковые клетки также являются источником различных иммуносупрессивных агентов. Так, упоминавшийся ранее TGF- β представляет собой плейотропный цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток, их пролиферацию и дифференцировку [35]. Ранее исследования продемонстрировали, что трансфекция иммуногенных раковых клеток TGF- β_1 кодирующей молекулой cDNA приводит к уклонению опухоли от иммунного ответа [70]. TGF- β_1 подавляет

экспрессию генов цитолитической функции клеток-эффекторов (CD8+), включая перфорин, гранзим А, гранзим В, Fas лиганда (FasL), INF- γ [69].

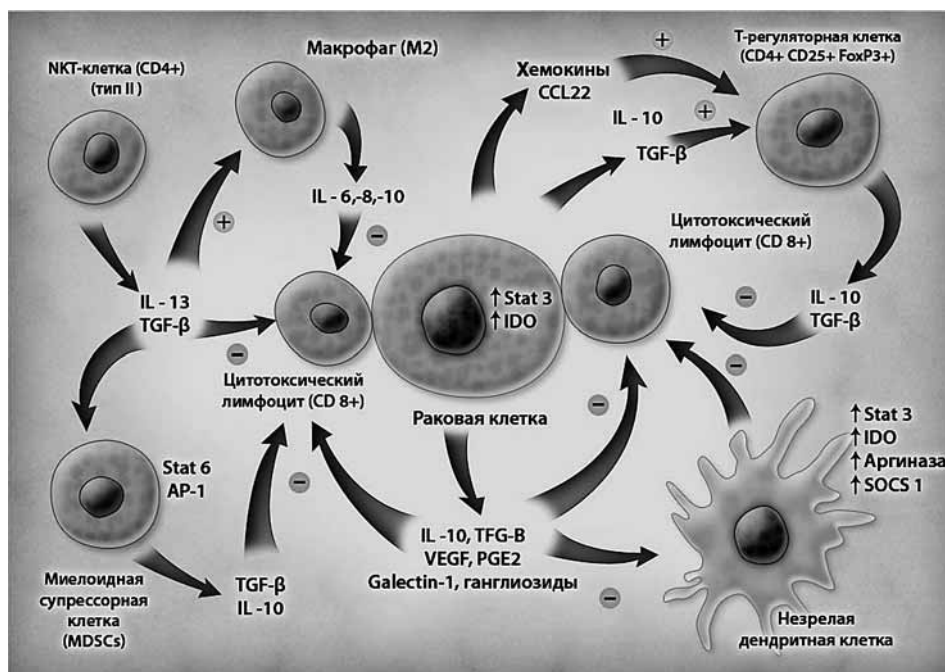
В завершение можно отметить, что достаточно большое количество клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета участвуют в развитии и поддержании иммуносупрессии в опухолевом микроокружении, что необходимо учитывать при планировании иммунотерапии (см. рис.). Только тогда может быть достигнут положительный эффект от курса иммунологического лечения, когда также ингибируются ключевые звенья механизмов иммуносупрессии в опухолевом микроокружении.

Тактика подавления механизмов иммуносупрессии

По результатам многочисленных доклинических и клинических испытаний стало очевидно, что для повышения эффективности иммунотерапевтического подхода необходимо сместить баланс цитокинов в опухолевом микроокружении в сторону Т-клеточного ответа.

Одним из возможных способов может быть подавление активности Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+FoxP3+). Так, применение препарата циклофосфида до проведения курса вакцинации позволило повысить эффективность последней. Циклофосфамид снижает не только общее количество Т-регуляторных лимфоцитов, но и их функциональную активность [37, 38, 55].

В пионерских работах по элиминации CD4+CD25+ Т-регуляторных клеток применялись анти-CD25 моноклональные антитела, при этом возрастал процент отторжения опухоли Т-клетками [48, 58]. Турк и соавт. на экспериментальной модели рака у мышей показали, что селективное удаление Т-регуляторных клеток приводит к CD8+-опосредованному отторжению опухоли и развитию противоопухолевой реакции в случае низкоиммуногенной опухоли [71]. Моноклональные антитела к другому белку, конститутивно экспрессируемому в Т-регуляторных лимфоцитах — GITR — также



Иммunosuppressive механизмы в опухолевом микроокружении. Раковые клетки могут секретировать различные цитокины (IL-10, TGF-β, VEGF, PGE2, Galectin-1, ганглиозиды), которые не только блокируют цитолитическую активность Т-лимфоцитов, но также препятствуют созреванию и дифференцировке дендритных клеток, что проявляется активацией ряда ингибирующих молекул (Stat3, IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), аргиназа, SOCS1). Т-регуляторные клетки (CD4+CD25+FoxP3+), которые привлекаются в опухоль различными хемокинами (в частности хемокином CCL22), секретируют IL-10 и TGF-β, подавляющие эффекторные клетки. Помимо Т-рег другие клетки врожденного иммунного ответа (NKT-клетки II типа, макрофаги (M2), миелоидные супрессорные клетки (MSDCs)) блокируют противоопухолевый иммунный ответ. Так, при секреции NKT-клетками II типа цитокина IL-13 последний взаимодействует с гетеродимером (состоящим из IL-4Rα и IL-13Rα1) на поверхности MSDCs, что активирует Stat6, которая в свою очередь приводит к экспрессии на поверхности миелоидных клеток IL-13Rα2. При связывании IL-13 рецептором IL-13Rα2 активируется AP-1, индуцирующий продукцию супрессорного цитокина TGF-β. Также IL-13 стимулирует макрофаги (M2), что проявляется повышением секреции цитокинов IL-6, IL-8, IL-10

приводили к подавлению супрессивной активности Т-регуляторных клеток и костимуляции Т-эффекторов [57]. Интересный подход был предложен по применению конъюгата IL-2 и энзиматически активного домена транслокации дифтерийного токсина. Данный комплекс путем эндоцитоза попадает в CD25+ клетки, где токсин ингибирует синтез протеина, приводя тем самым к апоптотической гибели раковой клетки [78]. Другим перспективным направлением может быть применение моноклональных антител к ингибирующему рецептору Т-регуляторных клеток CTLA-4. Так, препарат ипилиумаб

(ipilimumab) у пациентов с метастатической меланомой приводил к статистически значимой регрессии опухоли [75].

Подавление Stat3-сигнального пути в раковых клетках фармакологически (ингибитор тирозинкиназы AG-490) либо генетическими манипуляциями (например мутантные мыши *LysMcre / Stat3^{lox} / -*) приводило к увеличенному праймингу naïve (первичных) антиген-специфичных Т-лимфоцитов и восстановлению активности анергичных CD4+ Т-клеток [12].

В силу плейотропного иммуносупрессивного действия TGF-β на Т-клетки, NK-клетки,

ДК, макрофаги подавление функции данного цитокина может оказать определенное влияние на смещение равновесия иммунной системы в сторону противоопухолевого ответа. Ранее было продемонстрировано, что количество TGF- β в периферической крови коррелирует с прогнозом заболевания у раковых больных [65]. Применение моноклональных антител к TGF- β у пациентов с меланомой продемонстрировало определенный положительный клинический эффект [41].

Описанные методы борьбы с иммуносупрессией в опухолевом микроокружении — лишь отдельные примеры возможных подходов в иммунотерапии. В настоящее время клинические испытания представляют собой комбинирование методов активации специфического противоопухолевого иммунного ответа с методиками воздействия на различные звенья иммуносупрессии.

Эволюция противоопухолевого иммунного ответа

Гипотеза «редактирования иммунного ответа» («immunoeediting») раковыми клетками была предложена Шрайбером и соавт. и фактически представляет собой интеграцию новых данных с теорией «иммунологического надзора», первоначально разработанной Эрлихом в начале XX века и усовершенствованной в середине XX века М. Бурнетом и Л. Томасом [19]. Авторы на основе экспериментальных данных предположили, что процесс «редактирования» иммунной системы состоит из трёх фаз [56]. Первая стадия называется «элиминация» и непосредственно относится к «иммунологическому надзору», когда клетки врожденного и адаптивного иммунного ответа (включая NK-клетки, $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$ T-клетки), а также иммунорегуляторные молекулы (включая INF γ , IL-12, перфорин, TRAIL) распознают и уничтожают растущую опухоль, тем самым защищая организм от рака. Вторая стадия условно называется «равновесие», когда клетки опухоли и иммунной системы находятся в динамическом равновесии. Третья стадия — «уклонение», когда субпопуляции раковых клеток, возникших в результате иммунной селекции,

переходят из фазы динамического равновесия в активный рост [19, 56].

Отчасти эта гипотеза подтверждается и клиническими данными. Так, в III фазе клинических испытаний аутологичного белка теплового шока gp96 в комплексе с опухолевыми пептидами в лечении больных с IV стадией меланомы было продемонстрировано, что показатели выживаемости были намного выше в подгруппах M1a и M1b по сравнению с больными из подгруппы M1c [68]. Полученные результаты можно объяснить тем фактом, что на поздних стадиях раковой прогрессии наблюдается достаточно высокий уровень иммуносупрессии, возникающий в результате взаимодействия опухоль-ассоциированных макрофагов (TAMs), опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) раковыми клетками [33, 73]. В кинетическом исследовании иммуномодуляции противоракового ответа было показано, что на поздних стадиях раковой прогрессии отмечается высокая иммуносупрессирующая активность TAMs, TILs и T-регуляторных клеток [31]. Ранее было продемонстрировано, что на поздних стадиях наблюдается истощение функции опухоль-специфичных CD8+ T-лимфоцитов [6]. T-клеточное истощение у раковых больных сопоставимо с функциональными нарушениями у пациентов с хронической вирусной инфекцией, когда наблюдается сниженная продукция T-лимфоцитами IL-2, TNF- α , INF- γ , при этом также уменьшается способность эффекторов лизировать клетки-мишени [76]. Макрофаги M1 обычно выявляются на начальной стадии раковой прогрессии; в дальнейшем по мере прогрессии опухоли происходит переключение на M2-тип, который стимулирует инвазию, васкуляризацию и рост [10].

Функциональное нарушение TAMs и истощение T-клеток происходит на относительно поздних стадиях роста опухоли, что потенциально предоставляет «терапевтическое окно» для проведения иммунотерапевтического подхода, направленного с одной стороны на формирование противоопухолевого иммунного ответа, а с другой на предотвращение истощения функции эффекторов [32].

Комбинирование иммунотерапии с методами химио- и/или радиотерапии

Долгое время в мировой литературе присутствуют разногласия по поводу того, когда оптимальнее всего проводить курс иммунотерапии: до, во время или после стандартных методов лечения (радио- и/или химиотерапия). Опасения, прежде всего, были обусловлены тем фактом, что во время или после химиотерапии достигнутый эффект иммунотерапии может быть сведен на нет достаточно агрессивной цитотоксической терапией. Однако результаты последних исследований продемонстрировали, что предварительное лечение противораковыми вакцинами, наоборот, может повысить ответ на последующий курс химиотерапии, при этом индуцированной иммунотерапией Т-клеточный ответ не только не подавляется стандартными дозами химиопрепаратов, но и приводит к увеличению показателей выживаемости больных [4, 26, 74]. Усиленный клинический ответ на химиотерапию и радиотерапию в группе пациентов, прошедших курс вакцинотерапии, может быть обусловлен стимуляцией существующего иммунитета в результате индуцированного лечением апоптоза раковых клеток. Гибель раковых клеток приводит к массивному высвобождению во внеклеточную среду раковых антигенов, которые в дальнейшем подвергаются процессингу и праймингу клетками иммунной системы [11, 17, 45].

29 пациентов с прогрессирующим мелко-клеточным раком лёгкого получали вакцину adeno-p53. Высокий уровень объективных клинических ответов (61,9%) наблюдался в той группе больных, которые сразу после курса вакцинации прошли курс химиотерапии, при этом клинический ответ коррелировал с появлением иммунного ответа на вакцину [3].

Во II фазе клинических испытаний сравнивалась эффективность вакцины (rV-PSA + rV-B7.1 первым курсом с последующим курсом rV-PSA) или препарата нилутамида (антагониста рецепторов андрогена) у больных с метастатическим андроген-независимым раком предстательной железы (n = 42). Те больные,

у которых спустя 6 месяцев несмотря на проводимое лечение наблюдалось повышение уровня простатспецифического антигена (PSA), в дальнейшем получали комбинированную терапию: вакцина + нилутамид. По результатам испытаний оказалось, что в той группе больных (n = 21), которые сначала получили курс вакцины, а затем перешли на комбинированный курс терапии с антагонистом рецептора, 5-летняя выживаемость составила 59% по сравнению с 38 в группе пациентов, которым первоначально назначался препарат нилутамид [5].

Подобный феномен наблюдался при использовании вакцины Sipuleucel-T [51]. Сравнивалась контрольная группа и группа вакцинотерапии. На стадии прогрессии заболевания пациенты обеих групп получали препарат доцетаксел, при этом в группе вакцинотерапии по сравнению с плацебо-группой наблюдалась увеличенная общая выживаемость.

Существует несколько факторов, которые позволили бы объяснить наблюдаемые в клинике феномены. С одной стороны, химиотерапия приводит к снижению популяции клеточесупрессоров, с другой стороны, лизирует часть опухолевых клеток, что в свою очередь приводит к активации Т-клеток с последующим развитием противоопухолевого иммунного ответа. Химиопрепараты могут сами усиливать активность Т-лимфоцитов и/или изменять фенотип раковых клеток.

Пациенты, которые прошли курс иммунотерапии (с развитием иммунного ответа на вакцину), также имеют более высокие показатели ответа на последующую стандартную терапию. Таким образом, предпочтительнее проводить иммунотерапию до начала стандартного курса лечения больного (радио- и/или химиотерапия).

Заключение

Дальнейшее изучение биологии раковой прогрессии, различных аспектов противоопухолевого иммунитета позволит разработать новые подходы к иммунотерапии рака. Все больше данных появляется в пользу того, что проведение иммунотерапии необходимо как можно

раньше, на самых ранних стадиях развития заболевания, когда еще отсутствует выраженная иммуносупрессия. Комбинирование вакцин с ингибиторами иммуносупрессивных механизмов, некоторыми химиопрепаратами (или радиотерапией) либо препаратами таргетной терапии в настоящее время является одним из перспективных направлений и оценивается в различных клинических исследованиях.

Работа выполнена при поддержке гранта Программы РАН «Молекулярная и клеточная биология» и гранта РФФИ 01-04-01049.

Благодарности

Авторы выражают благодарность П. П. Клейн за помощь в подготовке иллюстративного материала для статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Almand B., Clark J.I., Nikitina E. et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer // *J. Immunology*. — 2001. — Vol. 166. — P. 678–689.
2. Ambrosino E., Berzofsky J.A., Terabe M. Regulation of tumor immunity: the role of NKT cells // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2008. — Vol. 8. — P. 725–734.
3. Antonia S.J., Mirza N., Fricke I. et al. Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 878–887.
4. Arlen P., Gulley J.P., Skarupa C.L. et al. A randomized phase II study of concurrent docetaxel plus vaccine versus vaccine alone in metastatic androgen-independent prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1260–1269.
5. Arlen P.M., Gulley J.L., Todd N. et al. Antiandrogen, vaccine, and combination therapy in patients with nonmetastatic hormone refractory prostate cancer // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 539–546.
6. Baitsch L., Baumgaertner P., Devevre E. et al. Exhaustion of tumor-specific CD8⁺ T cells in metastases from melanoma patients // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121. — P. 2350–2360.
7. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // *Nat. Cell Biol.* — 2000. — Vol. 2. — P. 737–744.
8. Bertagnolli M.M. Chemoprevention of colorectal cancer with cyclooxygenase-2 inhibitors: two steps forward, one step back // *Lancet Onc.* — 2007. — Vol. 8. — P. 439–443.
9. Berzofsky J.A., Terabe M. NKT cells in tumor immunity: opposing subsets define a new immunoregulatory axis // *J. Immunology* — 2008. — Vol. 180. — P. 3627–3635.
10. Biswas S.K., Sica A., Lewis C.E. Plasticity of macrophage function during tumor progression: regulation by distinct molecular mechanisms // *J. Immunology*. — 2008. — Vol. 180. — P. 2011–2017.
11. Casares N., Pequignot N., Tesniere A. et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 202. — P. 1691–1701.
12. Cheng F., Wang H.W., Cuenca A. et al. A critical role for Stat3 signaling in immune tolerance // *Immunity*. — 2003. — Vol. 19. — P. 425–436.
13. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // *Nature*. — 2002. — Vol. 420. — P. 860–867.
14. Curotto de Lafaille M.A., Lafaille J.J. Natural and adaptive FoxP3⁺ regulatory T cells: More of the same or a division of labor? // *Immunity*. — 2009. — Vol. 30. — P. 626–635.
15. De Visser K.E., Korets L.V., Coussens L.M. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent // *Cancer Cell*. — 2005. — Vol. 7. — P. 411–423.
16. DeNardo D. G., Barreto J.B., Andreu P. et al. CD4⁽⁺⁾ T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages // *Cancer Cell*. — 2009. — Vol. 16. — P. 91–102.
17. Dewan M.Z., Galloway A.E., Kawashima N. et al. Fractionated but not single dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 5379–5388.
18. Dong C. Th17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 337–348.
19. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The three Es of cancer immunoediting // *Annu. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 329–360.
20. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S. et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-β: «N1» versus «N2» TAN // *Cancer Cell*. — 2009. — Vol. 16. — P. 183–194.
21. Fuchs E.J., Matzinger P. Is cancer dangerous to the immune system? // *Semin. Immunol.* — 1996. — Vol. 8. — P. 271–280.
22. Gabrilovich D.I., Chen H.L., Girgis K.R. et al. Production of vascular endothelial growth factor by

human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 1096–1103.

