

Ассоциация нейрохирургов России
Межрегиональная общественная организация
«Общество по детской нейрохирургии»
Общество детских неврологов
при Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области
«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» —
филиал ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
НЕЙРОХИРУРГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

№ 3 (45) 2015

Дата подписания в печать: 19.10.2015

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

Учредители

Федеральное государственное
бюджетное учреждение «Российский
научно-исследовательский
нейрохирургический институт
имени профессора А.Л. Поленова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Хачатрян В.А.;
Кондаков Е.Н.; Левин Е.Р.

Издатель

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

Адрес редакции

191014, Санкт-Петербург,
ул. Маяковского, д. 12

Типография

«Нестор-История»
197110, Санкт-Петербург,
Петrozаводская ул., д. 7
Тел. (812)622-01-23

Ответственный за номер акад. Б. В. Гайдар

Перепечатка материалов допускается только
с письменного разрешения редакции журнала.

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

Тираж 1000 экз. Заказ № 133
Бесплатно

18+

Редакционная коллегия

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

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

Редакционный совет

Акшулаков С. К., д.м.н., проф. (Астана)
 Балязин В. А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)
 Белогурова М. Б., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
 Белопасов В. В., д.м.н., проф. (Астрахань)
 Ковтун О. П., д.м.н., проф. (Екатеринбург)
 Кузенкова Л. М., д.м.н., проф. (Москва)
 Лазебник Т. А., к.м.н. (Санкт-Петербург)
 Ларионов С. Н., д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Мирсадыков Д. А., д.м.н. (Ташкент)

Музлаев Г. Г., д.м.н., проф. (Краснодар)
 Отеллин В. А., д.м.н., проф., член-корр. РАМН
(Санкт-Петербург)
 Саввина И. А., д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Семенова Ж. Б., д.м.н. (Москва)
 Стариakov А. С., д.м.н., проф. (Рязань)
 Талабаев М. В., к.м.н. (Минск)
 Чмутин Г. Е., д.м.н. (Москва)

Секретариат

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

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 «Роспечать» в региональном указателе «Санкт-Петербург и Ленинградская область», индекс 57387.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 55257 от 04.09.2013.

© «Нейрохирургия и неврология детского возраста», 2015
 © Издательство «Нестор-История», 2015

Association of Neurosurgeons of Russia
Society of Eurasian Pediatric Neurosurgeons
Society of Pediatric Neurology,
association of Neurologists of St. Petersburg
and the Province of Leningrad
Polenov Neurosurgical Institute, FNWMRC

JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH AND PRACTICE
PEDIATRIC
NEUROSURGERY AND NEUROLOGY

№ 3 (45) 2015

Printed 19.06.2015

Published since 2002
Four issues per year
ISSN 1680-6786

Founders

A. L. Polenov Russian Neurosurgery
Research Institute Ministry of Health
care of the Russian Federation;
William Khachatryan, E. Kondakov,
E. Levin

Published by

Nestor-Historia
7 Petrozavodskaya Street
197110, St. Petersburg, Russia
Tel. +7 (812) 235-15-86
E-mail: nestor_historia@list.ru
www.nestorbook.ru

Editorial Address

12 Mayakovskiy Street,
191014, St. Petersburg, Russia

Printed at

Nestor-Historia Print House
7 Petrozavodskaya Street
197110, St. Petersburg, Russia
Tel. +7 (812) 622-01-23

Responsible editor acad. B. V. Gaydar

No part of this issue's materials may be reproduced or transmitted
in any form or by any means without the written permission of the Editorial Office.

Editorial Office is not responsible for reliability of the information contained
in advertising materials.

Printed in 1000 copies.

Free of charge

18+

Editorial Board

William Khachatryan, editor-in-chief (St. Petersburg, Russia)

Y. Garmashov, deputy editor-in-chief (St. Petersburg, Russia)

V. Guzeva, deputy editor-in-chief (St. Petersburg, Russia)

A. Artaryan (Moscow, Russia)

T. Batisheva (Moscow, Russia)

V. Bersnev (St. Petersburg, Russia)

B. Gaydar (St. Petersburg, Russia)

V. Gorbunova (Moscow, Russia)

S. Gorelishev (Moscow, Russia)

A. Iova (St. Petersburg, Russia)

E. Kondakov (St. Petersburg, Russia)

A. Kondratev (St. Petersburg, Russia)

D. Matsko (St. Petersburg, Russia)

A. Melikyan (Moscow, Russia)

Y. Orlov (Kiev, Ukraine)

A. Scoromets (St. Petersburg, Russia)

N. Scripchenko (St. Petersburg, Russia)

T. Trofimova (St. Petersburg, Russia)

Y. Shcherbuk (St. Petersburg, Russia)

H. Arnold (Lubeck, Germany)

J. U. Choi (Seoul, South Corea)

Sh. Constantini (Tel Aviv, Israel)

J. Jurkiewicz (Warsaw, Poland)

Y. Kato (Toyoake, Japan)

D. Marchac (Paris, France)

M. Samii (Hannover, Germany)

T. Tomita (Chicago, USA)

Advisory Board

S. Akshulakov (Astana, Kazakhstan)

V. Balyazin (Rostov-on-Don, Russia)

M. Belogurova (St. Petersburg, Russia)

V. Belopasov (Astrakhan, Russia)

O. Kovtun (Ekaterinburg, Russia)

L. Kusenkova (Moscow, Russia)

T. Lazebnik (St. Petersburg, Russia)

S. Larionov (St. Petersburg, Russia)

D. Mirsadikov (Tashkent, Uzbekistan)

G. Muzlaev (Krasnodar, Russia)

V. Otellin (St. Petersburg, Russia)

I. Savvina (St. Petersburg, Russia)

J. Semenova (Moscow, Russia)

A. Starikov (Ryazan, Russia)

M. Talabaev (Minsk, Byelorussia)

G. Chmutin (Moscow, Russia)

Secretariat

K. Samochernikh (St. Petersburg, Russia), Secretary

Included in the *List of Russian Peer-Reviewed Journals Publishing Major Research Results of the Dissertations for the Degree of Candidate and Doctor of Sciences*.

Included in the *eLIBRARY.RU* electronic library.

Included in the *Russian Science Citation Index (RSCI)*.

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications. Mass media registration certificate, PI FS № 77 – 55257, dated 04 September 2013.

Глубокоуважаемые коллеги!

Трехлетний период функционирования Российского общества детской нейрохирургии (РОДН) подытоживает IV съезд. За это время профессиональное общество состоялось окончательно и теперь функционирует как единая научно-практическая и педагогическая федеральная система в составе Ассоциации нейрохирургов РФ. Более того, усилиями российских и украинских специалистов при поддержке нейрохирургов стран СНГ создана Евразийская ассоциация детских нейрохирургов (президент — профессор, заслуженный деятель науки Украины Ю. А. Орлов, вице-президент — профессор Ж. Б. Семёнова). Члены РОДН вошли в Комитет по детской нейрохирургии Всемирной федерации нейрохирургических обществ (WFNS), а также в Образовательные комитеты Европейского и Всемирного обществ по детской нейрохирургии (ISPN и ESPN).

На этом фоне становится очевидна необходимость модификации системы руководства практической деятельностью детских нейрохирургических подразделений: требуется создание руководительского звена, структурированной системы подотчетности и служебной вертикали. Решению этой задачи во многом будет способствовать оптимизация взаимодействия между отдельными учреждениями, модернизация существующей традиционной системы диспансеризации и поэтапного лечения больных, чему во многом будет способствовать решение научных и педагогических задач.

Помимо этого очевидно, что быстрое развитие детской нейрохирургии в стране, создание новых отделений, расширение системы перинатальных центров диктуют необходимость структуризации детской нейрохирургической службы. В настоящее время отсутствует статистика нейрохирургических заболеваний у детей, нет Приказа МЗ РФ о порядке оказания нейрохирургической помощи детскому населению, специализированная детская нейрохирургическая помощь может быть оказана лишь в 30 из 85 регионов РФ. Решению этих проблем во многом будет способствовать создание в сотрудничестве с МЗ РФ системы маршрутизации больных в зависимости от сложности заболевания и оснащенности клиники. Целесообразным представляется выделение должности Главного внештатного специалиста МЗ РФ по детской нейрохирургии, а также главных детских нейрохирургов федеральных округов.

Редакция надеется на широкое участие ведущих детских нейрохирургов в обсуждении и решении в числе прочих важных организационных вопросов этой структуризации.