23. Gerlini G., Tun-Kyi A., Dudli C. et al. Metastatic melanoma secreted IL-10 down-regulates CD1 molecules on dendritic cells in metastatic tumor lesions // *Am.J. Pathol.* — 2004. — Vol. 165. — P. 1853–1863.

24. Giraudo E., Inoue M., Hanahan D. An aminobisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 623–633.

25. Godfrey D.I., MacDonald H. R., Kronenberg M. et al. NKT cells: what's in a name? // *Nat. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 231–237.

26. Gribben J., Ryan D., Boyajian R. et al. Unexpected association between induction of immunity to the universal tumor antigen CYP1B1 and response to next therapy // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 4430–4436.

27. Hildenbrand R., Dilger I., Horlin A. et al. Urokinase and macrophages in tumour angiogenesis // *British Journal of Cancer.* — 1995. — Vol. 72. — P. 818–823.

28. Ho C.C., Liao W.Y., Wang C.Y. et al. TREM-1 expression in tumor-associated macrophages and clinical outcome in lung cancer // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 177. — P. 763–770.

29. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // *Cancer Journal for Clinicians.* — 2009. — Vol. 59. — P. 225–249.

30. Kelley T., Beck R., Absi A. et al: Biologic predictors in follicular lymphoma: Importance of markers of immune response. // *Leuk. Lymphoma.* — 2007. — Vol. 48. — P. 2403–2411.

31. Kennedy B. C., Maier L. M., D'Amico R. et al. Dynamics of central and peripheral immunomodulation in a murine glioma model // *BMC Immunology.* — 2009. — Vol. 10. — P. 11–18.

32. Kim P.S., Ahmed R. Features of responding T cells in cancer and chronic infection // *Curr. Opin. Immunol.* — 2010. — Vol. 22. — P. 223–230.

33. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumor immunity // *Immunology.* — 2006. — Vol. 119. — P. 254–264.

34. Lewis J.S., Landers R.J., Underwood J.C. E. et al. Expression of vascular endothelial growth factor by macrophages is up-regulated in poorly vascularized areas of breast carcinomas // *J. Pathology.* — 2000. — Vol. 192. — P. 150–158.

35. Li M.O., Wang Y.Y., Sanjabi S. et al. Transforming growth factor- β regulation of immune responses. // *Annu. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 99–146.

36. Liu X.S., Leerberg J., MacDonald K. et al. IFN- γ promotes generation of IL-10 secreting CD4+ T cells that suppress generation of CD8 responses in an antigen-experienced host // *J. Immunology* — 2009. — Vol. 183. — P. 51–58.

37. Lutsiak M.E., Semnani R.T., De Pascalis R. et al. Inhibition of CD4 (+) 25+T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. // *Blood.* — 2005. — Vol. 105. — P. 2862–2868.

38. Machiels J.P., Reilly R.T., Emens L.A. et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and paclitaxel enhance the antitumor immune response of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor-secreting whole-cell vaccines in HER-2/neu tolerized mice // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 3689–3697.

39. Martin-Orozco N., Muranski P., Chung Y. et al. Th17 cells promotes cytotoxic T cell activation in tumor immunity // *Immunity.* — 2009. — Vol. 31. — P. 787–798.

40. Moodycliffe A.M., Nghiem D., Clydesdale G. et al. Immune suppression and skin cancer development: regulation by NKT cells // *Nat. Immunol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 521–525.

41. Morris J.C., Shapiro G.I., Tan A.R. et al. Phase I/II Study of GC1008: A human anti-transforming growth factor-beta (TGF β) monoclonal antibody (MAb) in patients with advanced malignant melanoma (MM) or renal cell carcinoma (RCC) // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 489.

42. Munn D.H., Sharma M.D., Lee J.R. et al. Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase // *Science.* — 2002. — Vol. 297. — P. 1867–1870.

43. Nagaraj S., Gupta K., Pisarev V. et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 828–835.

44. Nishikawa H., Kato T., Tanida K. et al. CD4+ CD25+ T cells responding to serologically defined autoantigens suppress antitumor immune responses // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 10902–10906.

45. Nowak A., Robinson B., Lake R. Synergy between chemotherapy and immunotherapy in the treatment of established murine solid tumors // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 4490–4496.

46. O'Garra A., Vieira P.L., Viera P. et al. IL-10-producing and naturally occurring CD4+ Tregs: limiting collateral damage // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 1372–1378.

47. Ochoa A.C., Zea A.H., Hernandez C. et al. Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor

cells in renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 721–725.

48. Onizuka S., Tawara I., Shimizu J. et al. Tumor rejection by *in vivo* administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 3128–3133.

49. Ostrand-Rosenberg S., Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer // *J. Immunology.* — 2009. — Vol. 182. — P. 4499–4506.

50. Park J.M., Terabe M., van den Broeke L.T. et al. Unmasking immunosurveillance against a syngeneic colon cancer by elimination of CD4⁺ NKT regulatory cells and IL-13 // *Int. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 114. — P. 80–87.

51. Petrylak D. Defining the optimal role of immunotherapy and chemotherapy: Advanced prostate cancer patients who receive Sipuleucel-T (PROVENGE) followed by docetaxel derive greatest survival benefit // 14th Annual Meeting of the Chemotherapy Foundation Symposium; 2006 November 8–11; New York.

52. Ricciardi A., Elia A.R., Cappello P. et al. Transcriptome of hypoxic immature dendritic cells: modulation of chemokine/receptor expression // *Mol. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 6. — P. 175–185.

53. Rodriguez P.C., Ernstoff M.S., Hernandez C. et al. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes // *Cancer Res.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1553–1560.

54. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 531–562.

55. Salem M.L., Al-Khami A.A., El-Naggar S.A. et al. Cyclophosphamide induces dynamic alterations in the host microenvironments resulting in a Flt3 ligand-dependent expansion of dendritic cells // *J. Immunology* — 2010. — Vol. 184. — P. 1737–1747.

56. Shankaran V., Ikeda H., Bruce AT. et al. IFN- γ and lymphocytes prevent primary tumor development and shape tumor immunogenicity // *Nature.* — 2001. — Vol. 410. — P. 1107–1111.

57. Shevach E.M., Stephens G.L. The GITR-GITRL interaction: costimulation or contrasuppression of regulatory activity? // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 613–618.

58. Shimizu J., Yamazaki S., Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25⁺CD4⁺ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity // *J. Immunology.* — 1999. — Vol. 163. — P. 5211–5218.

59. Sica A., Larghi P., Mancino A. et al. Macrophage polarization in tumour progression // *Semin. Cancer Biol.* — 2008. — Vol. 18. — P. 349–355.

60. Sinha P., Clements V.K., Bunt S.K. et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response // *J. Immunology* — 2007. — Vol. 179. — P. 977–983.

61. Small E.J., Schellhammer P.F., Higano C.S. et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 3089–3094.

62. Steinman R.M., Hawiger D., Nussenzweig M.C. Tolerogenic dendritic cells // *Annu. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 685–711.

63. Taams L.S., Palmer D.B., Akbar A.N. et al. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation // *Immunology.* — 2006. — Vol. 118. — P. 1–9.

64. Taketo M.M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part I) // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90. — P. 1529–1536.

65. Teicher B.A. Transforming growth factor-beta and the immune response to malignant disease // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 6247–6251.

66. Terabe M., Matsui S., Noben-Trauth N. et al. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R/STAT6 pathway // *Nat. Immunol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 515–520.

67. Terabe M., Matsui S., Park J.-M. et al. Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: abrogation prevents tumor recurrence // *J. Expert. Med.* — 2003. — Vol. 198. — P. 1741–1752.

68. Testori A., Richards J., Whitman E. et al. Phase III comparison of vitespen, an autologous tumor-derived heat shock protein gp96 peptide complex vaccine, with physician's choice of treatment for stage IV melanoma: the C-100-21 Study Group // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 955–962.

69. Thomas D.A., Massague J. TGF- β directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance // *Cancer Cell.* — 2005. — Vol. 8. — P. 369–380.

70. Torre-Amione G., Beauchamp R.D., Koepfen H. et al. A highly immunogenic tumor transfected with a murine transforming growth factor type beta 1 cDNA escapes immune surveillance // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1990. — Vol. 87. — P. 1486–1490.

71. Turk M.J., Guevara-Patino J.A. et al. Concomitant tumor immunity to a poorly immunogenic melanoma is prevented by regulatory T cells. // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 200. — P. 771–782.

72. Wang T., Niu G., Kortylewski M. et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells. // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — P. 48–54.

73. Watters J.J., Schartner J.M., Badie B. Microglia function in brain tumors // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — Vol. 81. — P. 447–455.

74. Weihrauch M., Ansen S., Jurkiewicz E. et al. Phase I/II combined chemoimmunotherapy with carcinoembryonic antigen-derived HLA-A2-restricted CAP-1 peptide and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with primary metastatic colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 15. — P. 5993–6001.

75. Yang J.C., Hughes M., Kammula U. et al. Ipilimumab (Anti-CTLA4 Antibody) causes regression of

metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis // *J. Immunother.* — 2007. — Vol. 30. — P. 825–830.

76. Yi J.S., Cox M.A., Zajac A.J. T cell exhaustion: characteristics, causes and conversion // *Immunology.* — 2010. — Vol. 129. — P. 474–481.

77. Zhu X.D., Zhang J.B., Zhuang P.Y. et al. High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 2707–2716.

78. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumor microenvironment and their therapeutic relevance // *Nat. Rev. Cancer.* — 2005. — Vol. 5. — P. 263–274.



© Д. Н. Даллакян, А. Ю. Разумовский, 2012

ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ ТИМЭКТОМИЯ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИИ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д. Н. Даллакян, А. Ю. Разумовский

ГБОУ ВПО РНИМУ Минздравсоцразвития РФ, кафедра детской хирургии, Москва, Россия

ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова, Москва, Россия

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра детской хирургии, Ереван, Армения

МЦ «Сурб Аствацамайр», Ереван, Армения

В статье представлены основные патогенетические механизмы миастении, роль антител, направленных против ацетилхолиновых рецепторов (АХР). Также показана роль тимуса в развитии данного заболевания. Приведены исторические данные первого опыта хирургического лечения генерализованной миастении. Описаны показания к удалению вилочковой железы и эффективность операции в разных возрастных группах. Приведены достоверные данные, указывающие на уменьшение количества циркулирующих антител, направленных против АХР, после тимэктомии. Описаны классические варианты операций по удалению вилочковой железы. Подробно описана хирургическая техника выполнения торакоскопической тимэктомии. Представлены данные, определяющие необходимый объем операции при хирургическом лечении генерализованной миастении. Также проведено сравнение эффективности открытых и эндоскопических методов операций. Описаны преимущества торакоскопической тимэктомии во всех возрастных группах (раннее восстановление больных, слабо выраженный болевой синдром, короткие сроки госпитализации после операции).

Ключевые слова. Торакоскопическая тимэктомия при генерализованной миастении, лечение миастении у детей, классификация миастении.

There are the basic pathogenetic mechanisms of myasthenia and role of antibodies aimed against acetylcholine receptors (AR) are presented in the article. Also the role of thymus is shown while disease growing. The historical data of first experience of surgical treatment of generalized myasthenia is shown. The indications for elimination of thymus and effectiveness of operation in different age category are described. The verified data are provided, which show the decrease of quantity of circulated antibodies which are aimed against AR after thymectomy. Classical options of operations on elimination of thymus are described. Surgical technics of thoracoscopic thymectomy described in details. Data provided which define the necessary volume of operation while surgical treatment of generalized myasthenia. Also the comparison of effectiveness of opened and endoscopic methods of operation is done. The advantages of thoracoscopic thymectomy in all age groups (early recovery of patients, weakly expressed pain syndrome, short terms of hospitalization after operation) are described.

Key words: thoracoscopic thymectomy, generalized myasthenia, treatment and classification of thymectomy.

Миастения (Myasthenia gravis pseudoparalytica, синдром Erb-Oppenheim-Goldflam) — тяжелое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся патологическим истощением произвольной мускулатуры, связанное с нарушением иммунных механизмов, отрицательно влияющее на нервно-мышечную передачу [5].

Наиболее часто используемая классификация миастении была предложена Osserman К. Е. в 1958 г.:

Группа I — глазная форма миастении (15%);

Группа IIА — умеренно выраженная генерализованная форма миастении с высокой чувствительностью к ингибиторам холинэстеразы (30%);

Группа IIВ — выраженная генерализованная форма миастении (25%);

Группа III — острая миастения с молниеносным течением, низкой чувствительностью к ингибиторам холинэстеразы, частыми кризами, бульбарным параличом и дыхательной недостаточностью, высокой частотой тимомы и нередким летальным исходом (15%);

Группа IV — хроническая тяжелая генерализованная форма миастении, которая, как правило, развивается в результате прогрессирования умеренно выраженной формы (10%).

Также существует классификация заболевания в зависимости от возраста возникновения.

1. Миастения новорожденных (неонатальная) — это преходящее состояние, которое наблюдается у 10–20% детей, рожденных от матерей, страдающих миастенией. Это состояние следует отличать от врожденной миастении — самой редкой формы, обусловленной генетически детерминированным дефектом нервно-мышечных синапсов, при которой прогноз болезни крайне неблагоприятный.

2. Юношеская (ювенильная) миастения — в 75% случаев заболевание начинается в возрасте старше 10 лет. Чаще всего встречается поражение глазных мышц, дыхательные нарушения — у 40%. Может наблюдаться острое молниеносное течение заболевания в возрасте 2–10 лет. Без своевременной диагностики и тщательного лечения прогноз неблагоприятный.

3. Миастения взрослых — локальная (глазная) и генерализованная.

Патологические изменения в вилочковой железе обнаруживаются у 70–90% больных миастенией [6, 45], исходя из чего авторы классифицируют миастению по виду патологии тимуса (тимомы, гиперплазия тимуса, атрофия тимуса) и HLA-ассоциации [32, 17, 59]. Примерно у 70% больных миастенией без тимомы выявляется гиперплазия вилочковой железы, особенно у молодых [15, 27, 61]. Гиперплазия вилочковой железы чаще обнаруживается у женщин моложе 40 лет, причем эффективность тимэктомии в этой группе больных, по данным некоторых авторов, приближается к 100% [7, 14]. У детей и подростков в основном обнаруживается жировая инволюция тимуса.

Достижения современной науки в области иммунологии утвердили мнение о том, что в патогенезе миастении основополагающим фактором являются аутоиммунные механизмы [11, 48] и вилочковая железа играет далеко не второстепенную роль в развитии заболевания [2]. Первые представления о роли

вилочковой железы в развитии этого заболевания стали очевидны еще в начале прошлого века, когда появились первые сообщения о радикальном эффекте тимэктомии [1, 34]. В 1967 Strauss A. и соавторы доказали наличие аутоантител к элементам поперечно-полосатой мускулатуры в сыворотке крови больных миастенией [53]. Дальнейшим подтверждением аутоиммунного генеза миастении явилось выявление антител к рецепторам ацетилхолина (АХР) постсинаптической мембраны [12, 33, 60]. Позже было показано, что ацетилхолиновый рецептор — основная поражаемая мишень при миастении [57]. Антитела к АХР обнаруживаются у 89–94% больных генерализованной и у 23–49% больных глазной формой миастении [28]. Определение концентрации аутоантител в сыворотке крови позволяет подтвердить диагноз миастении с вероятностью до 80%, однако по мнению большинства авторов, тяжесть состояния и прогноз течения заболевания никак не зависят от титра антител в сыворотке крови [13, 43].

Ragheb S. и Lisak R. P. (2001) показали, что вилочковая железа у больных миастенией содержит увеличенное в несколько раз количество зрелых Т-лимфоцитов и тимических В-клеток, которые столь же активно продуцируют АТ к АХР, что и периферические В-лимфоциты. По данным ряда исследователей, тимус при миастении выполняет уникальную роль органа первичной иммуногенности [22, 39].

Многими зарубежными авторами доказано, что тимэктомия в большинстве случаев приводит к уменьшению уровня циркулирующих антител к АХР [50]. Ни при каком другом аутоиммунном заболевании тимэктомия не дает такого высокого процента (от 60 до 80%) положительных результатов (улучшение или выздоровление), как при миастении [24, 58]. Удаление вилочковой железы приводит к мощной иммуносупрессии [56], вследствие чего снижается уровень иммунологически активных гормонов, уменьшается количество циркулирующих антител и ослабляются иммунные реакции.

Впервые удаление вилочковой железы у больной с тиреотоксикозом и миастенией выполнил

F. Sauerbruch в 1911 году. А. Blalock в 1939 году произвел удаление тимомы у 20-летней больной, отметив впоследствии регресс миастенической симптоматики. В 1941–1944 гг. А. Blalock провел еще несколько операций у больных миастенией уже без тимомы, впервые продемонстрировав продолжительную ремиссию после операции у таких пациентов [49]. Geoffrey Keynes (1949), проанализировав 155 проведенных им тимэктомий, заметил улучшение вплоть до полного выздоровления у больных миастенией без тимомы и периодическое ухудшение течения заболевания спустя некоторое время после удаления тимомы [34].

По современным представлениям, у большинства пациентов тимэктомия должна быть выполнена в максимально ранний период от начала заболевания (1–3 года) [25, 29], но положительного эффекта можно достигнуть и в случае поздней тимэктомии у больных миастенией (через 17 лет от начала заболевания) [21]. При глазных формах миастении операция не показана вследствие низкой эффективности. Целесообразность операции во многом зависит от возраста пациента. В основном операция выполняется начиная с пубертатного возраста до 60 лет. В этой возрастной группе наблюдается наилучший результат от оперативного лечения [3, 20].

Основываясь на том, что тимус играет важнейшую роль в развитии иммунной системы у детей, оперативное лечение при генерализованной миастении этой группы больных рекомендуется проводить в случае прогрессирования заболевания или неэффективности консервативного лечения.

Предоперационная подготовка во многом предопределяет отсутствие интра- и послеоперационных осложнений. Антихолинэстеразную терапию рекомендовано отменять за 24 часа до операции. Во время проведения анестезии по возможности следует избегать применения миорелаксантов, так как они могут вызвать продолжительный послеоперационный паралич дыхания. После операции часто наблюдается временное увеличение мышечной силы, которое может продолжаться в течение нескольких дней. В этот период

пациентам можно уменьшить дозу ацетилхолинэстеразных препаратов (АХЭП) более чем на 25% от дозы, принимаемой до операции [4, 54, 55].

Удаление одной только вилочковой железы через стернотомический доступ считалось рациональным хирургическим лечением миастении до того времени, как Jaretski A. и Wolf M. (1988) [30] продемонстрировали, что эктопированная ткань тимуса встречается в различных отделах средостения и шеи. Потому было предложено удаление помимо всей ткани вилочковой железы также участков возможного расположения aberrантных долек железы. Для выполнения вышеуказанного объема операции важно выбрать адекватный оперативный доступ, который дает возможность широкой ревизии и наименее травматичен [19, 26].

Улучшения после тимэктомии в большинстве случаев отмечаются через 6–12 месяцев, а у некоторых пациентов в более поздние сроки [35, 40, 45]. 70–80% пациентов с началом миастении до 40 лет и без тимомы имеют в конечном счете улучшение после операции. Особенно высока эффективность операций у женщин до 40 лет с гиперплазией вилочковой железы [3, 41].

По данным проведенных исследований тяжелые миастенические кризы встречались у прошедших хирургическое лечение больных в 32% случаях, тогда как у неоперированных пациентов — в 68% случаев [3]. Таким образом, становится ясно, что ведущая роль в развитии миастении принадлежит вилочковой железе, и удаление тимуса является рациональным и эффективным подходом к лечению генерализованных форм миастении как у взрослых, так и у детей [37].

Традиционные хирургические доступы для выполнения операций на вилочковой железе

Анатомические особенности расположения вилочковой железы в грудной полости и необходимость выполнения операции в полном объеме делали неизбежным использование очень травматичных доступов.

Таблица 1

Частота полных ремиссий у больных генерализованной миастенией при использовании различных доступов для выполнения тимэктомии*			
Авторы	Вид доступа	Период наблюдения, лет	Частота полных ремиссий, (%)
Papatestas et al., 1981	Стернотомия	5,0	24,0
Papatestas et al., 1987	Стернотомия	10,0	32,0
Mulder et al., 1989	Стернотомия	3,6	36,0
Papatestas et al., 1981	Трансцервикальный	5,0	24,0
De Filippi et al., 1994	Трансцервикальный	5,0	43,0
Bril et al., 1998	Трансцервикальный	8,4	44,2
Calhoun et al., 1999	Трансцервикальный	5,3	35,0
Jaretski et al., 1988	Комбинированный	3,3	46,0
Masaoka et al., 1996	Комбинированный	5,0	45,8

*По данным обзора Surgery Division of Cardiothoracic Surgery Washigton University School of Medicine 1998–2005.

До внедрения в широкую практику эндохирургических технологий для операций на органах переднего средостения и в частности на вилочковой железе были предложены следующие доступы.

Трансстернальный:

- а) поперечная стернотомия;
- б) полная продольная стернотомия;
- в) частичная продольная стернотомия;
- г) частичная продольная стернотомия, дополненная цервикальным разрезом;
- д) продольная стернотомия с резекцией мечевидного отростка;
- е) косая неполная стернотомия.

Торакотомный:

- а) односторонняя (правая или левая) торакотомия;
- б) чрездвулевральный доступ с поперечной стернотомией.

Трансцервикальный (шейный).

По мнению большинства хирургов, для выполнения тимэктомии в необходимом объеме наиболее адекватным доступом считается частичная срединная стернотомия,

которая при необходимости может быть дополнена цервикальным доступом для облегчения удаления верхних рогов вилочковой железы [10].

К сожалению, данный доступ является очень травматичным, послеоперационный период, как правило, протекает тяжело, и в раннем послеоперационном периоде наблюдается большой процент гнойных осложнений [31, 38, 44]. Существенным недостатком данного доступа является наличие большого и грубого послеоперационного рубца. В настоящее время торакотомные доступы для тимэктомии при миастении не используются ввиду их травматичности и необходимости резекции одного или нескольких ребер [1, 62].

В зарубежной литературе часто встречаются сообщения об использовании трансцервикального (шейного) доступа [18, 23, 42, 52]. Послеоперационные результаты описаны в табл. 1. В большинстве случаев при желании обеспечить необходимую радикальность оперативного вмешательства возникают трудности из-за небольших размеров операционного

поля и высокого риска повреждения крупных сосудов.

Таким образом, из применяющихся на практике традиционных хирургических доступов для удаления вилочковой железы, наиболее адекватным в плане обеспечения радикальности операции, безопасности и удобства выполнения является стернотомия. Однако высокая травматичность доступа, тяжело переносимый послеоперационный период, высокий процент осложнений в раннем послеоперационном периоде и плохой косметический эффект являются существенными недостатками вышеуказанного доступа.

Эндохирургические доступы для выполнения операций на вилочковой железе

Во многих публикациях показано, что операционная травма как фактор агрессии может отрицательно влиять на течение заболевания при генерализованной миастении [9, 36, 47, 63].

В последние годы с развитием малоинвазивной хирургии увеличивается количество публикаций о преимуществах эндоскопических вмешательств над традиционными как в абдоминальной, так и в торакальной хирургии.

С появлением нового эндоскопического инструментария малого диаметра эндохирургия получила широкое распространение в детской хирургии. Для удаления вилочковой железы были предложены следующие доступы:

- Видеоассистированный трансторакальный (левосторонний или правосторонний);
- Медиастиноскопический (супрастернальный или инфрастернальный);
- Видеоторакоскопический (левосторонний или правосторонний).

Видеоассистированная трансторакальная тимэктомия (ВаТТ). Впервые результаты ВаТТ были опубликованы Yim A. P. в 1992 г. [65]. Данная операция была попыткой совмещения преимуществ открытой и эндоскопической хирургии: правосторонняя миниторакотомия (длина разреза 8–10 см) и введение дополнительного 10-мм троакара для торакоскопа. Тимэктомия была успешно выполнена с применением эндохирургических и обычных инструментов под

контролем видеокамеры. Отдаленные результаты ВаТТ доказали ее высокую эффективность, сопоставимую с результатами после тимэктомии из стернотомического доступа [49, 64]. Несмотря на преимущества данного доступа, отмечено, что при выполнении миниторакотомного разреза часто происходят переломы одного или даже нескольких ребер. Таким образом, ВаТТ является промежуточным этапом от открытой операции к эндохирургической.

Инфрастернальная медиастиноскопическая тимэктомия (ИсМТ). Операция выполняется под комбинированным эндотрахеальным наркозом, при этом не требуется однологочной вентиляции. Пациент на операционном столе находится в положении на спине. Тотчас под мечевидным отростком выполняется разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки до 6 см, прямые мышцы живота разводятся, затем резецируется мечевидный отросток. Под внутреннюю поверхность грудины подводится плечо инструмента для эндолифтинга, и грудьна максимально приподнимается, увеличивая оперативное пространство в средостении. Эндоскоп с 30° оптикой вводится через троакар, расположенный на несколько сантиметров ниже операционной раны. Обычными хирургическими инструментами под контролем видеосистемы выполняется выделение нижних отростков, тела железы и по возможности верхних отростков. В случае, если технические условия не позволяют безопасно выделить верхние отростки тимуса, производят небольшой разрез непосредственно над яремной вырезкой и через него выполняют диссекцию верхних отростков.

Преимуществами медиастиноскопического удаления вилочковой железы являются возможность выполнения операции без однологочной вентиляции, внеплевральный доступ, хорошая визуализация органов переднего средостения. Недостатками данного доступа является то, что для безопасного выделения верхних отростков железы в подавляющем большинстве случаев приходится дополнять доступ трансцервикальным разрезом, повышая тем самым травматичность доступа. Резекция мечевидного отростка также является неблагоприятным фактором в плане травматичности.

Видеоторакоскопическая тимэктомия (ВтТ). ВтТ подразумевает удаление вилочковой железы с использованием эндохирургических инструментов, введенных через торакопорты в правую или левую плевральную полость [51]. Данная операция ввиду своей малой травматичности и высокой эффективности получила наиболее широкое применение в детской практике [66].

ВтТ может выполняться из право- или левостороннего доступа [51]. В некоторых зарубежных публикациях описывают выполнение операции из билатерального доступа для обеспечения максимальной радикальности вмешательства [16]. В большинстве случаев используются 3 или 4 торакопорта диаметром от 3–10 мм в зависимости от возраста пациента. Коагуляция тканей осуществляется с помощью монополярной коагуляции, ультразвукового или радиочастотного инструментов или коагуляторов системы Vi-Clamp. Сосуды, кровоснабжающие вилочковую железу, при невозможности использования коагуляции ввиду большого диаметра или нежелательных термических воздействий на ткани, клипируются при помощи эндоскопических клиппапликаторов. Диссекция тканей производится атравматичными зажимами, диссекторами и с помощью эндохирургического тупфера. Визуализация тканей осуществляется с помощью видеокамеры высокой четкости, которая дает возможность сделать адекватную ревизию плевральной полости, оценить соотношение структур средостения, обладает возможностью 10-кратного увеличения, что делает диссекцию тканей более прецизионной и уменьшает вероятность оставления эктопированных долек вилочковой железы, которые не видны невооруженным глазом [67].

В России первую видеоторакоскопическую трансплевральную тимэктомию выполнил А. И. Никитенко с сотрудниками в 1999 году [8], после чего данный метод был внедрен и другими авторами (П. С. Ветшев, А. Ю. Разумовский), которые занимаются хирургическим лечением больных с генерализованными формами миастении.

Учитывая, что в зарубежной литературе нет четкого разграничения видеоассистированного трансторакального и видеоторакоскопического доступов, мы сочли возможным в настоящем обзоре проанализировать их вместе. Как свидетельствуют данные литературы, представленные в табл. 2, отдаленные результаты тимэктомии, выполненной из эндохирургических доступов, близки к результатам тимэктомии из традиционных доступов. Из представленных данных становится ясно, что торакокопическая тимэктомия обеспечивает радикальность, сопоставимую с таковой при традиционной операции.

Преимущества эндохирургических операций в раннем послеоперационном периоде очевидны: это минимальная травма, благоприятный послеоперационный период, короткие сроки пребывания в стационаре. При торакокопической тимэктомии дегидратационный и охлаждающий эффекты, риск инфицирования, кровопотеря и механическая травма выражены значительно меньше, чем при открытых операциях. Также не происходит истощения адаптационных систем организма, чем и обусловлено легкое течение раннего послеоперационного периода [46]. Болевой синдром выражен слабо, не возникает необходимости во введении наркотических анальгетиков, вследствие чего активизация больных происходит достаточно быстро, и большинство пациентов сразу после операции переводятся в палату интенсивной терапии в отделении хирургии, минуя отделение реанимации. Меньшая травматизация тканей снижает болевой синдром и сокращает сроки пребывания больного в стационаре [16, 31, 51]. Так как большую часть пациентов составляют пациенты женского пола, косметический эффект также играет важную роль в выборе оперативного доступа. Как известно, после эндохирургических вмешательств остаются небольшие слабозаметные следы в местах введения торакопортов. При использовании эндохирургического инструментария малого диаметра у детей и пациентов молодого возраста послеоперационных рубцов практически не остается, а с возрастом они почти исчезают вследствие растяжения кожи [16].

Таблица 2

Результаты хирургического лечения больных генерализованной миастенией при использовании различных доступов для выполнения тимэктомии			
Авторы	Вид доступа	Период наблюдения, лет	Эффекты А, В и С по схеме G. Keynes, (%)
Glinjongol C. et al.	Стернотомия	14,0	80,0
Petkov R. et al.	Стернотомия — Трансцервикальный	9,9	77,0
Witoonpanich R. et al.	Стернотомия	10,0	78,0
Kolski H. et al.	Видеоторакоскопический	2,0	86,4
Loscertales J. et al.	Видеоторакоскопический	5,0	84,0
Kogut A. et al.	Видеоторакоскопический	2,0	81,0
Savcenko M. et al.	Видеоассистированный	10,0	83,0
Wright GM. et al.	Видеоассистированный	4,0	88,5
Calhoun RF. et al.	Трансцервикальный	5,3	78,0
Mack MJ. et al.	Видеоассистированный	2,0	87,9
Uchiyama A. et al.	Инфрастернальный Медианоскопический	2,0	86,7
Agasthian T.	Видеоассистированный	10,0	80,0
Zielinski M. et al.	Стернотомия	6,0	77,7
Ветшев П. С. и др.	Стернотомия	40,0	93,5
Стоногин В. Д. и др.	Стернотомия	35,0	86,8

Несмотря на то, что с каждым днем расширяются показания к выполнению эндохирургических вмешательств, растет количество операций с использованием торакоскопии у детей, и доказана эффективность и радикальность метода [68], в отечественной литературе очень мало сообщений о выполнении тимэктомии у детей из торакоскопического доступа при хирургическом лечении генерализованной миастении. Спорными остаются вопросы выбора стороны доступа, поскольку разные авторы указывают на преимущества и право-, и левосторонних доступов. Это требует проведения дальнейших научных изысканий в этой области.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Васильев В. Н., Шабанова Л. Ф., Гринцевич И. И., Сиротина В. В. *Расширенная тимэктомия в комплексном лечении больных миастенией: Учебное пособие для врачей-курсантов.* — Л.: 1985.
2. Ветшев П. С., Ипполитов И. Х., Курочкин А. В. *Генерализованная миастения // Врач.* — 1995. — № 7. — С. 2–6.
3. Ветшев П. С. *Диагностика, хирургическое лечение и прогнозирование его результатов у больных генерализованной миастенией // Дис. ... д-ра мед. наук.* — М.: 1991. — С. 401.
4. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Заратьянц О. В. и др. *Диагностика и хирургическое лечение генерализованной миастении у детей // Хирургия.* — 1991. — № 12. — С. 74–80.