Редактор

СОДЕРЖАНИЕИсторияВИТАЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ХИЛЬКО:
БИОГРАФИЯ ВЕЛИКОГО ХИРУРГА 8Неврология**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ
РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ СПИНАЛЬНОЙ
МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ 2-ГО ТИПА**

М. Г. Соколова, С. В. Лобзин, М. В. Резванцев 12

**ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОДА РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ
У ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ЭНТЕРОВИРУСНЫЙ МЕНИНГИТ**А. С. Широкова, Н. В. Скрипченко, Т. А. Захарычева,
И. И. Протасеня 19**ВРОЖДЕННЫЙ ЦЕНТРАЛЬНЫЙ
ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ
(СИНДРОМ ПРОКЛЯТИЯ УНДИНЫ)**

В. И. Гузева, А. Е. Лахори, О. И. Глебовская, И. И. Егиазарова 25

Нейрохирургия**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ
С ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНЫМИ
КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ МЕТОДОМ
НЕПРЕРЫВНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ**

В. А. Хачатарян, Р. М. Галимова, И. В. Бузаев, А. А. Гумеров 36

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
МЕНИНГОТЕЛИОМАТОЗНОЙ МЕНИНГИОМЫ
У РЕБЕНКА ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**Г. В. Летягин, В. Е. Данилин, Д. А. Раев, С. А. Ким,
А. А. Сысоева, Н. Н. Серпенинова 44**ОШИБКИ И ТРУДНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КИСТОЗНЫХ
КРАНИОФАРИНГИОМ**Заметки из практики
Д. А. Мирсадыков, М. М. Абдумажитова 50Обзоры**НЕПРЯМАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ГОЛОВНОГО
МОЗГА**

В. А. Хачатрян, П. В. Литвиненко 65

CONTENTSHistoryVITALIY ALEXANDROVICH KHLIKO:
BIOGRAPHY OF THE GREAT SURGEON 8Neurology**FEATURES NEUROTROPHIC REGULATION
IN PATIENTS WITH 2 TYPE SPINAL MUSCULAR
ATROPHY**

M. G. Sokolova, S. V. Lobzin, M. V. Rezvantsev 12

**THE CONVALESCENCE PERIOD IN ADOLESCENCE
AFTER ENTEROVIRUS MENINGITIS**A. S. Shirokova, N. V. Scripchenko, T. A. Zacharycheva,
I. I. Protasenya 19**CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION
SYNDROME (CURSE OF ONDINE SYNDROME)**

V. I. Guzева, A. E. Lahori, O. I. Glebovskaya, I. I. Egiazarova 25

Neurosurgery**NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME
AT 2 YEARS OF AGE OF INFANTS WITH LARGE
IVH TREATED WITH CONTINUOUS IRRIGATION
OF VENTRICULAR SYSTEM**

W. A. Khachatryan, R. M. Galimova, I. V. Buzaev, A. A. Gumerov 36

**CLINICAL CASE OF MENINGOTHELIOMATOUS
MENINGIOMA IN PRE-SCHOOL AGE INFANT**G. V. Letyagin, V. E. Danilin, D. A. Rzaev, S. A. Kim,
A. A. Sysoeva, N. N. Serpeninova 44**MISTAKES AND DIFFICULTIES OF CYSTIC
CRANIOPHARYNGIOMA'S TREATMENT**Practical notes
D. A. Mirsadykov, M. M. Abdumazhitova 50Reviews**INDIRECT BRAIN REVASCULARIZATION**

W. A. Khachatryan, P. V. Litvinenko 65

ФАКТОРЫ, СОЧЕТАЮЩИЕСЯ
С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ
ПРИ АРТЕРИОВЕНозНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЯХ
ГОЛОВНОГО МОЗГА: ИСХОД ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ
ПРИСТУПОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА
ЛЕЧЕНИЯ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А. Р. Тадевосян, Э. А. Асатрян, В. А. Хачатрян 80

FACTORS IMPACTING ON EPILEPTIC SEIZURE
INCIDENCE IN BRAIN ARTERIOVENOUS
MALFORMATIONS. SEIZURE OUTCOME
DEPENDING ON THE TREATMENT MODALITIES.
MANAGEMENT STRATEGY
(REVIEW OF THE LITERATURE)

A. R. Tadevosyan, E. A. Asatryan, W. A. Khachatryan 80

Юбилеи

ДАНИЁР АБДУЛХАЕВИЧ МИРСАДЫКОВ:
К 50-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ 92

Jubilees

DANIYOR ABDULKHAEVICH MIRSADYKOV:
TO THE 50TH JUBILEE 92

ВИТАЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ХИЛЬКО: БИОГРАФИЯ ВЕЛИКОГО ХИРУРГА

Академик В. А. Хилько является одним из ведущих нейрохирургов современности. Он оказал существенное влияние и оставил неизгладимый след в развитии всех основных направлений отечественной нейрохирургии, стоя у истоков таких разделов, как микрохирургия цереброваскулярной патологии, хирургия опухолей ствола мозга, эндоваскулярная нейрохирургия. С его именем связывают современный этап развития и разработки концепции военной нейрохирургии.

15 июля 2015 г. генерал-майору медицинской службы Виталию Александровичу Хилько исполняется 85 лет.

В. А. Хилько родился 15 июля 1930 г. в Ленинграде. Окончив в 1948 г. среднюю школу в Москве, В. А. Хилько по семейной традиции (его отец, А. И. Хилько, в 1932 г. окончил ВМА) поступил в Военно-медицинскую академию им. С. М. Кирова. Еще в годы учебы он интересовался хирургией и научной работой, проводил научные исследования на кафедре военно-полевой хирургии под руководством профессоров С. И. Банайтиса и А. Н. Беркутова.

Окончив ВМА в 1954 г., В. А. Хилько служил в Группе Советских войск в Германии войсковым врачом, где продолжал интересоваться хирургией, участвовать в операциях, окончил курсы усовершенствования по хирургии в Главном госпитале Группы войск. С января 1959 г. В. А. Хилько — клинический ординатор кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии, где последовательно занимал должности старшего ординатора, младшего преподавателя, преподавателя, заместителя начальника кафедры. С 1982 по 1992 г. В. А. Хилько возглавлял кафедру нейрохирургии ВМА и нейрохирургическую службу Вооруженных сил СССР. С 1985 г. — генерал-майор медицинской службы. В июле 1992 г. уволен в запас. С января 1993 г. — профессор кафедры нейрохирургии. В 1994 г. назначен руководителем Санкт-Петербургского научно-практического центра при Городской многопрофильной больнице № 2. В декабре 1988 г. избран

членом-корреспондентом РАМН, в 1999 г. — академиком РАМН.

Учителем В. А. Хилько был выдающийся нейрохирург, Герой Социалистического Труда, генерал-майор медицинской службы профессор Б. А. Самотокин, который руководил кафедрой нейрохирургии в течение 25 лет. Еще будучи клиническим ординатором кафедры нейрохирургии, в 1959 г. В. А. Хилько первым в Ленинграде внедрил пункционную, а затем и селективную церебральную ангиографию. В том же году он первым в стране произвел мышечную эмболизацию каротидно-кавернозного соустья и разрабатывал внутрисосудистые методы в нейрохирургии: эмболизацию артериовенозных мальформаций полистироловыми эмболами. В 1964 г. Виталий Александрович защитил кандидатскую «Об аневризмах мозговых сосудов», а в 1970 г. — докторскую диссертацию «Интра- и экстракраниальные аневризмы», в 1975 г. получил звание профессора.

Научные интересы В. А. Хилько не ограничиваются проблемами практической нейрохирургии и распространяются на смежные с ней области знаний — патологическую физиологию, иммунологию, патоморфологию нервной системы. Разносторонние знания и нестандартное мышление позволяют ему более полно, зачастую с неожиданной стороны освещать изучаемую проблему и получать уникальные результаты, используя нетрадиционные в нейрохирургии методы исследования.

Особое место в научных трудах В. А. Хилько занимают изучение клиники, разработка методов диагностики и хирургического лечения различных аневризм и артериосинусных соустьй головного мозга, а также ишемической болезни головного мозга. Хотя ангиографические исследования в Ленинградском психоневрологическом институте делались с 1935 г., и уже в 1950 г. вышла монография М. Гальперина «Ангиография головного мозга», этот метод вошел в повседневную практику благодаря В. А. Хилько. Активно занимаясь иссле-

дованиеми по этой проблеме на протяжении 45 лет, В. А. Хилько опубликовал более 120 научных работ, среди которых две монографии получили особое признание: «Аневризмы и артериосинусные соустья» (1973) в соавторстве с Б. А. Самотокиным (удостоена премии им. Н. Н. Бурденко) и «Внутрисосудистая нейрохирургия» (1982) в соавторстве с Ю. Н. Зубковым (переведена и переиздана в Корее (1982) и Японии (1989)).