5. Заривчацкий М.Ф., Богатырев О.П., Блинов С.А. и др. Хирургия органов эндокринной системы. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. — С. 131–149.
6. Кузин М.И., Шкроб О.С., Голубков В.А., Ипполитов И.Х. Хирургическое лечение генерализованной миастении // Хирургия. — 1981. — № 2. — С. 72–76.
7. Лайзек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
8. А.И. Никитенко, А.М. Желаннов, А.В. Пузанков и др. Видеоторакоскопическая тимэктомия в лечении миастении. Техника и первые результаты // Эндоскопическая хирургия. — 2001. — № 2. — С. 44–45
9. Пелюховский С.В. Применение видеоторакоскопии при хирургическом лечении генерализованной миастении // Клин. хир. — 2002. — № 8. — С. 23–24.
10. Романова Т.В., Белякова М.Ю., Пушкин С.Ю. и др. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией. // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5. — № 2. — С. 234–237.
11. Санадзе А. Г., Сиднев Д.В., Давыдова Т.В. и др. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции // Неврологический журнал. — 2003. — Т. 8. Приложение 1. — С.23–26.
12. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. — М.: 2002. — 64 с.
13. Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Щербакова Н.И. и др. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) в диагностике миастении, сочетающейся с тимомой // Неврологический журнал. — 2003. — Т. 8. Приложение 1. — С.21–23.
14. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. — М.: Триада-Х. — 1998. — 232 с.
15. Castleman B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1966. — Vol. 135. — P. 496–503.
16. Chang P. C. et al. Bilateral Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy vs. Extended Transsternal Thymectomy in Myasthenia Gravis: A Prospective Study // Eur. Surg. Res. — 2005. — Vol. 37. — P. 199–203.
17. Compston D.A., Vincent A., Newsom-Davis J., Batchelor J.R. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis // Brain. — 1980. — Vol. 103. — № 3. — P. 579–601.
18. Cooper J.D., Al-Jilaihawa A.N., Pearson F.G. et al. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis // Ann. Thorac. Surg. — 1988. — Vol. 45. — P. 242–247.
19. Cuschieri A., Buess G., Perrissat G. Operative manual of endoscopic surgery. Part II. — Berlin: Springer-Verlag. — 1992. — 265 p.
20. Davis B.B. Autoimmune myasthenia gravis: place of thymectomy and preferred technique // Intern. Med. J. — 2003. — № 33 (1–2). — 58 p.
21. De Perrot M., Bril V., McRae T., Keshavjee S. Impact of minimally invasive transcervical thymectomy on outcome in patients with myasthenia gravis // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2003. — № 24 (5). — P. 677–683.
22. Drachman D.B. Myasthenia gravis: Biology and Treatment. — New York, 1987. — 912 p.
23. Ferguson M.K. Transcervical thymectomy // Chest. Surg. Clin. N. Am. — 1996. — 6 (1). — P. 105–115.
24. Genkins G. Clinical experience in more than 2000 patients with myasthenia gravis // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1987. — Vol. 505. — 500 p.
25. Givel J.C. Surgery of the thymus.: — Berlin: Springer, 1990.
26. Hsu C.P., Chuang C. Y., Hsu N. Y., Chen C. Y. Comparison between the right side and subxiphoid bilateral approaches in performing video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis // Surg. Endosc. — 2004. — № 18 (5). — P. 821–824.
27. Hohlfeld R., Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis // Neurol. Clin. — 1994. — Vol. 12. — № 2 — P. 331–342.
28. Howard F.M. Jr., Lennon V.A., Finley J. et al. Clinical correlations of antibodies that bind, block or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1987. — Vol. 505. — P. 526–538.
29. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation requires controlled prospective studies // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — № 76 (1). — P. 1–3.
30. Jaretzki A., Penn A.S., Younger D. et al. «Maximal» thymectomy for myasthenia gravis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1988. — Vol. 95. — P. 747–757.
31. Jaretzki A. 3rd., Steinglass K.M., Sonett J.R. Thymectomy in the management of myasthenia gravis // Semin. Neurol. — 2004. — Vol. 24 (1). — P. 49–62.
32. Kaminski H.J., Fenstermaker R.A., Abdul-Karim F.W. et al. Acetylcholine receptor subunit gene expression in thymic tissue // Muscle & Nerve. — 1993. — Vol. 16. — № 12. — P. 1332–1337.
33. Kawanami S., Mori S., Kikuchi M., Shirakusa T. Fas and nicotinic acetylcholine receptor in human myasthenic thymus-immunohistochemical study // Fukuoka Igaku Zasshi. — 1999. — Vol. 90. — № 6. — P. 286–294.

34. Keynes G. *Thymectomy for myasthenia gravis* // *Bristol Med. Chir. J.* — 1949. — № 66 (240). — P. 100–102.
35. Kimura J., Van Allen M. W. *Post-thymomectomy myasthenia gravis. Report of a case of ocular myasthenia gravis after total removal of a thymoma and review of literature* // *Neurology.* — 1967. — Vol. 17. — № 4. — P. 413–420.
36. Klingen G., Johansson L., Westerholm C.J., Sundstrom C. *Transcervical thymectomy with the aid of mediastinoscopy for myasthenia gravis: eight years' experience* // *Ann. Thorac. Surg.* — 1977. — Vol. 23 (4). — P. 342–347.
37. Kogut K.A., Bufo A.J., Rothenberg S., Lobe T. *Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis in children* // *Pediatric Endosurgery and Innovative techniques.* — 2001. — Vol. 5. — № 2. — P. 20–22.
38. Kolski H.K., Kim P.C., Vajsar J. *Video-assisted thoracoscopic thymectomy in juvenile myasthenia gravis* // *J. Child. Neurol.* — 2001. — № 16 (8). — P. 569–573.
39. Kuks J.B., Limburg P.C., Horst G., Oosterhuis H.J. *Antibodies to skeletal muscle in myasthenia gravis. Part 2. Prevalence in non-thymoma patients* // *J. Neurol. Sci.* — 1993. — Vol. 120. — № 1 — P. 78–81.
40. Lindberg C., Andersen O., Larsson S., Oden A. *Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated* // *Acta Neurol. Scand.* — 1992. — Vol. 86. — № 3. — P. 323–328.
41. Lisak R. *Myasthenia gravis* // *Surgery of thymus* / Ed. J.-C. Givel. — Berlin: Springer Verlag, 1990. — P. 165–181.
42. Meyers B.F., Cooper J.D. *Transcervical thymectomy for myasthenia gravis* // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* — 2001. — May; № 11 (2). — P. 363–368.
43. Milgrom F., Witebsky E. *Autoantibodies and autoimmune diseases* // *JAMA.* — 1962. — Vol. 25; 181. — № 8. — P. 706–716.
44. Ohta M., Hirabayashi H., Okumura M. et al. *Thoracoscopic thymectomy using anterior chest wall lifting method* // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — № 76 (4). — P. 1310–1311.
45. Monden Y., Nakahara K., Nanjo S. et al. *Invasive thymoma with myasthenia gravis* // *Cancer.* — 1984. — Vol. 54. — № 11 — P. 2513–2518.
46. Oosterhuis H.J. G. H. *Myasthenia gravis.* — New-York, 1984.
47. Parikh K., Vaidya A., Jain R. *Preliminary results of VATS thymectomy for pediatric myasthenia gravis* // *Pediatr. Surg. Int.* — 2011. — № 27. — P. 595–598.
48. Popescu I., Tomulescu V., Ion V., Tulbure D. *Thymectomy by thoracoscopic approach in myasthenia gravis* // *Surg. Endosc.* — 2002. — № 16 (4). — P. 679–684.
49. Romi F., Gilhus N.E., Aarli J.A. *Myasthenia gravis: clinical, immunological and therapeutic advances* // *Acta Neurol. Scand.* — 2005. — Vol. 111. — № 2. — P. 134–141.
50. Savcenko M., Wendt K.G., Prince S.L., Mack J.M. *Video-assisted thymectomy for myasthenia gravis: an update of a single institution experience* // *Eur. J. Cardio. Thorac. Surg.* — 2002. — № 22. — P. 978–983.
51. Schulze W., Laczkovics A., Riehl J., Sindern E. *Thymectomy in myasthenia gravis — an analysis of current status* // *Chirurg.* — 1998. — Vol. 69. — № 12. — P. 1345–1351.
52. Seguier-Lipszyc E., Bonnard A., Evard P., Garel C., De Ribier A., Aigrain Y., de Lagausie P. *Left thoracoscopic thymectomy in children* // *Surg. Endosc.* — 2005. — № 19. — P. 140–142.
53. Slater G., Papatestas A.E., Kornfeld P., Genkins G. *Transcervical thymectomy for thymoma in myasthenia gravis* // *Am. J. Surg.* — 1982. — № 144 (2) — P. 254–256.
54. Strauss A.J. L., Kemp P. G. *Serum autoantibodies in myasthenia gravis: relective affinity for J-bands of striated muscle as a guide to identification of antigen (S)* // *J. Immunol.* — 1967. — Vol. 99. — P. 945–953.
55. Toker A., Eroglu O., Ziyade S. et al. *Comparison of Early Postoperative Results of Thymectomy: Partial Sternotomy vs. Videothoracoscopy* // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 53 (2). — P. 110–113.
56. Tsunozuka Y., Oda M., Matsumoto I. et al. *Extended thymectomy in patients with myasthenia gravis with high thoracic epidural anesthesia alone* // *World. J. Surg.* — 2004. — Vol. 28 (10). — P. 962–965; discussion — P. 965–966.
57. Twomey J.J., Lewis V.M., Patten B.M., Goldstein G., Good R.A. *Myasthenia gravis, thymectomy and serum thymic hormone activity* // *Am. J. Med.* — 1979. — Vol. 66. — № 4. — P. 639–643.
58. Tzartos S.J., Seybold M.E., Lindstrom J.M. *Specificities of antibodies to acetylcholine receptors in sera from myasthenia gravis patients measured by monoclonal antibodies* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1982. — Vol. 79. — № 1. — P. 188–192.
59. Venuta F., Rendina E.A., De Giacomo T. et al. *Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience* // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1999. — № 15 (5). — P. 621–624.
60. Vincent A. *Neuroimmunology of myasthenia gravis* // *Brain Behav. Immun.* — 1988. — Vol. 2. — № 4. — P. 346–351.

61. Vincent A., Beeson D., Lang B. *Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission* // *Eur. J. Biochem.* — 2000. — Vol. 267. — P. 6717–6728.
62. Wekerle H. *The thymus in myasthenia gravis* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1993. — Vol. 681. — P. 47–55.
63. Wright C.D., Kessler K.A. *Surgical treatment of thymic tumors* // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 17 (1). — P. 20–26.
64. Yim A.P. *Video-assisted thoracoscopic management of anterior mediastinal masses. Preliminary experience and results* // *Surg. Endosc.* — 1995. — Vol. 9 (11). — P. 1184–1188.
65. Yim A.P., Kay R.L., Izzat M.B., Ng S.K. *Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis* // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 11 (1). — P. 65–73.
66. Yim A.P., Kay R.L., Ho J.K. *Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis* // *Chest.* — 1995. — Vol. 108 (5). — P. 1440–1443.
67. Yim A.P., Low J.M., Ng K et al. *Video-assisted thoracoscopic surgery in the pediatric population.* // *J. Pediatr. Child Health.* — 1995. — № 31. — P. 192–196.
68. Zahid I., Sharif S., Routledge T., Scarci M. *Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis?* // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2011. — № 12. — P. 40–46.



ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «НЕЙРОХИРУРГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА» В 2002–2012 гг.

ИСТОРИЯ

60 лет Институту нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины. Ю. А. Орлов. (№ 3–4 / 2010, с. 6–11)

Академик А. П. Ромоданов — основатель нейрохирургической школы в Украине. В. И. Цымбалюк. (№ 4 / 2008, с. 3–11)

Андрей Андреевич Арндт. Б. Л. Лихтерман. (№ 3–4 / 2009, с. 6–12)

Бриллиантовый юбилей московского института нейрохирургии. Л. Б. Лихтерман. (№ 2 / 2007, с. 3–17)

Двадцатилетие кафедры детской невропатологии и нейрохирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (краткие итоги и перспективы). Ю. А. Гармашов, Т. А. Лазебник, А. С. Иова, Н. В. Андрущенко. (№ 1 / 2012, с. 6–12)

Женщины в отечественной нейрохирургии. Л. Б. Лихтерман. (№ 2 / 2011, с. 5–8)

Исторический очерк о спинномозговой грыже. В. Г. Воронов, В. А. Хачатрян. (№ 1 / 2002, с. 9–17)

Исторический очерк об основных этапах развития отделения хирургии детского возраста Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова. А. Г. Земская. (№ 1 / 2005, с. 3–13)

История кафедры детской невропатологии и нейрохирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. Ю. А. Гармашов, А. С. Иова, Т. А. Лазебник, Н. В. Андрущенко. (№ 3 / 2007, с. 3–6)

История кафедры нервных болезней и нейрохирургии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. В. И. Гузева. (№ 1 / 2003, с. 3–10)

История неврологии в Научно-исследовательском институте детских инфекций. Н. В. Скрипченко, М. В. Иванова, А. В. Бурякова, В. В. Карасев. (№ 2–3 / 2006, с. 7–11)

История развития детской неврологии в Санкт-Петербурге. Т. А. Лазебник, Ю. А. Гармашов. (№ 1 / 2002, с. 3–8)

История развития детской нейрохирургии Казахстана. С. К. Акишулаков, М. Р. Рабандияров, Ж. Б. Накитов. (№ 2–3 / 2012, с. 6–11)

История становления и развития Хабаровского нейрохирургического центра. К 55-летию со дня основания Хабаровской нейрохирургической службы. Ким Вон Ги. (№ 4 / 2011, с. 5–11)

Итоги и перспективы изучения проблем гидроцефалии. В. А. Хачатрян. (№ 3 / 2005, с. 3–21)

Краткий исторический очерк о развитии детской нейрохирургии в России и организации детского отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН. Т. С. Краснова, С. К. Горельшев, А. Г. Меликян, А. И. Новиков. (№ 1 / 2006, с. 3–10)

Нейрохирургия в Армении и ее перспективы. С. Г. Зограбян, М. Л. Егунян. (№ 3 / 2011, с. 6–9)

Нейрохирургия детского возраста в Украине (прошлое, настоящее, будущее). Ю. А. Орлов. (№ 1 / 2009, с. 3–13)

Основные направления научно-практической деятельности отделения нейрохирургии

Московского НИИ педиатрии и детской хирургии. *А.М. Мытников, Т.П. Ермолаева, С.Ю. Щедрина, Д.Ю. Зиненко, С.А. Горчаков, М.Ю. Владимиров.* (№ 1 / 2007, с. 3–8)

Первое Российское детское отделение нейрохирургии. Юбилей отделения нейрохирургии детского возраста Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова. *А.Г. Земская, С.Л. Яцук, В.П. Берснев.* (№ 1–2 / 2008, с. 3–12)

Предыстория нейрохирургии в Древней Армении. *А. С., Зограбян, С.Г. Зограбян, А.Х. Азарян, А.В. Кочкян.* (№ 4 / 2008, с. 12–13)

Профессиональная подготовка специалистов педиатрического профиля за рубежом. *А.М. Куликов.* (№ 1–2 / 2008, с. 13–17)

Специальности «детская нейрохирургия» в Украине исполнилось 15 лет. *Ю.А. Орлов.* (№ 2–3 / 2012, с. 12–15)

Становление и перспективы развития детской нейрохирургии в Украине. *Ю.А. Орлов.* (№ 2–3 / 2006, с. 3–6)

Становление и развитие курса нейрохирургии Ташкентского педиатрического медицинского института (прошлое и настоящее). *Д.А. Мирсадыков, Т.С. Агзамходжаев, А.И. Искандаров.* (№ 4 / 2012, с. 6–13)

Становление и развитие первой кафедры детской нейрохирургии в России. Российская медицинская академия последипломного образования. *А.А. Артарян.* (№ 1 / 2010, с. 5–8)

Стереотаксис и эпилепсия (вклад в проблему нейрохирургов и электрофизиологов Санкт-Петербурга). *Ю.А. Гармашов, А.С. Иова, А.Г. Земская.* (№ 1 / 2004, с. 4–13)

Юрий Степанович Бродский. *Л.Н. Вербова.* (№ 2 / 2009, с. 3–5)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Динамика когнитивных потенциалов Р300 при черепно-мозговой травме у детей. *С.М. Карнов, М.М. Герасимова, Н.И. Мальченко.* (№ 3 / 2004, с. 9–13)

Значение поражения ствола головного мозга в исходе тяжелой черепно-мозговой травмы и формировании ближайших ее последствий (клинико-морфологическое исследование). *Ж.С. Жанайдаров, Н.Е. Иванова, Р.Д. Касумов, А.В. Климаш.* (№ 2 / 2005, с. 14–22)

Изменения в белковом составе ликвора и их информативность при гидроцефалии. *Т.Г. Васильева, Ю.А. Дмитриевская, В.А. Хачатрян, В.П. Берснев.* (№ 1 / 2002, с. 18–20)

Изменение реологии крови и клеточного метаболизма у детей с пороками развития центральной нервной системы. *Е.М. Тюрина.* (№ 3 / 2004, с. 3–8)

Исследования мозгового кровообращения при субдуральных кровянистых скоплениях жидкости у детей раннего возраста. *С.Б. Медоев, А.А. Артарян, К.В. Ватолин.* (№ 2 / 2005, с. 3–9)

Клиническое значение коротколатентных слуховых вызванных потенциалов при черепно-мозговой травме у детей. *С.Ю. Щедрина, А.М. Мытников, Т.П. Ермолаева.* (№ 2 / 2004, с. 8–15)

О скорости клеточного роста опухолей головного мозга. *В.И. Ларькин, И.И. Ларькин, Ю.В. Лалов, Л.А. Ситко, В.В. Троян, Н.Н. Чигрик.* (№ 3 / 2011, с. 63–71)

Особенности опухолей головного мозга у детей. *Б.М. Никифоров, Д.Е. Мацко.* (№ 1 / 2002, с. 21–27)

Роль анти-ДНК в патогенезе черепно-мозговой травмы у детей. *М.М. Герасимова, В.А. Шлемский.* (№ 2 / 2004, с. 3–7)

Спинальные механизмы тонических гиперкинезов стриарного типа. А.С. Стариков. (№ 1 / 2007, с. 9–17)

Терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток при тяжелой черепно-мозговой травме у крыс. Л.М. Рошаль, А.Ф. Цыб, В.В. Южаков, Г.Н. Сушкевич, А.Г. Конопляников, Ю.Г. Верховский, Ж.Б. Семёнова, А.С. Шевчук, Л.Н. Павлова, Л.П. Жаворонков, Л.Н. Бандурко, И.Э. Ингель, О.И. Колганова, С.Ш. Кальсина, Г.А. Лушишникова. (№ 2–3 / 2006, с. 12–24)

Феномен патологического МР-сигнала в стволе мозга, вызванный интрамедуллярной (С2-Th2) астроцитомой (описание наблюдения). Ю.В. Кушель. (№ 2 / 2005, с. 10–13)

Эндоскопическая вентрикулостомия III желудочка: хирургическая техника и эндоскопическая анатомия. А.Г. Меликян. (№ 1 / 2003, с. 11–17)

ДИАГНОСТИКА

Варианты течения герпетического энцефалита у детей раннего возраста. Т.Н. Трофимова, М.В. Иванова, Е.Ю. Горелик. (№ 2 / 2004, с. 24–28)

Визуализация диспластических субстратов мозга у детей с эпилепсией. А.А. Алиханов, Б.Н. Рыжков, А.А. Демушкина. (№ 1 / 2010, с. 27–38)

Виртуальная аутопсия мертворожденного с пентадой Кантрелла. А.Д. Халиков, З.Д. Александрова, Т.Н. Трофимова, Ю.В. Назинкина, А.О. Казначеева, Н.М. Хмельницкая, А.В. Сухацкая. (№ 1 / 2009, с. 14–20)

Влияние дегидратации и гипергидратации организма на содержание воды, натрия и калия в тканях крыс. О.Н. Гайкова, В.М. Хмара, Г.П. Гусев. (№ 4 / 2011, с. 12–19)

Влияние коллоидно-осмотической составляющей ликвора на развитие постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных новорожденных

после пери- и интравентрикулярных кровоизлияний тяжелой степени. Р.М. Галимова, И.В. Бузаев, А.Г. Тимершин. (№ 4 / 2012, с. 14–22)

Возможности мультиспиральной компьютерно-томографической миелографии и герниографии в дифференциальной диагностике разновидностей spina bifida. Д.А. Мирсадыков, О.А. Усманханов, Л.М. Джалалов, Д.К. Хикматов, Ф.Т. Темиров. (№ 1–2 / 2008, с. 33–44)

Возможности спинальной ультрасонографии в диагностике перинатальных поражений шейного отдела позвоночника и спинного мозга у новорождённых. Л.В. Кузнецова, С.В. Тимонен, А.А. Крылов, А.В. Мельников. (№ 2 / 2005, с. 33–39)

Генетическая гетерогенность наследственных болезней мышц. В.Н. Горбунова. (№ 3 / 2008, с. 10–19)

Диагностика эпилептической системы долгосрочными внутримозговыми электродами. В.С. Матковский, А.С. Иова, Ю.А. Гармашов. (№ 4 / 2008, с. 29–43)

Диагностические различия мигренозных и ликвородинамических кризов в детском возрасте и тактика их лечения. Л.Б. Куанова, Л.В. Югай. (№ 1 / 2003, с. 27–31)

Диагностическое значение ЭЭГ сна у детей с парасомниями. В.И. Гузева, А.Е. Романенко. (№ 1 / 2003, с. 18–26)

Дородовая диагностика наследственных и врожденных заболеваний. В.С. Баранов, В.Г. Вахарловский, В.Н. Горбунова. (№ 3 / 2004, с. 17–24)

Значение МРТ и СКТ-АГ в обосновании показаний к хирургическому лечению мальформации Киари I типа у взрослых и детей. В.Г. Воронов, Е.Г. Потемкина, Э.Ф. Сырчин, Н.В. Гоголев, А.А. Иванов. (№ 1 / 2010, с. 9–21)

Изучение влияния радиочастотных токов на состояние периферических нервов и мышечную ткань (морфологическое исследование). *И.Н. Красногорский, В.В. Умнов, А.В. Звозиль, В.А. Новиков.* (№ 4 / 2012, с. 23–31)

Использование дерматоглифических маркеров в ранней диагностике опухолей головного мозга у детей. *В.А. Балязин, С.В. Григоров, Э.Е. Росторгуев.* (№ 2 / 2010, с. 12–17)

К вопросу структуры сочетанной черепно-мозговой травмы у детей Ульяновской области и эффективности применения пансонографии. *А.И. Мидленко, М.В. Горбунов, М.А. Мидленко.* (№ 3 / 2004, с. 14–16)

Клинико-психологическое исследование эмоционально-характерологических особенностей подростков в ближайшем периоде после легкой черепно-мозговой травмы. *Л.П. Ласан.* (№ 2–3 / 2006, с. 33–41)

Комплексный нейросонографический мониторинг новорожденных детей (возможности и перспективы). *Б.Ф. Зейналов, А.С. Иова.* (№ 1 / 2002, с. 34–38)

Контрастирование ликворной системы при гидроцефалии у детей. *Д.А. Мирсадыков, А.М. Миножов, О.А. Усманханов, М.М. Абдумажитова, Д.К. Хикматов.* (№ 3–4 / 2010, с. 53–66)

Лучевая диагностика диссеминированных энцефалитов, вызванных вирусом клещевого энцефалита и боррелиями. *Т.Н. Трофимова, Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, А.В. Сухацкая, Н.В. Моргацкий.* (№ 2 / 2005, с. 23–32)

Лучевая диагностика нейроспида. *Т.Н. Трофимова.* (№ 1 / 2002, с. 28–33)

Метод Furlong — Lawn в лечении врожденной косолапости: нейромышечная активация поражённых стоп (20-летний опыт и отдалённые результаты). *Н.Ю. Румянцев.* (№ 1 / 2010, с. 22–26)

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.* (№ 4 / 2011, с. 20–31)

Молекулярная генетика спинальной мышечной атрофии. *В.Н. Горбунова.* (№ 4 / 2008, с. 14–20)

Морфологические и цитохимические критерии диагностики локально обусловленной эпилепсии. *А.В. Василенко, Д.Е. Дыскин, А.М. Кузнецов, С.В. Лобзин, М.М. Одинак, Л.С. Онищенко, Е.А. Селиванов.* (№ 2 / 2010, с. 5–11)

МРТ-диагностика кортикальных дисплазий. *Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков, В.Н. Семич, А.К. Карпенко, Н.И. Ананьева.* (№ 1 / 2004, с. 14–22)

МРТ — диагностика идиопатических демиелинизирующих заболеваний головного мозга у детей и молодых взрослых. *Т.Н. Трофимова, А.В. Пахомов.* (№ 1 / 2006, с. 11–19)

Наследственные нарушения метаболизма меди. *В.Н. Горбунова, В.А. Макарова.* (№ 1–2 / 2008, с. 18–26)

Нейровизуализация при хирургическом лечении медикаментозно-резистентной эпилепсии у детей. *М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев, К.И. Себелев.* (№ 3 / 2011, с. 10–17)

Нейроортопедические аспекты диагностики и лечения детей и подростков с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря миелодиспластического генеза. *В.А. Клименко, Д.Е. Козюков, В.Д. Емельянов.* (№ 2 / 2004, с. 16–23)

Нейроофтальмологические проявления окклюзионной гидроцефалии у детей. *С.И. Каленчик, Н.П. Кубарко, М.В. Талабаев, Ю.А. Кубарко.* (№ 3–4 / 2009, с. 13–18)

Некоторые закономерности нейроэндокринного ответа на операционную травму

у детей младшего возраста с гидроцефалией. *И.А. Саввина, А.О. Лебедева, К.А. Самочерных, Н.В. Дрягина.* (№ 3 / 2008, с. 33–37)

Особенности клиники и диагностики мигрени у детей. *А.Н. Трубачёва, В.И. Гузева.* (№ 2 / 2004, с. 29–35)

Особенности этапной диагностики повреждений спинного мозга у детей. *И.И. Ларькин, В.И. Ларькин, Л.А. Ситко, А.С. Преображенский, М.М. Катина.* (№ 1 / 2011, с. 6–12)

Применение коротколатентных слуховых вызванных потенциалов в диагностике изолированного четвертого желудочка у детей с гидроцефалией. *С.Ю. Щедринская, М.Ю. Владимиров, Д.Ю. Зиненко, А.М. Мытников, Т.П. Ермолаева.* (№ 1 / 2005, с. 14–21)

Региональная клиничко-лабораторная характеристика неочаговых форм клещевого энцефалита у детей. *Н.В. Скрипченко, Н.В. Моргацкий, Г.П. Иванова, М.В. Иванова, В.В. Карасев, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик, Н.Ф. Пульман, Е.А. Мурина.* (№ 2–3 / 2006, с. 25–32)

Результаты электроэнцефалографического обследования недоношенных новорожденных с постгипоксическим повреждением белого вещества головного мозга, получавших длительную респираторную терапию. *Т.В. Мелашенко, В.В. Гузева, Ю.А. Мазина, А.И. Тащилкин.* (№ 2–3 / 2012, с. 16–27)

Роль различных факторов риска в формировании детского церебрального паралича. *А.П. Скоромец, О.А. Орлова.* (№ 2 / 2011, с. 9–14)

Роль транскраниальной доплерографии в диагностике внутричерепной гипертензии при тяжелой черепно-мозговой травме у детей. *Ж.В. Селезнёва, А.М. Мытников, Т.П. Ермолаева, С.А. Горчаков, В.Л. Анзимиров.* (№ 1–2 / 2008, с. 45–51)

Симптоматическая эпилепсия в структуре X-сцепленной аденолейкодистрофии. Кли-

ническое наблюдение. *В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева, И.И. Егизарова.* (№ 2–3 / 2012, с. 28–31)

Совершенствование программы нейроскрининга в условиях современной неонатальной неврологии и нейрохирургии. *И.А. Крюкова, Т.А. Лазебник, Н.С. Каштанова, О.В. Потешкина, А.С. Иова.* (№ 1 / 2012, с. 13–20)

Стратегия лучевой диагностики в перинатологии. *Т.Н. Трофимова, А.С. Иова, А.Д. Халиков, Ю.В. Назинкина, И.А. Крюкова, Д.В. Воронин.* (№ 4 / 2008, с. 21–28)

Судорожный синдром и эпилепсия при травматических повреждениях головного мозга у детей. *В.В. Белопасов.* (№ 1 / 2004, с. 23–32)

Технологии интеллектуального анализа клинических данных тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. *Г.М. Кариев, М.М. Ахмедиев.* (№ 1 / 2006, с. 20–24)

Трудности и ошибки в лучевой диагностике гидроцефалии. *Т.Н. Трофимова.* (№ 3 / 2005, с. 22–26)

Ультразвуковое исследование головного мозга новорожденного (методики и их возможности). *И.А. Крюкова, Ю.А. Гармашов, Т.Н. Трофимова, О.В. Потешкина.* (№ 1–2 / 2008, с. 27–32)

Функциональная стереотаксия с МРТ-наведением. *Т.Н. Трофимова, А.Д. Халиков.* (№ 3 / 2008, с. 20–32)

НЕВРОЛОГИЯ

36 лет наблюдения за больной болезнью Вильсона-Коновалова. *В.Г. Вахарловский, А.Р. Раханский.* (№ 3 / 2007, с. 7–10)

Анализ данных электроэнцефалографии у новорожденных детей с постгипоксическим поражением головного мозга, перенесших длительную респираторную терапию. *Т.В. Мелашенко, В.В. Гузева, О.В. Гузева.* (№ 2 / 2011, с. 15–24)

Анализ распространенности и структуры наследственных нервно-мышечных заболеваний у детей в Якутии. *В.И. Гузева, Г.М. Баишева, О.А. Горохова.* (№ 2–3 / 2012, с. 32–35)

Болезнь Рокитанского (нейрокожный меланоз). *В.В. Белопасов, Н.В. Ткачева, И.В. Сопрунова, Ж.М. Цоцонава, С.И. Ажкамалов.* (№ 2–3 / 2012, с. 36–43)

Влияние измененного преморбидного неврологического статуса на течение легкой черепно-мозговой травмы у детей старшего школьного возраста. *А.К. Данилова.* (№ 2–3 / 2006, с. 42–47)

Влияние содержания провоспалительных цитокинов в крови на повторную судорожную активность у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *В.Р. Гареев, О.Е. Зубарева, М.В. Шумилина, Ю.В. Горелик, В.А. Любименко, Н.П. Шабалов, В.М. Клименко.* (№ 4 / 2011, с. 49–52)

Внутрижелудочковые кровоизлияния герминального матрикса. Профилактика, лечение и ведение. Современное состояние вопроса. Часть 2. *В.Н. Березин, А.Е. Понятишин.* (№ 1–2 / 2008, с. 75–86)

Внутрижелудочковые кровоизлияния герминального матрикса. Этиология, патогенез, клиника, диагностика. Современное состояние вопроса. Часть 1. *В.Н. Березин, А.Е. Понятишин.* (№ 1–2 / 2008, с. 60–74)

Врожденные аррахноидальные кисты — оценка качества жизни, прогноз и выбор тактики ведения в детском возрасте. *Н.С. Кашианова, А.П. Скоромец, Е.Ю. Крюков, А.С. Иова.* (№ 1 / 2012, с. 36–41)

Врожденные инфекции с преимущественным поражением нервной системы. *В.В. Васильев, Е.Ю. Скрипченко, А.Б. Пальчик, С.Х. Куюмчъян.* (№ 1 / 2011, с. 13–24)

Врожденные пороки развития центральной нервной системы у детей: оценка факторов риска и клинические особенности. *О.П. Ковтун, О.В. Овсова, Е.Б. Николаева.* (№ 3 / 2007, с. 11–16)

Гамма-интерферон как главный медиатор иммунной защиты при инфекциях. *Г.Ф. Железникова.* (№ 3 / 2007, с. 17–24)

Генерализованные формы менингококковой инфекции у детей: тактические ошибки диагностики и лечения. *Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, Г.П. Иванова, В.В. Карасев, Е.С. Егорова.* (№ 1 / 2009, с. 21–25)

Герпетический энцефалит у детей раннего возраста. *М.Н. Сорокина, Т.Н. Трофимова, М.В. Иванова, Е.Ю. Горелик.* (№ 1 / 2002, с. 45–52)