В. А. Хилько усовершенствовал технику внутричерепных оперативных вмешательств на аневризмах, одним из первых в нашей стране внедрил микрохирургическую технику операций на артериальных и артериовенозных аневризмах с использованием операционного микроскопа.

Особенно велик вклад В. А. Хилько в разработку внутрисосудистых методов хирургии аневризм и артериовенозных соустьй. Он первым в нашей стране, в 1959 г., усовершенствовал и применил метод мышечной эмболизации каротидно-кавернозных соустьй, а также экспериментально исследовал и внедрил в клиническую практику метод эмболизации полистироловыми эмболами и впервые произвел по этой методике эмболизацию каротидно-кавернозных и артериосинусных соустьй через систему наружной сонной артерии.

В. А. Хилько усовершенствовал технику введения баллона-катетера Ф. А. Сербиненко и разработал метод искусственного тромбирования артериальных аневризм с помощью замедления кровотока в соответствующем сегменте сосуда, введения коагулянтов и подавления фибринолитической активности крови эпсилон-амино-капроновой кислотой, участвовал в разработке метода тромбирования артериальных аневризм с помощью метода стереотаксического электролиза.

За разработку и внедрение в клиническую практику методов хирургического лечения аневризм сосудов головного мозга В. А. Хилько вместе с рядом авторов в 1985 г. присуждена Государственная премия СССР.

В. А. Хилько первым в Санкт-Петербурге применил метод транскраниальной допплерографии для изучения различных параметров



мозгового кровообращения, в том числе и реактивности сосудов мозга.

С 1994 г., после организации В. А. Хилько Санкт-Петербургского научно-практического нейрохирургического центра основным направлением его научных исследований стали проблемы диагностики и хирургического лечения хронической сосудистой недостаточности при окклюзии и стенозе сонных артерий. Результаты этих исследований были доложены на клиническом отделении РАМН (1996), где было принято решение о создании академической группы при члене-корреспонденте РАМН В. А. Хилько, а затем на Президиуме РАМН (1998), который принял решение о проведении кооперативного исследования по проблеме ишемической болезни головного мозга.

Значительный вклад В. А. Хилько внес в область нейроонкологии. Этой проблеме посвящено более 85 его научных работ. В. А. Хилько

усовершенствовал и внедрил в практическую нейрохирургию микрохирургический доступ к хиазмально-селлярной области субфронтальным подходом через трефинационное отверстие. Руководил разработкой новой классификации опухолей хиазмально-селлярной области, аденом гипофиза с учетом морфологии, топографии образований и возникающих гормональных нарушений. Полученные результаты опубликованы в монографии «Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области» (1985) в соавторстве с Б. А. Самотокиным.

В. А. Хилько провел большую исследовательскую работу и внедрил в практику транспира- мидальный доступ к новообразованиям области вершины пирамидки височной кости — неври- номам слухового нерва, менингиомам области вершины пирамидки. Он усовершенствовал хи- рургические доступы к опухолям III желудочка головного мозга, в частности субтенториальный доступ с рассечением намета мозжечка.

На протяжении последних 30 лет профессором В. А. Хилько опубликовано более 50 работ, посвященных проблеме функциональной нейро- хирургии. В частности, он является одним из соз- дателей нового способа восстановления зрения методом внедрения электродов с последующей прямой электростимуляцией зрительных нервов после удаления опухолей хиазмально-селлярной области со сдавлением зрительных нервов и хиазмы, после невролиза зрительных нервов при оптохиазмальных арахноидитах.

Под руководством В. А. Хилько проводится работа по исследованию функционирования слухового нерва при патологических состояни- ях области мостомозжечкового угла и возмож- ности использования метода прямых электро- стимуляций для восстановления его функции.

В. А. Хилько является известным военно- полевым хирургом. Под его руководством и при активном участии проводится большая работа по совершенствованию хирургического лечения больных с черепно-мозговой травмой и раненых с огнестрельными ранениями и взрывными по- ражениями черепа и головного мозга, позвоноч- ником и спинного мозга, периферических нервов. С целью повышения радикальности хирурги- ческой обработки ран черепа и головного мозга

предложены методы определения жизнеспособ-ности нервной ткани и контроля полноценности хирургической обработки раневого канала (прижизненное окрашивание кислым красите-лем, применение метода собственной флюорес-ценции тканей). Результаты исследования были внедрены при оказании помощи раненым в пе-риод боевых действий в Афганистане. Этому на-правлению посвящено более 70 научных работ.

Профессором В. А. Хилько и его учениками вот уже более 30 лет ведется изучение функционирования системы мозгового кровообраще-ния в патологических условиях и, в частности, при тяжелой черепно-мозговой травме. Обна-ружены закономерности изменения локаль-ного мозгового кровотока в различных участ-ках перифокальной зоны, а также показателей реактивности церебральных сосудов, которые используются в клинической практике.

В области нейрохирургической патофизио-логии В. А. Хилько опубликовано более 70 на-учных работ, среди которых одна монография и четыре учебных пособия.

С 1994 г., за всё время существования Санкт-Петербургского научно-практического ней-рохирургического центра при городской мно-гопрофильной больнице № 2, основанного В. А. Хилько, центр стал одним из ведущих ней-рохирургических учреждений Санкт-Петер-бурга, на базе которого благодаря оснащению больницы самой современной диагностической аппаратурой и операционных новейшим обору-дованием проводятся сложные операции на го-ловном и спинном мозге.

В. А. Хилько успешно представлял отече-ственную нейрохирургию на международных конгрессах и симпозиумах (США, Дания, Бол-гария, Франция, Польша, Индия, Испания).

Виталий Александрович по-прежнему по-лон энергии. Он принимает активное участие в работе центра: проводит операции, руководит научной работой, продолжая внедрять новые современные методы диагностики и хирурги-ческого лечения, участвует в работе Ассоциа-ции нейрохирургов России, является членом редколлегии журналов «Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко» и «Вестник хирургии им. И. И. Грекова». В. А. Хилько является по-

четным доктором Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Под руководством В. А. Хилько выполнено 24 кандидатских и 12 докторских диссертаций. Он является автором 380 печатных трудов (в том числе 7 монографий, 12 учебных руководств), 10 изобретений.

Его клиническая и научно-педагогическая деятельность получила высокую оценку. В. А. Хилько награжден орденом «За службу Родине в Вооруженных Силах» III степени, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2003) и многими другими медалями.

В настоящее время академик РАН В. А. Хилько является видным разносторонним исследователем и высококвалифицированным нейрохирургом, внесшим крупный вклад в развитие отечественной нейрохирургии. Он продолжает активную научно-исследовательскую работу в различных областях современной нейрохирургии, успешно оперирует при самой сложной патологии различных отделов нервной системы, активно готовит кадры научных работников и врачей-нейрохирургов, оказывает плодотворную практическую помощь здравоохранению.

Трудно переоценить роль В. А. Хилько в развитии ряда важных направлений детской нейрохирургии. Прежде всего, основываясь именно на работах В. А. Хилько, формировалась современная отечественная педиатрическая нейроонкология, особенно ряд аспектов хирургии срединной локализации новообразований мозга у детей. В знаменитой монографии В. А. Хилько «Хирургия опухолей ствола мозга» обобщены современные достижения в этой области и еще долго она будет настольной книгой детских нейрохирургов нашей страны.

Именно внедрение В. А. Хилько эндовазальных операций в детскую практику на современном уровне позволило решить многие вопросы диагностики и лечения цереброваскулярной патологии в нейропедиатрии.

Без современной микронейрохирургии, основоположниками которой в нашей стране является плеяда великих нейрохирургов — Э. И. Злотник, А. Н. Коновалов, Г. С. Тиглиев, Э. И. Кандель и В. А. Хилько — невозмож-

но было бы представить основные достижения отечественной детской нейрохирургии.

Совместно с лабораторией нейрофизиологии человека ИЭМ Санкт-Петербурга, руководимой акад. Н. П. Бехтеревой, Виталий Александрович разработал и внедрил в повседневную практику реадаптацию детей с потерей зрения посредством хронической нейростимуляции, основанную на концепции «адаптивного биоуправления». Это явилось важным вкладом в развитие нейромодуляции в детской функциональной нейрохирургии.

Исследования В. А. Хилько в области диагностики и лечения токсоплазмоза явились существенным вкладом в понимание принципов хирургии нейроинфекции.