Гетерогенность иммунного ответа при иксодовом клещевом боррелиозе у детей. *Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова.* (№ 3–4 / 2009, с. 26–40)

Головная боль при церебральных неопластических процессах в детском возрасте (клинические варианты). *И.Г. Измайлова, В.В. Белопасов, В.М. Ноздрин.* (№ 1 / 2012, с. 21–29)

Данные мониторинга содержания гормонов в крови при эпилепсии у детей. *В.В. Гузева.* (№ 3–4 / 2010, с. 12–24)

Диагностика гидроцефалии у детей на догоспитальном этапе. *Л.В. Сахно.* (№ 2–2009, с. 12–20)

Динамика астенодепрессивно-тревожных расстройств и вегетативной дисфункции среди пациентов детского неврологического стационара. *О.А. Львова, А.Е. Орлова.* (№ 3–4 / 2009, с. 19–25)

Динамика формирования эпилептического синдрома после легкой черепно-мозговой

травмы у детей и подростков. *К.Э. Лебедев., М.Р. Маматханов, К.А. Самочерных, А.В. Ким.* (№ 2 / 2009, с. 6–11)

Дополнительные дифференциально-диагностические критерии тяжести черепно-мозговой травмы у детей в ранние сроки острого периода. *А.И. Мидленко, М.В. Горбунов, М.А. Мидленко.* (№ 1 / 2005, с. 38–41)

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.* (№ 4 / 2011, с. 32–38)

Катамнестическое изучение состояния здоровья детей, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния. *Л.А. Уфимцева, Е.В. Аронскинд, Э.Г. Курова, Е.С. Бахарева, Э.Ш. Сагутдинова.* (№ 1 / 2003, с. 49–52)

Классификация заболеваний позвоночника и спинного мозга у детей. *В.Г. Воронов, А.А. Зябров, А.А. Иванов, Е.Г. Потемкина.* (№ 3–4 / 2010, с. 42–52)

Клинико-психологические эффекты транскраниальной микрополяризации в комплексной терапии детей дошкольного возраста с задержкой нервно-психического развития. *М.Ю. Нурок, А.Н. Соколов.* (№ 1 / 2007, с. 27–34)

Клинико-экспериментальные аспекты применения нимодипина у новорожденных с ишемически-геморрагическим поражением головного мозга. *Е.В. Верижникова, И.И. Шоломов, И.Ф. Кондратьева, Н.А. Орнатская.* (№ 2 / 2004, с. 36–43)

Клинико-электрофизиологическая характеристика и особенности наблюдения и лечения пациентов с пароксизмальными расстройствами в условиях амбулаторно-поликлинического отделения. *М.Ю. Фомина, О.И. Павлова.* (№ 3 / 2011, с. 25–33)

Клинико-электроэнцефалографические критерии диагностики эпилептических и неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания у детей. *О.В. Гузева.* (№ 3–4 / 2010, с. 25–36)

Клинико-эпидемиологические особенности течения инсультов у детей. *О.А. Львова, О.П. Ковтун, А.В. Сулимов, М.Н. Лушина.* (№ 2 / 2007, с. 18–22)

Клинически изолированный синдром у детей и подростков: клинико-инструментальная характеристика и возможные исходы. *О.П. Ковтун, К.С. Невмержицкая.* (№ 3 / 2011, с. 18–22)

Клинический полиморфизм дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника у детей. *Л.В. Кузнецова, А.П. Скоромец.* (№ 1 / 2011, с. 25–30)

Клинический случай рецидивирующего менингита на фоне аномалий развития головного и спинного мозга. *Н.В. Скрипченко, Т.В. Безуглая, Е.С. Егорова, В.В. Катков.* (№ 3 / 2011, с. 23–24)

Комплексная оценка эффективности вальпроата натрия в профилактическом лечении мигрени у детей. *О.А. Рахманина, Е.В. Левитина.* (№ 4 / 2011, с. 53–59)

Лазеротерапия при окклюзии перитонеального конца ликворосунтирующей системы у детей. *И.И. Шоломов, Г.П. Гладилин, О.И. Антонова.* (№ 3 / 2005, с. 36–39)

Метод транскраниальной микрополяризации в комплексном лечении нарушений психологического развития у детей школьного возраста. *Е.М. Чернышьева.* (№ 2 / 2007, с. 23–31)

Микрополяризация мозга в комплексном лечении детей с церебральными параличами. *А.М. Шелякин, И.Г. Преображенская.* (№ 3 / 2007, с. 25–29)

Морфоклиническое обоснование значения патологии сосудистых сплетений желудочков головного мозга в развитии неврологических нарушений у новорожденных и детей раннего возраста. В.В. Белопасов, Л.Г. Сентюрова, Н.В. Ткачёва. (№ 2 / 2005, с. 40–44)

Наследственная предрасположенность к синдрому дефицита внимания/гиперактивности у детей. В.Н. Горбунова, В.Г. Вахарловский. (№ 1 / 2010, с. 47–53)

Неврологические нарушения при ВИЧ-инфекции у детей. В.И. Гузева, М.Ю. Фомина. (№ 1 / 2002, с. 39–44)

Нейроэндокринные аспекты внутриутробного программирования заболеваний детей и взрослых. О.П. Ковтун, П.Б. Цывьян. (№ 1–2 / 2008, с. 52–59)

Новая концепция патогенеза тремора при болезни Паркинсона. А.С. Стариков. (№ 2 / 2010, с. 18–24)

О клинической картине нарушений кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне у детей. Е.В. Бондаренко, К.Т. Алиев, С.А. Волкова, Е.П. Евдошенко, А.А. Готовчиков, Д.С. Капитонов, В.С. Краснов, П.А. Кулагин, М.Н. Ильюшина, Д.А. Лобацевич, О.Т. Макарова, Е.В. Новоселова, А.Н. Правдина, А.М. Сергеев, Д.Г. Смолко, А.П. Скоромец, А.А. Шмонин, М.В. Шумилиа. (№ 2 / 2011, с. 25–29)

Опыт организации и результаты работы по оказанию помощи детям с эпилепсией в г. Екатеринбурге. О.А. Львова, А.В. Сулимов, О.В. Корякина, И.В. Панюкова. (№ 3–4 / 2009, с. 41–44)

Организация детской эпилептологической службы на базе многопрофильного детского стационара в Санкт-Петербурге. С.Р. Болдырева. (№ 1 / 2006, с. 25–31)

Особенности неврологических проявлений при дисплазии соединительной ткани.

М.Л. Чухловина, Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. (№ 2 / 2010, с. 25–32)

Особенности нейромониторинга при диагностике коматозных состояний у детей (шкала комы Глазго — Санкт-Петербург и ее возрастные модификации). А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Л.М. Щугарева, А.Ю. Гармашов. (№ 1 / 2003, с. 41–48)

Особенности поражения периферической нервной системы при ВИЧ-инфекции у детей. М.Ю. Фомина. (№ 4 / 2008, с. 44–47)

Особенности течения эпилептического статуса при fits-синдроме (клиническое наблюдение). О.И. Глебовская, В.Н. Березин, А.Е. Понятишин. (№ 1 / 2012, с. 30–35)

Оценка хореического гиперкинеза с позиций теории мышечных веретен. А.С. Стариков. (№ 3 / 2011, с. 34–44)

Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей. Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Г.Ф. Железникова, Л.А. Алексеева, Л.В. Говорова. (№ 2–3 / 2012, с. 58–69)

Перспективы использования транскраниальных микрополяризаций в нейропедиатрии. В.А. Илюхина, Т.А. Лазебник. (№ 1 / 2007, с. 18–26)

Полиморфизм интратекального ответа при бактериальных и вирусных нейроинфекциях у детей. Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова. (№ 1 / 2010, с. 39–46)

Поражение нервной системы при туберкулезе у детей и подростков. В.В. Белопасов, Ж.М. Цоцонава. (№ 1 / 2005, с. 22–30)

Применение транскраниальной микрополяризации в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, Е.А. Яковенко, И.С. Никишена, Ю.Д. Кропотов. (№ 1 / 2007, с. 35–37)

Прогнозирование развития неврологических осложнений при ветряной оспе у детей. *Е.Ю. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, А.Б. Пальчик, М.В. Иванова, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев, Е.А. Мурина, Л.А. Алексеева, С.И. Минченко, С.Г. Григорьев, Н.А. Доброскок.* (№ 4 / 2012, с. 37–47)

Психоневрологические аспекты школьной дезадаптации у детей, воспитывающихся в детском доме. *Л.Б. Куанова, С.Ж. Адамзатова, Г.А. Барсукова, С.К. Кожаканова, С.А. Миронов.* (№ 2 / 2004, с. 44–47)

Пути оптимизации догоспитальной помощи детям с тяжелой изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмой на догоспитальном этапе. *Ж.Б. Семёнова, О.В. Карасёва, Т.Ф. Иванова, С.В. Мещеряков.* (№ 2 / 2007, с. 32–37)

Роботизированная механотерапия в реабилитации детей с церебральным параличом после комплексного ортопедо-хирургического лечения. *Г.А. Икоева, О.И. Кивоеенко, О.Д. Полозенко.* (№ 4 / 2012, с. 32–36)

Синдром мозжечкового мутизма у детей после удаления опухолей задней черепной ямки (клинические случаи и обзор литературы). *О.О. Шмелева, В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных, А.В. Ким, О.А. Дон.* (№ 2–3 / 2012, с. 70–80)

Случай подострой некротизирующей энцефалопатии Лея. *В.В. Белопасов, О.П. Николаева, И.В. Сопрунова.* (№ 3 / 2008, с. 54–56)

Современные аспекты диагностики и терапии бактериальных гнойных менингитов у детей. *М.Н. Сорокина, Т.Н. Трофимова, Т.В. Злотникова, В.В. Карасев.* (№ 1 / 2003, с. 32–40)

Современные взгляды на формирование эпилептической системы при фармакорезистентной многоочаговой эпилепсии. *В.Р. Касумов, В.П. Берснев, Р.Д. Касумов, С.В. Кравцова.* (№ 3–4 / 2010, с. 37–41)

Современные клинико-терапевтические вопросы проксимальной спинальной мышечной атрофии. *В.Г. Вахарловский, В.Н. Команцев, В.А. Любименко, А.Л. Егоров, Т.Н. Сезнева, М.В. Вахарловская, А.В. Киселе, О.П. Романенко, В.С. Баранов.* (№ 3 / 2008, с. 38–48)

Сонометрические показатели при спинальной ультрасонографии у детей грудного возраста. *А.Л. Брулёв, И.А. Марченко, А.С. Иова.* (№ 1 / 2005, с. 31–37)

Спинальные механизмы хореоатетоза и хореи. *А.С. Стариков.* (№ 3 / 2008, с. 49–53)

Строение и функции митохондрий. Недостаточность митохондриального трифункционального протеина (клиническое наблюдение). *И.С. Клейменова, В.П. Федотов, А.П. Швырев, В.Г. Середняк.* (№ 2–3 / 2012, с. 44–57)

Тромбофилия и острое нарушение мозгового кровообращения у детей. *Г.Н. Сушкевич.* (№ 1 / 2009, с. 26–34)

Ультрасонография — основа индивидуализации лечебно-диагностической тактики при гидроцефалии у детей. *А.С. Иова, Г.А. Икоева, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков.* (№ 3 / 2005, с. 27–35)

Цитокиноterapia бактериальных гнойных менингитов у детей. *Г.П. Иванова, А.А. Вильниц, Л.А. Алексеева, В.В. Карасев.* (№ 4 / 2011, с. 39–48)

Эпидемиология эпилепсии у детей в Республике Саха (Якутия). *В.И. Гузева, Г.М. Баишева.* (№ 3 / 2004, с. 25–27)

Эпилептические припадки сосудистого генеза у детей. *Н.В. Шулешова.* (№ 1 / 2004, с. 33–36)

Эпилептические энцефалопатии. *М.Ю. Фомина, О.И. Павлова.* (№ 4 / 2012, с. 48–60)

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Алгоритм оказания помощи детям грудного и раннего возраста с черепно-мозговой травмой легкой и средней степени тяжести. К.Б. Матуев, А.А. Артарян, Л.Б. Лихтерман. (№ 1 / 2010, с. 54–61)

Анестезиологическое обеспечение ликворошунтирующих операций у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. А.Н. Кондратьев, И.А. Савина, В.А. Хачатрян. (№ 1 / 2002, с. 64–70)

Анестезиологическое обеспечение у детей, больных эпилепсией. А.Н. Кондратьев, В.А. Хачатрян, Е.А. Кондратьева. (№ 1 / 2004, с. 37–45)

Артериовенозные мальформации большой вены мозга у детей. В.А. Хачатрян, Т.Н. Трофимова, К.А. Самочерных, А.М. Ходоровская. (№ 1 / 2006, с. 49–67)

Аутокраниопластика ребрами постоперационных костных дефектов черепа у детей. О.И. Пак, Ф.Ф. Антоненко, Г.А. Сидоров, О.А. Дон, А.С. Елицкий, Д.В. Назаров. (№ 2 / 2009, с. 32–41)

Вариант тактики ведения беременности при подозрении на гидроцефалию или вентрикуломегалию плода по ультразвуковому обследованию. Д.А. Мирсадьков, М.М. Абдумажитова, А.М. Миножов, О.Л. Элизова, Т.Й. Махмаев. (№ 4 / 2011, с. 67–72)

Вариант эволюции кальцифицированной кефалогематомы. Д.А. Мирсадьков, А.М. Миножов, М.М. Абдумажитова, Т.Й. Махмаев. (№ 2 / 2010, с. 50–57)

Вентрикуло-субарахноидальное шунтирование изолированного IV желудочка: хирургическая техника и отдаленные результаты лечения. Ю.В. Кушель, А.Г. Коршунов. (№ 3 / 2005, с. 58–64)

Вентрикулосубгалеальное дренирование при лечении недоношенных детей с постгемор-

рагической гидроцефалией. Д.Ю. Зиненко, А.М. Мытников, М.Ю. Владимиров, Т.П. Ермолаева, Ж.В. Селезнёва. (№ 2–3 / 2006, с. 64–67)

Влияние интраоперационного введения коллоидного раствора Волювена на качество послеоперационного восстановления у детей с нейрохирургическими заболеваниями. И.А. Савина, В.Ю. Новиков, Н.В. Дрягина, Н.А. Лестева, А.О. Петрова, О.С. Пилат. (№ 3–4 / 2010, с. 73–81)

Влияние коллоидно-осмотической составляющей спинномозговой жидкости на развитие постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных новорожденных после пери- и интравентрикулярных кровоизлияний тяжелой степени. Р.М. Галимова, И.В. Бузаев, Ю.И. Султанова, А.Г. Тимершин. (№ 1–2 / 2008, с. 92–100)

Возможности диагностики и результаты лечения опухолей головного мозга у детей. С.Ю. Рябов. (№ 2 / 2010, с. 33–42)

Волнометрическая оценка результатов хирургической коррекции гидроцефалии. В.И. Ларькин, А.Ю. Савченко, И.И. Ларькин, В.П. Атрошенко. (№ 2 / 2005, с. 50–57)

Врожденные опухоли головного мозга. Ю.А. Орлов, А.В. Шаверский. (№ 2–3 / 2006, с. 48–55)

Вторичные нейробластомы позвоночника и спинного мозга у детей. С.В. Яценко, А.А. Артарян, П.В. Копосов. (№ 1 / 2003, с. 53–56)

Выбор доступа при хирургическом лечении внеорганных нейрогенных опухолей шеи. А.Ю. Орлов, И.В. Яковенко, С.Я. Чеботарев, Д.А. Гуляев. (№ 3–4 / 2010, с. 106–111)

Гидроцефалия критической степени выраженности у детей раннего возраста (состояние проблемы и пути решения). Ю.А. Орлов, И.А. Маловичко, Л.Л. Марущенко, И.П. Проценко, В.С. Михалюк. (№ 1 / 2012, с. 42–48)

Гидроцефалия, осложненная кистозными образованиями у детей. *О.В. Гаевый, А.А. Артарян, Е.А. Мизецкая.* (№ 3 / 2005, с. 40–45)

Гистогенетические аспекты и биология краниофарингиом. *Ж.Б. Семёнова, А.Н. Коновалов, А.Г. Коршунов, В.И. Лукьянов.* (№ 2 / 2004, с. 56–63)

Детская нейроонкологическая заболеваемость в Оренбургской области. *С.В. Ишков, Л.И. Лёвшин, А.М. Долгов.* (№ 3–4 / 2009, с. 45–48)