Отечественная детская нейрохирургия ощущала поддержку и помощь Виталия Александровича постоянно. Он находился у истоков формирования детских нейрохирургических отделений Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Воронежского детского межобластного центра. Виталий Александрович является наставником и учителем большинства ныне действующих ведущих детских нейрохирургов РФ и ближнего зарубежья. Он являлся руководителем, официальным оппонентом многих докторских диссертационных работ в области детской нейрохирургии, рецензентом и редактором ряда книг и статей в этой области. Академик В. А. Хилько оказывает постоянную консультативную помощь в работе редколлегии журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста».

Кафедра нейрохирургии Военно-медицинской академии, нейрохирурги РФ и стран СНГ поздравляют Виталия Александровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия и творческого долголетия!

Редколлегия и редсовет журнала от имени детских нейрохирургов страны присоединяется к поздравлениям.

*Заведующий кафедрой нейрохирургии ВМА
Главный нейрохирург Вооруженных сил РФ*

Свистов Д. В.

Редактор журнала Хачатрян В. А.

Члены редколлегии и редсовета

© М. Г. Соколова, С. В. Лобзин, М. В. Резванцев, 2015

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ 2-ГО ТИПА

М. Г. Соколова¹, С. В. Лобзин¹, М. В. Резванцев²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты комплексного клинико-лабораторного исследования 12 больных спинальной мышечной атрофией (СМА) 2-го типа. Проведено иммуноферментное исследование крови больных СМА 2-го типа с определением нейротрофических факторов (фактора роста головного мозга (ФРГМ), фактора роста нерва (ФРН), цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ)). Выявлены изменения уровня нейротрофинов: концентрация ФРГМ и ФРН в сыворотке крови у больных СМА 2-го типа статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Выявленные особенности нейротрофической регуляции при СМА 2-го типа должны учитываться при лечении больных. Терапия нейроцитопротекторами больных СМА 2-го типа не должна быть направлена на излишнюю стимуляцию тирозинкиназных рецепторов, через которые действуют ФРГМ и ФРН.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия 2-го типа (СМА), сыворотка крови, фактор роста головного мозга (ФРГМ), фактор роста нерва (ФРН), цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ), нейротрофическая регуляция.

FEATURES NEUROTROPHIC REGULATION IN PATIENTS WITH II TYPE SPINAL MUSCULAR ATROPHY

М. Г. Sokolova¹, С. В. Lobzin¹, М. В. Rezvantsev²

¹ North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

The article presents the results of complex clinical-laboratory study of 12 patients with II type spinal muscular atrophy (SMA). Immunoenzymometric blood test was carried out in patients with II type SMA for determination of neurotrophic factors (brain growth factor, nerve growth factor and ciliary neurotrophic factor). Features of neurotrophins' changes were identified: concentration of brain growth factor, nerve growth factor in blood serum of patients with II type SMA was significantly higher than in control group. The identified features of neurotrophic regulation in patients with II type SMA should be taken into account at their treatment. Therapy of patients with II type SMA should not be aimed at excessive stimulation of tyrosine kinase receptors, which are used by brain growth factor and nerve growth factor for interaction with the neuron.

Key words: spinal muscle atrophy of type II (SMA), blood serum, brain derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), ciliary neurotrophic factor (CNTF).

Введение

До настоящего времени терапия больных с нейродегенеративными заболеваниями неспособна замедлять темпы прогрессирования болезни и не приводит к положительным эффектам. Это положение относится и к спинальной мышечной атрофии (СМА). СМА 2-го типа — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дегенеративным из-

менением альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга. Заболевание медленно прогрессирует, проявляется слабостью проксимальной мускулатуры, парезами, дыхательной недостаточностью и ранней смертностью [14]. В 1968 г. первооткрыватель нейротрофических факторов Рита Леви-Монтальчини предположила, что развитие нейродегенеративных заболеваний происходит на фоне дефицита ней-

ротрофинов, который усугубляет первичный дефект и способствует прогрессированию заболевания [13]. Спустя полвека предприняты попытки лечения нейродегенеративных заболеваний нейротрофинами, однако положительных результатов пока нет. Возможно, это связано с недостаточными данными о нейротрофической регуляции при нейродегенеративных заболеваниях. Сейчас известно несколько десятков ростовых факторов, которые влияют на развитие, дифференцировку и жизнедеятельность нервной ткани. Наиболее изученными можно считать ФРГМ, ФРН и ЦНТФ. ФРГМ — нейротрофический фактор роста головного мозга (brain derived neurotrophic factor — BDNF), в период развития он участвует в дифференцировке нейронов, созревании и формировании синапсов [4, 24]. ФРН — фактор роста нерва (nerve growth factor — NGF), необходимый для дифференцировки нейрональных клеток, роста аксонов и их ветвления [13, 16]. ЦНТФ — цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor — CNTF), который относится к семейству нейропоэтических цитокинов и рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток [3, 21]. Нейротрофины синтезируются нейронами, клетками глии и клетками-мишениями, взаимодействуют с тирозинкиназными рецепторами (Trk-A, Trk-B, Trk-C) на поверхности нейрона [2]. Это приводит к активизации каскада протеинкиназ, известных как митогенактивируемые протеинкиназы (mitogen activated protein kinases — МАР-киназа). МАР-киназа проходит через ядерную мембрану и в ядре фосфорилирует различные факторы транскрипции гена [8]. Возникающие изменения транскрипции гена инициируют процессы пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности нейрона [5, 7]. Активное изучение нейротрофинов у больных с различной патологией ЦНС показало, что концентрация отдельных ростовых пептидов действительно меняется в зависимости от стадии заболевания и нозологии. Так, при болезни Альцгеймера на ранней стадии отмечено увеличение концентрации ФРГМ, а при дальнейшем прогрессировании заболевания имеет

место снижение концентрации ФРГМ в крови [20]. Исследование уровня ФРГМ у пациентов с болезнью Паркинсона выявило в 30% случаев усиление синтеза этого нейротрофина [1]. Исследование ФРН у больных БАС выявило, что при длительном течении заболевания его уровень в крови повышается [10]. Результаты патологоанатомического исследования указывают на снижение уровня ФРН и ЦНТФ в веществе головного и спинного мозга у больных БАС [12]. Безусловно, выявляемые изменения нейротрофической регуляции при нейродегенеративных заболеваниях оказывают влияние на жизнеспособность нейронов. Нейротрофины в физиологических условиях активируют процессы роста и дифференцировки нервной ткани, стимулируют процессы роста аксона и синаптогенеза [11]. Изучение роли нейротрофинов в развитии нейродегенеративных заболеваний является актуальным и может быть использовано для выбора адекватной патогенетической терапии [25–27].

Цель исследования: оценить состояние нейротрофической регуляции у больных СМА 2-го типа, определяя уровни нейротрофинов (нейротрофического фактора головного мозга, фактора роста нерва и цилиарного нейротрофического фактора) в сыворотке крови.

Материалы и методы

На базе стационарного отделения «Хоспис (детский)» в г. Санкт-Петербурге было обследовано 12 больных СМА 2-го типа в возрасте 4–15 лет (средний возраст 10,4 года), из них 5 девочек и 7 мальчиков. Контрольную группу составляли 30 здоровых детей в возрасте 10–15 лет (средний возраст 10,8 лет). Для оценки нейротрофической регуляции были выбраны следующие нейротрофические факторы: ФРГМ, ФРН и ЦНТФ. Определение уровня нейротрофинов проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови с использованием коммерческих иммуноферментных наборов фирмы RayBiotech, Inc. в соответствии с инструкциями производителя. Пороговые величины определения ФРГМ — 20 пг/мл, ФРН — 14 пг/мл, ЦНТФ — 8 пг/мл.

В ходе исследования применяли следующие методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценку соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка; оценку значимости различия средних арифметических значений в независимых выборках с использованием Т-критерия Стьюдента. Описание количественных признаков было выполнено с использованием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Нулевая статистическая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft®, Inc., USA).

Результаты и обсуждение

У обследованных детей нарушения в двигательной сфере проявлялись с рождения. Молекулярно-генетическое исследование подтверждало диагноз СМА 2-го типа с выявлением дефекта на длинном плече 5-й хромосомы (в интервале между D5S629 и D5S557). Все больные СМА 2-го типа наблюдались в течение 5 лет, за этот период времени заболевание неуклонно прогрессировало. Клинико-неврологическая картина была представлена вялыми парезами рук и ног с преобладанием процесса в проксимальных отделах, активные движения сохранялись лишь в дистальных отделах рук, мышцах шеи, мимической и дыхательной мускулатуре. Наблюдались фасцикуляции мышц и выраженная диффузная мышечная гипотония. При ЭМГ-исследовании в мышцах больных зарегистрированы множественные потенциалы фибрилляций и позитивные острые волны. Были выявлены контрактуры крупных суставов конечностей и выраженный кифосколиоз позвоночника. Функции тазовых органов, чувствительность и интеллект были сохранены.

Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрация ФРН (3899 ± 1058 пг/мл) в сыворотке крови больных СМА 2-го типа статистически значимо

($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе (782 ± 582 пг/мл). Концентрация ФРН в сыворотке крови контрольной группы находится в диапазоне от 110 до 2237 пг/мл. У больных СМА 2-го типа – в интервале от 1387 до 5411 пг/мл. Нами выявлено, что у больных СМА 2-го типа в сыворотке крови имеет место превышение ФРН (рис. 1).

Концентрация ФРГМ (36653 ± 3606 пг/мл) в сыворотке крови больных СМА 2-го типа статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе (27313 ± 7260 пг/мл). Изучение разброса показателя выявило, что концентрация ФРГМ в сыворотке крови контрольной группы находится в диапазоне от 16040 до 41960 пг/мл, у больных СМА 2-го типа – от 22523 до 63700 пг/мл (рис. 2).

Анализ результатов ЦНТФ в сыворотке крови не обнаружил статистически значимого различия между контрольной и исследуемой группой ($23,0 \pm 14,3$ против $21,3 \pm 13,2$ пг/мл соответственно). Диапазон значений ЦНТФ находился в контрольной группе в интервале от 1,1 до 62,9 пг/мл, у больных СМА 2-го типа – от 3,1 до 49,7 пг/мл (рис. 3).

Проведенное нами исследование показало, что у больных СМА 2-го типа имеет место повышенный уровень нейротрофинов ФРГМ и ФРН. Возможно, это связано с возрастом больных СМА, ведь независимо от патологии организм ребенка растет, у детей наиболее интенсивно работают процессы роста и дифференцировки нервной ткани, синаптогенеза [7]. Можно рассматривать усиление синтеза нейротрофинов в контексте активизации компенсаторно-приспособительных процессов, направленных на усиление reparативной функции нервной ткани. Компенсаторно-приспособительные механизмы запускаются и в физиологических, и в патологических условиях. Физиологическая цель нейротрофической регуляции – сохранение жизнеспособной популяции нейронов для выполнения генетически запрограммированной функции. Поэтому прогрессирующая гибель мотонейронов при СМА 2-го типа может приводить к усилинию нейротрофической регуляции. Этими явлениями мы можем гипотетически объяснить

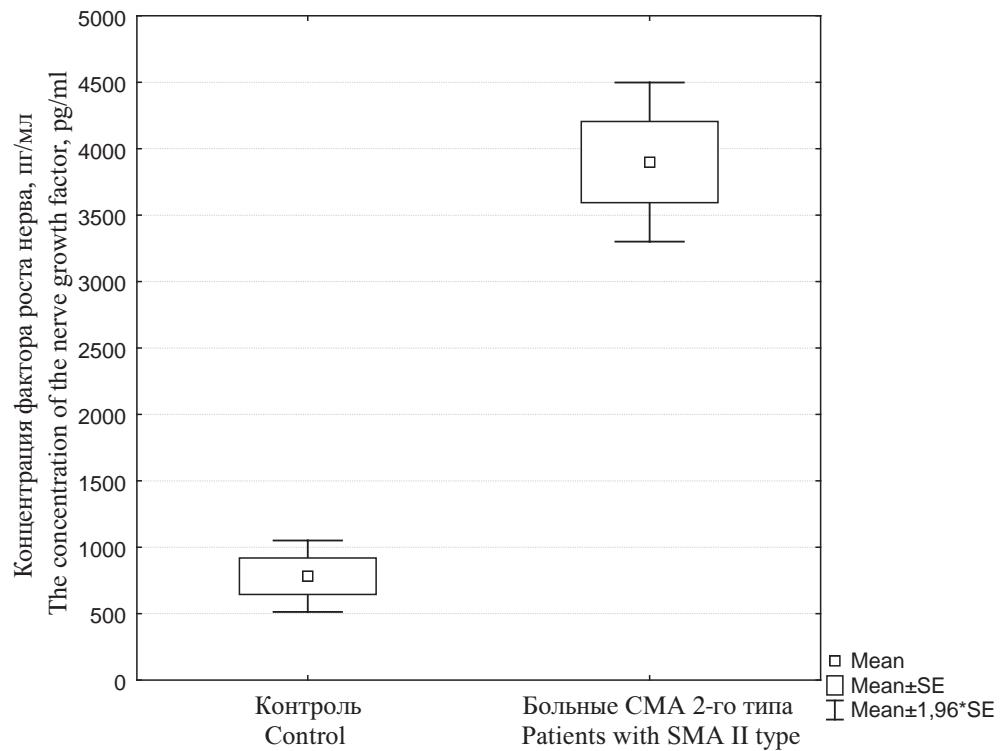


Рис. 1. Концентрация ФРН в сыворотке крови в исследуемых группах

Fig. 1. The concentration of the nerve growth factor in blood serum of patients of the studies group

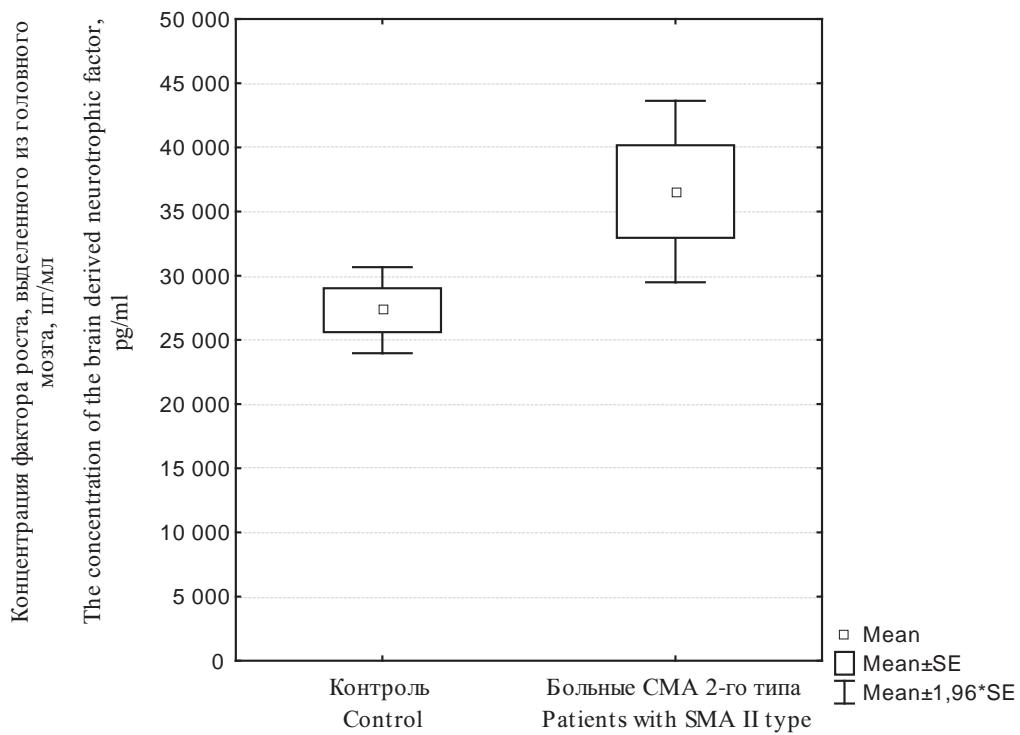


Рис. 2. Концентрация ФРГМ в сыворотке крови в исследуемых группах

Fig. 2. The concentration of the brain derived neurotrophic factor in blood serum of patients of the studies group