Диагностика и лечение гидроцефально-гипертензионного синдрома у детей с опухолью задней черепной ямки. *А.В. Ким, В.В. Коммунар, К.А. Самочерных, А.А. Харлампьев.* (№ 1 / 2005, с. 55–67)

Диагностика и лечение изолированного IV желудочка у недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией. *Д.Ю. Зиненко, М.Ю. Владимиров, А.М. Мытников, С.Ю. Щедрина, Т.П. Ермолаева.* (№ 2 / 2005, с. 58–63)

Злокачественные новообразования головного мозга у детей в Республике Казахстан. *Е.К. Дюсембеков, М.Р. Рабандияров.* (№ 2 / 2009, с. 21–24)

Изменение объема и МРТ-семиотики зоны криодеструкции после стереотаксических операций на головном мозге. *А.Д. Халиков.* (№ 1 / 2003, с. 61–64)

Изолированный IV желудочек — использование эндоскопической техники для создания альтернативного пути сообщения между III и IV желудочками при окклюзии водопровода мозга (описание случая). *В.Л. Петраки, Б.П. Симерницкий, Р.Н. Асадов.* (№ 3–4 / 2009, с. 49–53)

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. (№ 4 / 2011, с. 73–81)

Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике при хирургическом лечении эпилепсии. *А.С. Шершевер.* (№ 1 / 2004, с. 46–52)

К вопросу о вентрикуломегалии у детей. *Л.В. Кузнецова, Н.И. Кисель, Г.А. Халатайнен, А.С. Слободчикова, И.А. Барышников, Н.В. Бабенко.* (№ 1 / 2007, с. 54–57)

К вопросу о классификации внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. *А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, О.В. Потешкина, Е.Ю. Крюков, О.Г. Семенов, И.А. Крюкова.* (№ 1–2 / 2008, с. 87–91)

К вопросу о перитонеальных осложнениях после ликворосунтирующих операций. *О.М. Николаев, В.В. Дербенёв.* (№ 1 / 2006, с. 46–48)

Каверномы головного мозга у детей (обзор литературы и анализ собственных наблюдений). *Ю.А. Орлов, М.Ю. Орлов.* (№ 1 / 2005, с. 42–50)

Клинико-статистическая характеристика сочетанной и множественной черепно-мозговой травмы у детей в Санкт-Петербурге в аспекте качества оказания медицинской помощи и вопросов профилактических мероприятий. *В.В. Щедрёнок, О.В. Могуцкая, И.В. Яковенко, Н.А. Янина, Н.В. Аникеев, И.А. Соваков, Г.А. Григорян.* (№ 2–3 / 2006, с. 56–63)

Клинико-экспериментальная оценка хирургического лечения эхинококкоза головного мозга. *С.К. Акишулаков, Е.Т. Махамбетов.* (№ 2 / 2004, с. 64–72)

Клинико-эпидемиологическая характеристика опухолей головного мозга у детей Ульяновской области за период 1994–2005 гг. *С.Ю. Рябов.* (№ 1 / 2007, с. 38–42)

Клиническое наблюдение благоприятного исхода лечения парасагиттальной арахноидальной кисты. Д.А. Мирсадыков, Д.К. Хикматов, А.М. Миножов, А.И. Парсаев, Д.Б. Абдужаббарова, М.М. Абдумажитова, А.М. Миножов. (№ 4 / 2008, с. 48–55)

Клиническое наблюдение больной астротомой глубоких отделов теменной доли с 20-летним продромальным периодом в виде парциальных судорожных припадков. Д.А. Мирсадыков, У.М. Усманов, А.И. Парсаев. (№ 3 / 2008, с. 65–71)

Компьютерное планирование и биомоделирование в лечении пациента со сложным посттравматическим дефектом и деформацией краниофациальной области (клиническое наблюдение). А.Л. Иванов, Л.А. Сатанин, П.И. Агапов, В.В. Рогинский, А.В. Сахаров. (№ 2–3 / 2012, с. 144–151)

Концепция формирования эпилептического очага при симптоматической эпилепсии. Ю.А. Гармашов. (№ / 2004, с. 53–58)

Лапароскопический способ установки перитонеального катетера при вентрикулоперитонеальном шунтировании у детей. О.В. Карасева, Ж.Б. Семенова, А.В. Мельников, А.В. Тимофеева. (№ 3 / 2011, с. 49–56)

Лечение недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией. Д.Ю. Зиненко, А.М. Мытников, Т.П. Ермолаева, М.Ю. Владимиров, Г.С. Голоская, О.Е. Трифонова. (№ 3 / 2004, с. 39–45)

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. (№ 4 / 2011, с. 60–66)

Метастазирование опухолей головного мозга у пациентов детского возраста за пределы краниоспинальной системы. А.В. Ким,

В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных, Ю.М. Забродская, Ким Вон Ги, С.Ф. Горгорян, М.В. Космачёв. (№ 1 / 2007, с. 58–68)

Метод ревизии вентрикулярного катетера шунтирующей системы в случаях нарушения его проходимости. В.Л. Петраки. (№ 1 / 2005, с. 51–54)

Методы коррекции постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных: сравнительный анализ. Показано ли вентрикулосубгалеальное дренирование для коррекции постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных. А.М. Ходоровская. (№ 3 / 2008, с. 57–64)

Методы хирургического лечения больных с фронтоэпидуральными и базальными черепно-мозговыми грыжами. Л.А. Сатанин, В.В. Рогинский, С.К. Горельшев. (№ 2 / 2007, с. 47–56)

Наблюдение благоприятного лечения распространённой эмпиемы головного мозга супра- и субтенториальной локализации. Д.А. Мирсадыков, О.А. Усманханов, Л.А. Назарова, Ф.Т. Темиров, Р.И. Холбаев. (№ 1 / 2006, с. 32–37)

Наружное закрытое вентрикулярное дренирование в комплексном лечении перитравентрикулярных кровоизлияний у новорожденных. Ю.А. Орлов, В.А. Касьянов. (№ 1–2 / 2008, с. 101–106)

Нарушение высших психических функций и динамика их восстановления у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой. Е.В. Фуфаева, Ж.Б. Семенова, В.И. Лукьянов, А.В. Петрайкин. (№ 1 / 2012, с. 53–58)

Наш опыт применения люмбоперитонеостомии при хирургической коррекции нарушений ликворциркуляции. Д.А. Мирсадыков, А.М. Миножов, М.М. Абдумажитова, О.З. Акрамов. (№ 1 / 2012, с. 59–64)

Неинвазивная оценка краниовертебральных объемных соотношений и венозного

кровообращения мозга при внутричерепной гипертензии. *А.Р. Шахнович, В.А. Шахнович.* (№ 3 / 2007, с. 37–54)

Нейрохирургическое лечение детского церебрального паралича. *В.А. Шабалов, А.В. Декотов, А.А. Томский, Е.М. Трошина.* (№ 1 / 2009, с. 61–69)

Некоторые аспекты субгалеального дренирования внутричерепных ликворных полостей. *Д.А. Мирсадьков, М.М. Абдумажитова, А.А. Усманов, Д.С. Эргашев, К.С. Зарипов.* (№ 4 / 2012, с. 88–93)

Некоторые аспекты хирургии вдавленных переломов черепа у детей. *Д.А. Мирсадьков, О.А. Усманханов, А.И. Парсаев, Ф.Т. Темиров, Р.И. Холбаев, Д.Б. Абдужаббарова.* (№ 3 / 2007, с. 55–61)

Некоторые проблемы стереотаксического наведения в детской нейрохирургии. *А.Д. Аничков.* (№ 2 / 2005, с. 45–49)

«Неонатальные» опухоли головного мозга. *А.В. Шаверский, Ю.А. Орлов.* (№ 1–2 / 2008, с. 110–115)

Новообразование головного мозга и беременность (клиническое наблюдение и обзор литературы). *А.В. Ким, И.А. Саввина, Ю.М. Забродская, В.А. Хачатрян.* (№ 2–3 / 2012, с. 135–143)

Новообразования головного мозга у детей первых двух лет жизни. *А.В. Ким, К.А. Самочерных.* (№ 3–4 / 2010, с. 82–94)

О нарушениях мозгового венозного кровотока при гидроцефалии у детей. *В.Л. Петраки, Б.П. Симерницкий, А.Г. Притыко.* (№ 3 / 2005, с. 65–71)

Оптимальные доступы при удалении опухолей пояснично-крестцового сплетения и его ветвей на разных уровнях. *А.Ю. Орлов, Г.С. Кокин, М.М. Короткевич.* (№ 1 / 2012, с. 49–52)

Опухоли боковых желудочков у больных с туберозным склерозом: диагностика и хирургическое лечение. *С.К. Горельшев, Л.А. Сатанин, Е.А. Хухлаева, А.Г. Коршунов, В.И. Озерова, Ж.Б. Семёнова, М.Ю. Дорофеева.* (№ 3–4 / 2009, с. 65–75)

Опухоли сосудистого сплетения желудочков головного мозга у детей младшей возрастной группы. *Ю.А. Орлов, А.В. Шаверский.* (№ 3 / 2004, с. 46–51)

Опыт использования эндоскопической вентрикулостомии третьего желудочка при дисфункции шунта. *А.Е. Коршунов, А.Г. Меликян.* (№ 2 / 2007, с. 57–70)

Опыт использования эндоскопической техники при хирургических вмешательствах по поводу изолированного IV желудочка у детей. *В.Л. Петраки, Б.П. Симерницкий, А.Г. Притыко, Р.Н. Асадов, П.В. Куликовский, О.В. Климчук, М.Г. Рябкова.* (№ 2 / 2011, с. 30–52)

Опыт лечения тяжёлых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. *О.Г. Семенов, Ю.А. Гармашов, А.С. Иова.* (№ 2–3 / 2006, с. 68–75)

Организация догоспитальной и госпитальной помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях в условиях отдаленного сельского муниципального образования (на примере Вяземского муниципального района Хабаровского края). *В.Б. Варнавский, К.Е. Пошатаев, В.Н. Кораблев.* (№ 1 / 2011, с. 64–69)

Особенности минимальноинвазивных вмешательств при окклюзионных формах гидроцефалии. *К.А. Самочерных, К.И. Себелев, В.А. Хачатрян, И.В. Иванов, Ю.А. Атисков.* (№ 3–4 / 2010, с. 95–105)

Особенности черепно-мозговой травмы у детей первого года жизни (лекция, прочитанная на международной школе по детской нейрохирургии – 2011, Москва). *Ю.А. Орлов.* (№ 2–3 / 2012, с. 113–118)

Перспективы и проблемы использования малоинвазивной хирургии в лечении коллоидных кист. В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных, А.В. Ким, А.М. Ходоровская. (№ 1 / 2007, с. 43–53)

Подбор параметров ликворшунтирующей системы в лечении гидроцефалии. В.В. Коммунаров, В.А. Хачатрян, Г.Е. Чмутин, С.Ф. Горгорян, А.В. Ким, К.А. Самочерных. (№ 3 / 2005, с. 72–84)

Почему надо оперировать травматические повреждения периферических нервов? Шимон Рочкинд. (№ 2–3 / 2012, с. 130–134)

Практические аспекты детской нейроанестезиологии. Н.В. Леменева, В.С. Сорокин, А.Ю. Лубнин. (№ 1 / 2009, с. 35–43)

Принципы хирургического лечения больных с повреждениями черепа в остром периоде ЧМТ. В.А. Бельченко. (№ 4 / 2012, с. 80–87)

Принципы хирургического лечения детей с миелодисплазией и недержанием мочи в раннем возрасте. С.Н. Николаев, А.Д. Ефременко, Л.Б. Меновицкова, М.Н. Никитский, О.С. Шмыров. (№ 3 / 2004, с. 52–57)

Радикальность нейрохирургического вмешательства в лечении нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки у детей и подростков. М.В. Талабаев, Н.Е. Конопля. (№ 3–4 / 2009, с. 76–86)

Раннее нейропсихологическое сопровождение детей с тяжелой черепно-мозговой травмой. Е.В. Фуфаева, В.И. Лукьянов, В.И. Быкова, Ж.Б. Семенова, С.А. Валиуллина. (№ 4 / 2012, с. 61–75)

Редкое клиническое наблюдение — кровоизлияние в абсцесс головного мозга у ребенка. Д.А. Мирсадыков, М.М. Абдумажитова, А.М. Миножов, А.И. Парсаев, Р.Х. Куртов. (№ 2 / 2010, с. 43–49)

Редкое наблюдение венозной гемангиомы свода черепа (sinus pericranii). Д.А. Мирсадыков, Р.И. Холбаев, А.М. Миножов, М.М. Абдумажитова, Ф.Т. Темиров. (№ 2 / 2009, с. 42–49)

Редкое наблюдение локализации эхинококка в четырехугольной дольке (lobules quadrangularis) мозжечка. Д.А. Мирсадыков, И.Х. Маматкулов, М.М. Абдумажитова, А.М. Миножов, Ё.О. Саидов. (№ 1 / 2010, с. 70–76)

Результаты лечения астроцитом головного мозга у детей. М.В. Талабаев, А.Е. Киселёва, Н.Е. Конопля, Ф.В. Олешкевич, О.В. Алейникова. (№ 2 / 2005, с. 64–67)

Результаты лечения окклюзионной гидроцефалии методом эндоскопической три-вентрикулоцистерностомии. Г.В. Гаврилов, В.Ю. Черebilло, М.А. Легздайн, Д.В. Свистов. (№ 1 / 2009, с. 50–60)

Ремиссия эпилепсии после удаления субарахноидального кальцината. Д.А. Мирсадыков, О.А. Матчанов, М.М. Абдумажитова, А.И. Парсаев, Д.Б. Абдужаббарова, Ф.Т. Темиров. (№ 3 / 2011, с. 57–62)

Рецидив зрелой тератомы со злокачественной микст-трансформацией. А.В. Ким, Д.С. Ким, В.А. Хачатрян, Ю.У. Чой, К.В. Шим. (№ 1 / 2006, с. 38–45)

Роль гамма- и альфа-мотонейронов в происхождении дрожательного гиперкинеза при гепатоцеребральной дистрофии Вильсона-Коновалова. А.С. Стариков. (№ 4 / 2008, с. 56–65)

Роль наружного вентрикулярного дренажа при нейроэндоскопических вмешательствах по поводу окклюзионной гидроцефалии у детей. В.Л. Петраки, Б.П. Симерницкий, А.Г. Прытыко. (№ 3 / 2004, с. 35–38)

Селективная дорсальная ризотомия в структуре комплексного нейро-ортопедического

лечения детей с центральными параличами. *В.В. Умнов, А.В. Звозиль.* (№ 1 / 2010, с. 62–69)

Симультанная операция по удалению внутримозговой гематомы с иссечением АВМ и кесаревым сечением. Случай из практики. *С.К. Акшулаков, Е.Т. Махамбетов, М.С. Бердиходжаев, Ф.Х. Смагулов, А.С. Шпеков, А.Ш. Жумадилов, М.А. Нурдинов.* (№ 2 / 2010, с. 58–60)

Синдром фиксированного спинного мозга: современные представления об этиологии и патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении (обзор научных публикаций). *В.Г. Воронов, Э.Ф. Сырчин, А.А. Зябров, А.А. Иванов, Е.Г. Потемкина, В.А. Паршин.* (№ 2 / 2011, с. 53–65)

Современные возможности лечения острой послеоперационной боли у пациентов детского возраста. *А.Н. Кондратьев, И.А. Саввина, В.А. Хачатрян, А.О. Лебедева.* (№ 3 / 2007, с. 30–36)

Состояние нейрохирургической помощи детям в Российской Федерации. *Е.Н. Кондаков, В.П. Берснев, И.А. Гридасова.* (№ 1 / 2003, с. 72–75)

Спинальные дуральные артериовенозные фистулы. *А.М. Ходоровская.* (№ 2 / 2010, с. 61–69)

Сравнительный анализ методов хирургического лечения окклюзионной гидроцефалии. *Г.М. Кариев, Н.Х. Холиков.* (№ 3 / 2005, с. 51–57)

Тактика лечения недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией. *Д.Ю. Зиненко, А.М. Мытников, М.Ю. Владимиров.* (№ 3–4 / 2009, с. 54–64)

Трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление краниофарингиомы у ребенка (случай из практики). *С.К. Акшулаков, Д.К. Тельтаев, М.Р. Рабандияров, Х.А. Мустафин, Н.А. Рыскельдиев, Ж.Б. Накипов.* (№ 1 / 2011, с. 60–63)