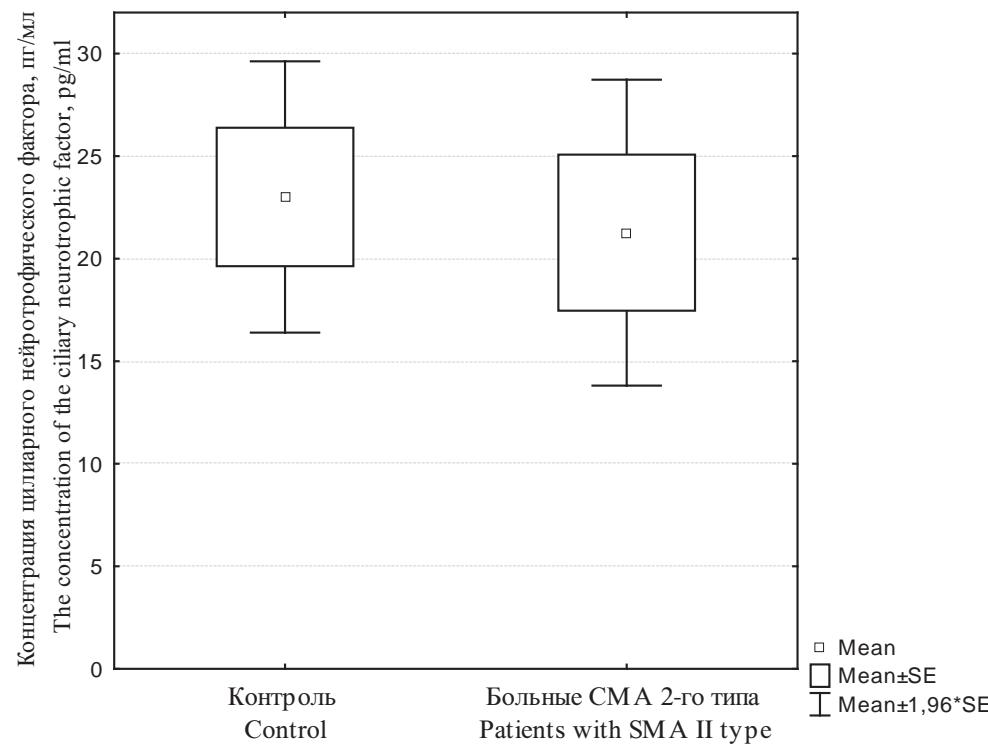


Рис. 3. Концентрация ЦНТФ в сыворотке крови в исследуемых группах

Fig. 3. The concentration of the ciliary neurotrophic factor in blood serum of patients of the studies group

повышенный уровень нейротрофинов при СМА 2-го типа. Однако повышенный уровень нейротрофинов, согласно нашим исследованиям, не приводит к восстановлению или частичной компенсации утраченной двигательной функции у больных СМА 2-го типа [19]. В эксперименте на органотипической культуре ткани мы показали, что сыворотка крови больных СМА 2-го типа ингибирует рост нейритов [18]. Была выявлена сильная корреляционная связь между фактом ингибирования роста нейритов в органотипической культуре ткани и концентрацией ФРН в сыворотке крови больных СМА 2-го типа [15]. Изучая процесс спрутинга у больных СМА 2-го типа как компенсаторно-приспособительный механизм, мы отметили, что по данным ЭНМГ отсутствуют достоверные реиннервационные потенциалы у обследованных больных. Это позволило предположить, что у данных пациентов процесс реиннервации функционирует недос-

таточно активно, что в определенной мере способствует прогрессированию заболевания [19]. Известно, что нейрон, неспособный установить контакт с другим нейроном или с миоцитом, не может выполнять свою функцию и подлежит редукции [9, 22]. Следовательно, к сожалению, усиление нейротрофической регуляции при СМА 2-го типа не приводит к улучшению состояния больных, а способствует дальнейшему развитию заболевания и создает внутриорганные условия для поддержания прогрессирования болезни. Замыкается порочный круг, когда механизмы, направленные на улучшение жизнеспособности нервной ткани, приводят к гибели и несостоятельности нейронов вследствие повышенной концентрации регуляторных белков. В настоящее время активно предпринимаются попытки лечения нейродегенеративных заболеваний нейротрофинами или путем активации рецепторов, через которые нейротрофины осуществляют свою био-

логическую функцию [17, 23]. Возможно, это терапевтическое направление актуально для заболеваний, которые сопровождаются дефицитом ростовых факторов, но у больных СМА 2-го типа нами выявлено повышенное содержание в крови нейротрофинов — ФРГМ и ФРН. Этот факт подтверждает неоднозначное отношение к применению нейроцитопротекторов при СМА 2-го типа и требует дальнейшего изучения роли нейротрофинов в развитии нейродегенеративных заболеваний.

Вывод

Проведенное исследование позволило показать сложность пептидной регуляции в ЦНС на фоне текущего нейродегенеративного процесса при СМА 2-го типа. Нейротрофическая регуляция при СМА 2-го типа имеет особенности, связанные с усиленным синтезом ФРГМ и ФРН. Повышенное содержание в крови нейротрофинов ФРГМ и ФРН должно учитываться при выборе патогенетической терапии. Лечение нейроцитопротекторами больных СМА 2-го типа не должно быть направлено на излишнюю стимуляцию тирозинкиназных рецепторов, через которые взаимодействуют ФРГМ и ФРН.

Соколова Мария Георгиевна
к. м. н., доц. кафедры неврологии
им. акад. С.Н. Давиденкова
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
e-mail: sokolova.m08@mail.ru

REFERENCES

- Angelucci F., Peppe A., Carlesimo G.A., Serafini F. A pilot study on the effect of cognitive training on BDNF serum levels in individuals with Parkinson's disease. *Front Hum. Neurosci.* 2015. Vol. 1. P. 231–243.
- Bartkowska K. Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system. *Acta Neurobiol. Exp.* 2010. N 4. P. 424–426.
- Blais M. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 and glial-derived neurotrophic factor enhance angiogenesis in a tissue-engineered in vitro model. *Tissue Eng. Part.* 2013. N 9. P. 55–64.
- Brunelli A. Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2012. Vol. 44. N 10. P. 1771–1777.
- Davies A.M. The role of neurotrophins in the developing nervous system. *J. Neurobiol.* 1994. Vol. 25. N 11. P. 1134–1148.
- Cai J. Potential Therapeutic Effects of Neurotrophins for Acute and Chronic Neurological Diseases. *Biomed Res. Int.* 2014. N 2. P. 132–137.
- Faller D.M., Shilds D. Molecular cytobiology. Moscow: BINOM, 2006. S. 256 (in Russian).
- Gurgis F.M. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in neuroinflammation, heat shock protein 27 phosphorylation, and cell cycle: role and targeting. *J. Neurobiol.* 2013. Vol. 85. N 2. P. 145–156.
- Hagg T. et al. Neurotrophins prevent death and differentially affect tyrosine hydroxylase of adult rat nigrostriatal neurons in vivo. *Exp. Neurol.* 1998. N 4. P. 183–192.
- He Y.Y., Zhang X.Y., Yung W.H., Zhu J.N., Wang J.J. Role of BDNF in central motor structures and motor diseases. *Mol. Neurobiol.* 2013. Vol. 48 (3). P. 83–93.
- Huang E.J. Neurotrophins. Roles in neuronal development and function. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. Vol. 24. P. 677–736.
- Kim H.Y., Kim H., Baik W., Noh M.Y., Kim K.S., Kim S.H. Biological markers of mesenchymal stromal cells as predictors of response to autologous stem cell transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an investigator-initiated trial and in vivo study. *Stem. Cells.* 2014. N 32 (10). P. 24–31.
- Levi-Montalchini R. The nerve growth factor. 35 years later. *Science.* 1987. Vol. 237. P. 1154–1162.
- Neurology — the national management. Under edition RAS academician E.I. Gusev. Moscow: GJeOTAR-Media, 2009. S. 936 (in Russian).
- Penniyaynen V.A., Sokolova M.G. Correlation of level NGF and of results neurotrophic impact of blood serum of patients with spinal muscle atrophy of 2 type with the purpose of studying sprouting in organotypic tissue culture. Proceedings of the 1st Congress of the European Academy of Neurology. Berlin, 2015. P. 834.
- Rahmani A. Dehydroepiandrosterone stimulates nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in cortical neurons. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2013. N 2. P. 87–88.
- Shoval G. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. N 8. P. 19–22.

18. Sokolova M.G., Penniyaynen V.A. Analyse des neurotrophen einflusses von blutserum der patienten mit spinaler muskelatrophie typ 2 auf wachstum der neuriten sensorischer ganglien. Proceedings of the 2nd European Conference on Biology and Medical Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna, 2014. P. 112–117.

19. Sokolova M.G., Pennijajnen V.A., Rezvancev M.V., Lobzin S.V., Aleksandrov N.Ju. Study of reinnervation process in patients with 2 type of spinal muscular atrophy: clinical experimental study. Vestnik SZGMU. 2014. T. 6. № 4. S. 45–52 (in Russian).

20. Sopova K. Dysregulation of neurotrophic and haematopoietic growth factors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to novel treatment strategies. Alzheimer Res. 2013. N 11. P. 27–29.

21. Sun X.L. The proform of glia cell line-derived neurotrophic factor: a potentially biologically active protein. Mol. Neurobiol. 2014. Vol. 67. N 2. P. 1134–1140.

22. Tonchev A.B. Brain ischemia, neurogenesis, and neurotrophic receptor expression in primates. Arch. Ital. Biol. 2011. Vol. 149. N. 2. P. 25–31.

23. Tiwari S.K. Peptide Therapeutics in Neurodegenerative Disorders. Curr. Med. Chem. 2014. N 1. P. 2–17.

24. Yurek D.M. Differential expression of GDNF, BDNF, and NT-3 in the aging nigrostriatal system following a neurotoxic lesion. Brain Res. 2001. N. 4. P. 128–135.

25. Guzeva V.I., Baisheva G.M., Gorokhova O.A. Analysis of prevalence and structure of inborn nervimotor impairments in children in Yakutia. Pediatric Neurosurgery and Neurology. 2012. № 2–3 (32–33). P. 32–36.

26. Guzeva V.I., Efet E.A., Nikolaeva O.M. Leucoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate at MR-spectroscopy (Case report). Pediatric Neurosurgery and Neurology. 2013. № 1 (35). P. 16–23.

27. Pravdukhina G.P., Skoromets A.P. Dynamics of psychomotor development and levels of autoantibodies to glutamate receptors have children with perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Pediatric Neurosurgery and Neurology. 2013. № 1 (35). P. 35–40.



© Коллектив авторов, 2015

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОДА РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ У ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНТЕРОВИРУСНЫЙ МЕНИНГИТ

А. С. Широкова^{1,2}, Н. В. Скрипченко¹, Т. А. Захарычева², И. И. Протасеня²

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

² Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Исследование посвящено изучению особенностей периода реконвалесценции у подростков — жителей г. Хабаровска, перенесших энтеровирусный менингит (ЭМ). Актуальность исследования обусловлена ростом заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Хабаровском крае в последнее десятилетие. Обследовано 43 подростка в возрасте 13–17 лет, перенесших ЭМ в 2011 г. Выполнен анализ данных медицинских карт стационарного и амбулаторного больного, произведено рутинное исследование неврологического статуса, оценка вегетативного статуса с помощью таблиц Вейна, оценка памяти с использованием теста запоминания 10 слов Лурии. Расстройства адаптации и их проявления выявляли методом анкетирования детей и их родителей. Обнаружены значительные функциональные нарушения вегетативной нервной системы у подростков в ближайшем и отдаленном периодах заболевания. Полученные данные необходимо учитывать при разработке схемы диспансеризации реконвалесцентов.

Ключевые слова: энтеровирусный менингит, подростки, реконвалесценция, адаптация, диспансеризация.

THE CONVALESCENCE PERIOD IN ADOLESCENCE AFTER ENTEROVIRUS MENINGITIS

A. S. Shirokova^{1,2}, N. V. Scripchenko¹, T. A. Zacharycheva², I. I. Protasenya²

¹ Scientific Research Institute of Children Infection Diseases, Saint Petersburg, Russia

² The Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

The research studies the condition of the nervous system in adolescents who live in the city of Khabarovsk and are the convalescents from enterovirus meningitis. The relevance of the study is due to the high prevalence of infectious diseases of the nervous system in adolescents, the rising incidence of enterovirus infection in the Khabarovsk region in the last decade and the social significance of its consequences. A total of 43 adolescents aged 13–17 who had enterovirus meningitis have been examined. The study has revealed some significant violations of adaptive reactions in the form of functional disorders of the autonomic nervous system in the short and long periods of the disease, which should be taken into account while designing a health examination scheme for these convalescents.

Key words: *enterovirus meningitis, adolescence, adaptation, convalescence, dispensary system.*

Медико-социальное значение инфекционных заболеваний нервной системы обусловлено их широкой распространностью и инвалидизирующими последствиями, которые наблюдаются в 45–60 % случаев [3, 5, 13, 15].

Удельный вес серозных менингитов (СМ) среди инфекционных поражений центральной нервной системы (ЦНС) достигает 25–30 % [14]. Наиболее восприимчивыми к заболеванию являются дети и подростки (65–78%). В последние годы отмечается рост заболеваемости СМ, вызываемыми различными вирусами и бактериями [10]. Увеличилась частота СМ с затяжным течением, а также хронических лептоменинги-

тов и хориоэпендимитов с серьезными инвалидизирующими последствиями. По-прежнему продолжают регистрироваться как спорадические случаи заболеваний, так и их эпидемии с охватом сотен и тысяч людей [9, 14, 17].

Ведущими клиническими проявлениями СМ являются общемозговые и менингеальные симптомы, выраженность которых отражает степень воспалительных и гемоликвородинамических нарушений [10, 15, 18]. Основным диагностическим критерием СМ являются изменения в цереброспинальной жидкости.

Важным фактором, определяющим исход нейроинфекций, является преморбидный фон.

Известно, что у детей с резидуальными поражениями ЦНС менингиты протекают более тяжело [7, 11, 12].

Выделяют ближайшие (от 6 месяцев до года) и отдаленные (спустя год и более) исходы нейроинфекций. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), к «последствиям» воспалительных поражений ЦНС относятся состояния, существующие в течение года или более от начала вызвавшего их процесса. Они могут быть резидуальными или прогрессирующими [16].

Особую актуальность приобретает проблема исходов нейроинфекций у подростков – наиболее перспективной части современного общества, находящейся в расцвете репродуктивной функции и трудоспособности.

В последнее десятилетие в Хабаровском крае отмечается рост заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ). Так, показатели заболеваемости ЭВИ в России составили в 2011 г. 3,12 на 100 тыс. населения, в 2012 году – 3,39, в то время как в Дальневосточном федеральном округе аналогичные показатели достигали 22,4 и 12,11, а в Хабаровском крае – 79,33 и 38,06 соответственно. В 2013 г. отмечен подъем заболеваемости до 104,4 на 100 тыс. населения. Наиболее восприимчивыми к инфекции оказались дети в возрасте до 10 лет. Ведущую роль в поддержании эпидемического процесса играют особенности водопользования – использование р. Амур для сброса сточных вод, рекреационных целей, питьевого водоснабжения [9]. Одной из ведущих форм заболевания у детей является менингит, в связи с чем целью настоящего исследования явилось изучение особенностей адаптационного процесса у подростков – реконвалесцентов по энтеровирусным менингитам.

Материалы и методы

Обследованы 43 подростка в возрасте 13–17 лет, перенесших энтеровирусный менингит в 2011 г. Из них 26 мальчиков и 17 девочек. Проанализированы данные медицинских карт стационарного и амбулаторного больного.

Произведено рутинное исследование неврологического статуса; оценка вегетативного статуса с помощью таблиц А. М. Вейна (1981) – за норму принимали суммарный балл ≤ 15 при заполнении таблицы пациентом и суммарный балл ≤ 25 – при заполнении таблицы врачом; оценка памяти с использованием теста запоминания 10-ти слов (А. Р. Лурия, 1978). Расстройства адаптации и их проявления выявляли методом анкетирования детей и родителей. Анкетирование предусматривало получение информации о выполнении рекомендаций врача после выписки из стационара; последующем наблюдении у невролога (педиатра) – частоте посещений и лечении; наличии слабости, повышенной утомляемости, перепадов настроения, раздражительности, нарушений сна, головных болей, отставания в учебе, учащения соматических заболеваний и длительности сохранения указанных симптомов.

Результаты и обсуждение

Возраст подростков на момент обследования составил 14–17 лет ($M = 15,16 \pm 1,15$ лет). Все пациенты получали лечение в клинике детских инфекционных болезней г. Хабаровска в период с июля по октябрь 2011 г. Диагноз ЭВИ был верифицирован методом полимеразной цепной реакции. Преобладал водный путь заражения – при использовании с бытовой целью сырой воды и/или купании в открытых водоемах (86,1% случаев). Энтеровирусный менингит у подростков характеризовался преимущественно среднетяжелым течением (74,5%). Отягощенный акушерский и соматический анамнез имели 55,8% детей.

При выписке из стационара у всех реконвалесцентов обнаруживался церебрастенический синдром, который проявлялся вегетативной дисфункцией (100%), цефалгиями (65,1%), диссомнией с дневной сонливостью (60,5%), поведенческими и эмоционально-волевыми расстройствами (58,1%).

В ходе проведенного анализа было выявлено, что под постоянным наблюдением педиатра или невролога находилось 55,8% детей.

Частота встречаемости функциональных нарушений центральной нервной системы у реконвалесцентов по энтеровирусным менингитам в разные периоды наблюдения
Frequency of functional disorders of the central nervous system in convalescents of enteroviral meningitis in different period of observation

Расстройства	Периоды наблюдения	
	Ранняя реконвалесценция (1-й месяц), n = 43	Поздняя реконвалесценция (2,5–3 года), n = 43
Вегетативная дисфункция	100	90,7
Цефалгия	65,1	65,1
Диссомния	60,5	4,7
Поведенческие нарушения	58,1	20,9

Все они имели сопутствующую неврологическую патологию (последствия перинатально-го поражения нервной системы). Однократно в течение первого года после перенесенного заболевания обращались к врачам 16,3% реконвалесцентов; 27,9% ограничились только рекомендациями, полученными при выписке из стационара.