Тромболитическая терапия в лечении тяжелых форм внутримозговых кровоизлияний у новорожденных. *О.Г. Семенов, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, А.С. Иова.* (№ 1 / 2009, с. 44–49)

Туберозный склероз и его хирургическое лечение. *М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев, А.В. Ким, К.А. Самочерных, Э.А. Асатрян, А.Н. Маклакова, О.О. Шмелева.* (№ 3–4 / 2010, с. 67–72)

Успешное лечение ребенка с артериовенозной мальформацией правой теменной доли с оттоком в варикозно расширенную большую вену мозга эмболизацией ониксом и отделяемыми спиралями. *В.С. Панунцев, К.Ю. Орлов, Г.К. Панунцев, В.А. Хачатрян.* (№ 1 / 2011, с. 54–59)

Устранение недоразвития средней зоны лица у детей. *В.В. Рогинский, Д.Ю. Комельгин, С.А. Дубин, А.Г. Надточий, Л.А. Сатанин, О.И. Арсенина, Н.В. Старикова.* (№ 2 / 2007, с. 38–46)

Фиброзная остеодисплазия краниоорбитальной локализации. *Л.А. Сатанин, С.К. Горельшев, В.В. Рогинский, А.Г. Коршунов, В.И. Озерова, Л.А. Лазарева.* (№ 3 / 2004, с. 58–67)

Хиазмальный синдром при опухоли пластинки четверохолмия (случай из практики). *Е.И. Бутенко, Н.К. Серова, Ю.В. Кушель, Ш.У. Кадьров.* (№ 3 / 2011, с. 45–48)

Хирургическая коррекция декомпенсированных форм краниocereбральной диспропорции у детей. *В.И. Ларькин, И.И. Ларькин, В.П. Атрошенко.* (№ 3 / 2004, с. 28–34)

Хирургическое лечение больных с многоочаговой однополушарной височной эпилепсией и некоторые аспекты фармакотерапии на раннем этапе реабилитации. *В.Р. Касумов, Т.С. Степанова, Р.Д. Касумов, В.П. Берснев, С.В. Кравцова.* (№ 1 / 2011, с. 46–53)

Хирургическое лечение гигантского переднего менингоцеле крестца. *М.А. Лездайн, Е.Д. Алексеев, Г.В. Дойлида.* (№ 4 / 2012, с. 76–79)

Хирургическое лечение изолированных форм краниосиностозов у детей: восьмилетний опыт работы. *А.В. Лопатин, С.А. Ясонов.* (№ 2 / 2004, с. 48–55)

Хирургическое лечение краниоорбитальных повреждений в остром периоде черепно-мозговой травмы. *В.В. Крылов, О.В. Левченко, А.З. Шалунов, Н.Ю. Кутровская.* (№ 2–3 / 2012, с. 119–129)

Хирургическое лечение опухолей стволовых отделов головного мозга у детей. *Л.Н. Вербова, А.В. Ващенко.* (№ 2 / 2009, с. 50–61)

Хирургическое лечение опухоли височной доли у детей с эпилептическими приступами. *М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев, А.В. Ким, К.А. Самочерных.* (№ 2 / 2009, с. 25–31)

Хирургическое лечение прогрессирующей гидроцефалии у детей, обусловленной перинатальными геморрагическими повреждениями головного мозга. *Ю.А. Орлов, Л.Л. Марущенко.* (№ 3 / 2005, с. 46–50)

Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы. *В.В. Крылов, А.Э. Тальтов, Ю.В. Пурас.* (№ 2–3 / 2012, с. 91–104)

Хирургия спинномозговых грыж у новорожденных. *Ю.А. Орлов, П.Н. Плавский, Н.В. Плавский, А.Г. Звонарев.* (№ 1–2 / 2008, с. 107–109)

Хронические субдуральные скопления жидкости у детей грудного возраста. *С.Б. Медоев, А.А. Артарян, И.А. Арефьева, Г.А. Яровая, Е.А. Нешкова.* (№ 1 / 2003, с. 57–60)

Церебральный синус-тромбоз у детей с онкологическими заболеваниями. *Л.М. Щугарева, И.О. Неустроева, М.В. Ивасько.* (№ 1 / 2011, с. 37–45)

Эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы у детей. *С.А. Валиуллина, Е.А. Шарова.* (№ 2–3 / 2012, с. 81–90)

Этапы оказания помощи детям с черепно-мозговой травмой. Задачи нейрохирурга. *Ж.Б. Семенова.* (№ 2–3 / 2012, с. 105–112)

Эффективность лечения опухолей головного мозга у детей. *Ю.А. Орлов.* (№ 1 / 2002, с. 53–63)

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Психологическая реабилитация детей после тяжелой черепно-мозговой травмы. *В.И. Быкова, Ж.Б. Семенова, Е.В. Фуфаева, Е.А. Львова, С.А. Валиуллина.* (№ 2–3 / 2012, с. 162–167)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Артериопатия сосудов головного мозга у ВИЧ-инфицированного ребенка (наблюдение из практики). *Т.Н. Трофимова, Ф.Э. Раузе, Е.Е. Воронин.* (№ 1 / 2003, с. 65–67)

Ребенок с запущенной формой гидроцефалии (клиническое наблюдение). *М.Р. Рабандияров, А.С. Исканов, А.М. Жарасов, Е.Ж. Медетов.* (№ 1 / 2012, с. 65–69)

Редкий случай врожденной дизрафии позвоночника в виде субтотальной агенезии крестца, тотальной агенезии копчика в сочетании с передним крестцовым менингоцеле. *Э.М. Хасанишин, С.И. Субботин, О.А. Куницкий, И.Б. Жембровская.* (№ 1 / 2007, с. 69–72)

Синдром Миллера Фишера. Случай из практики. *А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова.* (№ 2 / 2009, с. 62–65)

К 100-летию со дня рождения А.Г. Панова. Случай врожденного нейроборрелиоза. *Т.А. Лазебник, П.Л. Зальцман.* (№ 2 / 2005, с. 68–70)

Цереброваскулярные нарушения у детей с ВИЧ / СПИД-инфекцией. Клинические наблюдения. *М.Ю. Фомина, В.И. Гузева, К.Н. Додонов.* (№ 1 / 2003, с. 68–71)

ЛЕКЦИИ

Клиническое мышление в нейрохирургии и неврологии. Л.Б. Лихтерман. (№ 1 / 2009, с. 70–75)

Психологические аспекты онкологии. А.М. Галстян, А.З. Алексанян. (№ 3 / 2004, с. 68–71)

Новые возможности терапии детей, родившихся в состоянии асфиксии, и предикторы их неврологического исхода (лекция). А.П. Скоромец, М.В. Шумилина, В.Р. Гареев, Ю.В. Горелик, А.В. Мостовой, В.А. Любименко, Н.П. Шабалов, А.В. Каган. (№ 1 / 2012, с. 79–83)

Основы клинико-сонографической нейрорепедиатрии (вводная лекция). А.С. Иова. (№ 1 / 2012, с. 70–78)

Наследственные болезни. В.Н. Горбунова. (№ 1 / 2005, с. 68–73)

Этапы оказания неотложной специализированной помощи детям с тяжелой сочетанной и изолированной черепно-мозговой травмой. Ж.Б. Семенова. (№ 2 / 2009, с. 66–76)

ОБЗОРЫ И РЕЦЕНЗИИ

I съезд нейрохирургов Республики Казахстан (22–24 июля 2009 г.). С.К. Акишулаков. (№ 3–4 / 2010, с. 112–115)

II Всероссийская Конференция по детской нейрохирургии. С.К. Горельшев, В.А. Хачатрян. (№ 2 / 2007, с. 78–81)

XXX конгресс Международного общества детской нейрохирургии. Б.Л. Лихтерман. (№ 2 / 2004, с. 73–76)

Аденомы гипофиза у детей и подростков. А.Ю. Улитин, В.Е. Олюшин, В.А. Хачатрян. (№ 2–3 / 2006, с. 76–87)

Апоптоз: молекулярная биология и его роль в патологии нервной системы (литературный

обзор). О.А. Львова, В.В. Гусев, Д.А. Чегодаев. (№ 3–4 / 2009, с. 87–99)

Вагостимуляция в системе хирургического лечения эпилепсии (обзор литературы). В.А. Хачатрян, М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев. (№ 2–3 / 2012, с. 152–161)

Внутрисосудистые операции на церебральных аневризмах: вчера, сегодня, завтра. Г.А. Асатуриян. (№ 3 / 2007, с. 62–66)

Вопросы патогенеза гидроцефалии. А.А. Артарян, И.А. Арефьева. (№ 3 / 2005, с. 85–88)

Врожденные пороки развития позвоночника и спинного мозга. В.А. Хачатрян, И.Б. Осипов, Г.М. Еликбаев. (№ 1 / 2007, с. 73–77)

Второй Российско-американский нейрохирургический симпозиум. Ю.А. Шулёв. (№ 2 / 2005, с. 72)

Генетика гидроцефалий. В.А. Хачатрян, В.Н. Горбунова. (№ 1 / 2002, с. 71–79)

Генетика канцерогенеза и молекулярная этиология детских опухолей головного мозга. В.Н. Горбунова, В.А. Хачатрян. (№ 2–3 / 2006, с. 88–99)

Герминогенные опухоли головного мозга (обзор литературы). А.Ю. Улитин, В.Е. Олюшин, Б.И. Сафаров, О.Ю. Размологова. (№ 3–4 / 2009, с. 100–109)

Декомпрессивная трепанация черепа как основной путь устранения масс-эффекта, возникающего при тяжелой черепно-мозговой травме у детей (обзор литературы). Р.П. Коваль, В.И. Ларькин, М.М. Катина. (№ 3 / 2011, с. 72–79)

Иммунотерапия в клинической онкологии: новые парадигмы в создании противораковых вакцин. М.А. Шевцов, Б.А. Маргулис, В.А. Хачатрян. (№ 4 / 2012, с. 94–105)

Информация о конференции нейрохирургов Украины с международным участием «Новые технологии в нейрохирургии». Ю.А. Орлов. (№ 2–3 / 2006, с. 100)

Информация о юбилейной научной сессии «Психоневрология в современном мире», посвященной 100-летию Психоневрологического института им. В. М. Бехтерева. Т.А. Скопромец, В.А. Шустин. (№ 1 / 2007, с. 78–79)

Использование концентрата стволовых клеток пуповинной, плацентарной крови в лечении последствий тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. Ж.Б. Семенова, Г.Н. Сушкевич, О.В. Карасева, Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова, Н.Ю. Семенова, Е.Г. Сорокина, Е.В. Фуфаева, Ю.А. Романов, Л.М. Рошаль, В.Н. Смирнов. (№ 1 / 2011, с. 70–82)

Мальформация Киари тип I (обзор литературы). С.Н. Ларионов. (№ 1 / 2006, с. 68–79)

Молекулярные основы прогрессирующей миоклонус-эпилепсии. В.Н. Горбунова, В.А. Хачатрян. (№ 1 / 2004, с. 59–67)

Молекулярные шапероны и бактериальный полисахарид как иммуномодулирующие факторы в противоопухолевой терапии новообразований головного мозга. М.А. Шевцов, В.А. Хачатрян, С.Б. Оникиенко, Б.А. Маргулис. (№ 2 / 2011, с. 73–84)

Нарушение мозгового кровообращения у новорожденных как причина развития гидроцефалии (аналитический обзор). И.А. Маловичко, И.П. Проценко, Л.Л. Марущенко. (№ 1–2 / 2008, с. 116–122)

Научно-практическая конференция нейрохирургов Украины по актуальным проблемам реконструктивной и восстановительной нейрохирургии. Ю.А. Орлов, В.А. Хачатрян. (№ 3–4 / 2010, с. 116–120)

Нейротравма у детей (клинико-статистическая характеристика и профилактика).

В.В. Щедренко, Н.А. Янина, Н.В. Анисеев, И.А. Симонова, О.В. Мозучая. (№ 2 / 2011, с. 66–72)

Новая классификация опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения. Д.Е. Мацко. (№ 3 / 2007, с. 67–72)

О новой классификации опухолей нервной системы ВОЗ. Д.Е. Мацко. (№ 1–2003, с. 76–79)

Основные принципы медикаментозной терапии эпилепсии у детей. В.И. Гузева, М.Я. Шарф. (№ 1 / 2004, с. 68–83)

Отчет о проведении Первого российско-германского практического курса по нейроэндоскопии головного мозга. В.Е. Парфёнов, В.Ю. Чербылло. (№ 2 / 2005, с. 71)

Отчет о работе III Всероссийской конференции по нейрохирургии детского возраста (г. Казань, 8–10 июня 2011 г.). Ю.А. Орлов. (№ 1 / 2012, с. 84–86)

Первая Всероссийская конференция по детской нейрохирургии. А.С. Стариков. (№ 1 / 2004, с. 84–86)

Первая Северокавказская школа по актуальным проблемам детской нейрохирургии и хирургии повреждений у детей. С.К. Горельшев, К.Б. Матюев, Ж.Б. Семёнова. (№ 3–4 / 2009, с. 110–112)

Политравма с современных позиций общей патологии. Е.К. Гуманенко. (№ 4 / 2008, с. 66–77)

Рецензия на монографию Б.Л. Лихтермана «Нейрохирургия: становление клинической дисциплины» (Москва, 2007). А.С. Стариков. (№ 3 / 2007, с. 73–74)

Современный взгляд на проблему диагностики и лечения синдрома фиксированного спинного мозга у детей (литературный обзор). Г.М. Еликбаев, А.В. Ким, К.А. Самочерных. (№ 3 / 2008, с. 72–77)

Стационар без границ. *Б.Л. Лихтерман.* (№ 3 / 2004, с. 72–74)

Существует ли детская нейрохирургия? *Б.Л. Лихтерман.* (№ 2 / 2005, с. 73)

Хирургическое лечение опухолей таламуса. Литературный обзор. *Ш.У. Кадиров.* (№ 2 / 2007, с. 71–77)

Торакоскопическая тимэктомия при генерализованной миастении у детей: обзор литературы. *Д.Н. Даллакян, А.Ю. Разумовский.* (№ 4 / 2012, с. 106–115)

ЮБИЛЕИ

Александр Анисимович Скоромец (к 70-летию со дня рождения). (№ 3 / 2007, с. 75–76)

Виктор Емельянович Олюшин (к 70-летию со дня рождения). (№ 2–3 / 2006, с. 101–102)

Виталий Александрович Хилько. К 80-летию со дня рождения и 50-летию нейрохирургической деятельности. (№ 1 / 2010, с. 77–80)

Владимир Согомонович Панунцев (к 70-летию со дня рождения). (№ 2 / 2007, с. 82–83)

Геннадий Семенович Кокин (к 70-летию со дня рождения). (№ 2–3 / 2006, с. 103–104)

Главный нейрохирург всей страны (к 75-летию А.Н. Коновалова). *Л.Б. Лихтерман.* (№ 3 / 2008, с. 3–9)

К 60-летию со дня рождения профессора Александра Александровича Потапова. (№ 1–2 / 2008, с. 123–124)

К 70-летию Юрия Анатольевича Гармашова. *Е.Н. Кондаков.* (№ 3 / 2004, с. 75–76)

Наталья Викторовна Скрипченко (к 50-летию со дня рождения). (№ 3–4 / 2009, с. 113–117)

Юрий Александрович Орлов. К 70-летию со дня рождения. (№ 4 / 2011, с. 82–83)

НЕКРОЛОГИ

Абдулхай Садыкович Мирсадыков. (№ 3 / 2008, с. 78–79)

Атчабаров Бахия Атчабарович. (№ 2 / 2010, с. 70–72)

Александр Павлович Зинченко (1923–2004). (№ 1 / 2005, с. 74–75)

Памяти Александры Георгиевны Земской. *Н.П. Рябуха.* (№ 3–4 / 2010, с. 121–123)

Памяти Аркадия Михайловича Мытникова. (№ 2–3 / 2012, с. 168–169)

Памяти Владислава Григорьевича Лещинского. (№ 4 / 2008, с. 78–79)

Памяти Клары Гумеровны Валиевой. (№ 3–4 / 2010, с. 124–125)

Памяти Марии Николаевны Потаниной (1919–2005) (№ 2 / 2005, с. 78)

Памяти Федора Васильевича Олешкевича. (№ 3–4 / 2009, с. 118–119)

ОБЪЯВЛЕНИЯ

Всероссийская школа по детской нейротравматологии – 2011. (№ 1 / 2011, с. 83–84)

Присвоение Н.В. Скрипченко звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (№ 1 / 2012, с. 87)