В обследованной группе подростков практически здоровыми оказались 6 человек (14%). Синдром дисплазии соединительной ткани был диагностирован в 39,4% случаев; резидуальная органическая микросимптоматика как следствие перинатального поражения нервной системы – в 23,3%; 23,3% подростков относились к группе часто (8 и более респираторных заболеваний в год) и длительно болеющих детей.

В результате анкетирования детей и их родителей выявлено определенное несоответствие: в то время как большинство детей после перенесенного СМ субъективно чувствовали себя «хорошо», родители отмечали у них появление симптомов, не имевших места до настоящего заболевания, – повышенной утомляемости, перепадов настроения, раздражительности, нарушений сна, головных болей, незначительного отставания в учебе.

Результаты анкетирования и анализа амбулаторных карт показали, что у детей с отяго-

щенным неврологическим анамнезом церебротеннические нарушения носили перманентный характер и сохранялись на протяжении 2,5–3 лет. Ведущей жалобой была цефалгия – диффузные или локальные (в лобно-височных областях) боли давящего, пульсирующего характера. Она возникала после физической и умственной нагрузки, усиливаясь во время школьных занятий и уменьшалась в период каникул. В группе практически здоровых детей подобных жалоб не отмечалось.

Спектр неврологических расстройств в период ранней и поздней реконвалесценции по энтеровирусным менингитам представлен в таблице.

Ряд пациентов из группы риска (20,8%) жаловались на появление ранее не свойственных им симптомов – метеозависимости, укачивания при поездке в транспорте и плохой переносимости душных помещений.

Исследование неврологического статуса выявило в 90,7% случаев признаки вегетативной дисфункции в виде изменения дермографизма, акроцианоза, акрогипергидроза. Результаты обследования с использованием таблиц А.М. Вейна показали, что суммарный балл при анкетировании пациентов колебался от «16» до «35» – т. е. превышал референтные значения («15» баллов) и свидетельствовал о наличии вегетативной дисфункции. Суммарный

балл при тестировании врачом составил «26»–«45» и также превышал показатели нормы.

Основными жалобами были следующие: изменение цвета лица при волнении, онемение, похолодание или побледнение конечностей (67,4%); приступообразные головные боли (65,1%), метеозависимость (60,5%). Реже пациентов беспокоили приступы затруднения дыхания, сердцебиения (11,6%); в одном случае (2,3%) зарегистрирована повышенная нервно-мышечная возбудимость — мышечные спазмы типа «крампи».

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других ранее проводимых исследований.

Так, известно, что в течение 3–5 лет после перенесенного менингита и энцефалита у детей наблюдается астено-вегетативный синдром, в 54 % случаев сохраняется очаговая неврологическая симптоматика, а у подростков и лиц молодого возраста — церебрастенические и неврозоподобные расстройства [2, 4, 8]. В пубертатном периоде развивается синдром вегетативной дисфункции и наблюдаются полиморфные обменно-эндокринные нарушения [1, 2].

Трехлетние проспективные катамнестические наблюдения, проведенные ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», показали, что только 35 % реконвалесценции по СМ оставались здоровыми, у остальных (65 %) выявлялись различные функциональные и органические поражения ЦНС. Наиболее благоприятными оказались исходы СМ, вызванного вирусом лимфоцитарного хориоменингита, иерсинией и боррелиями, — в 100 % случаев отдаленных последствий в периоде реконвалесценции не отмечено. У пациентов с СМ герпетической и паротитной этиологии в 100 % случаев наблюдались функциональные и органические изменения ЦНС, а с СМ, вызванным вирусом КЭ и энтеровирусами, в 70 % случаев в периоде реконвалесценции диагностировались астеноневротический, диэнцефальный и гипертензионный синдромы.

В нашем исследовании большинство родителей (72,1 %) обратили внимание на то, что после болезни их дети стали неусидчивыми, хуже

усваивали и запоминали новую информацию. При этом сами подростки подобных жалоб не высказывали. В связи с чем мы исследовали у реконвалесценции особенности памяти методом запоминания 10 слов (А. Р. Лурия, 1978).

Вне зависимости от возраста подростков количество воспроизведенных ими слов составило от 6 до 8 ($M = 7,6 \pm 0,93$) при норме 8–10 слов. Преобладающими кривыми запоминания оказались «плато» (39,5 % случаев) и «зигзагообразная» (32,6 %). Первая свидетельствовала об эмоциональной вялости ребенка и отсутствии у него заинтересованности; вторая — о неустойчивости, колебании и быстрой истощаемости внимания. Три подростка (6,7 %) воспроизвели лишние слова и малое количество слов (до 6), что указывало на расторможенность и плохую память. Нормальная кривая запоминания (увеличение количества слов в каждом последующем воспроизведении и их удержание) выявлена в 9 случаях (20,9 %).

Исследование долговременной памяти (воспроизведение слов спустя 1 час) выявило следующее. Пациенты с нормальной кривой запоминания воспроизводили от 7 до 8 слов ($M = 7,44 \pm 0,89$), в остальных случаях количество воспроизведенных слов колебалось от 4 до 7 слов ($M = 6,22 \pm 0,97$).

По данным Б. А. Осетрова (1999), М. В. Никоненко (2001), А. А. Скоромца (2001) и др., на течение и исход нейроинфекций влияет степень микробной инвазии, а также иммунологические особенности и состояние мозгового кровообращения макроорганизма. Полагают, что церебральные ангиодистонические нарушения, развивающиеся в организме больного, вызваны непосредственным воздействием микроорганизмов на вегетативные структуры и активацией синтеза регуляторных пептидов — цитокинов (в том числе фактора некроза опухоли — α) астроцитами, микроглией и иммунокомпетентными клетками крови [14, 19].

Не исключено, что в основе церебральных изменений, выявляемых в период поздней реконвалесценции (вегетативная дисфункция, цефалгии, астенический синдром, легкие когнитивные и эмоционально-волевые нарушения), лежит продолжающаяся ишемия голов-

ного мозга и функциональные нарушения ассоциативных связей коры головного мозга, на восстановление которых необходимо не менее 3 лет. В отсутствие должного диспансерного мониторинга и курсов восстановительного лечения указанные патогенетические изменения усугубляются и вызывают длительную персистенцию неврологических симптомов.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у подростков, перенесших энтеровирусный менингит, в периоде ранней реконвалесценции преобладал церебрастеническим синдромом в виде вегетативной дисфункции, цефалгии, диссомнии, поведенческих расстройств.

В периоде поздней реконвалесценции только 14% обследованных лиц оказались практически здоровыми. У 86% подростков на протяжении трех лет периода реконвалесценции отмечалось нарушение адаптационных реакций в виде стойкой дисфункции вегетативной нервной системы, перманентного церебрастенического синдрома, цефалгий, снижения памяти. Все пациенты этой группы имели отягощенный преморбидный фон. Наиболее выраженные изменения отмечались у подростков с перинатальными поражениями нервной системы.

Длительная персистенция симптомов требует дальнейшего изучения патогенеза серозных менингитов, особенностей нейрофункциональных и нейрохимических изменений нервной системы пациентов из группы риска и разработки максимально эффективных схем диспансеризации подростков при оптимальных экономических затратах на их реализацию.

Скрипченко Наталья Викторовна
заместитель директора по научной работе
НИИДИ, д.м.н., профессор
e-mail: rmtc@mail.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бельтикова А.А., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Рычкова О.А. Клинико-иммунологический мониторинг последствий генерализованных форм менингококковой инфекции у детей // Журнал инфекологии. – 2010. – Т. 2. № 3. – С. 53.
2. Григорьева Н.К. Нарушения метеочувствительности, их профилактика и коррекция при различных болезнях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
3. Джрафова К.А., Рашидова Ш.М., Раджабов Ф.М. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей и исходов бактериальных менингитов у детей разных возрастных групп // Современная педиатрия. – 2014. – № 4 (60). – С. 31.
4. Ешмолов С.Н. Клинико-лабораторные особенности и оптимизация терапии энтеровирусных менингитов у детей на современном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013.
5. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеровирусные инфекции: Рук-во для врачей. – СПб.: НИИДИ, 2012.
6. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. и др. Бактериальные менингиты: Современная эпидемиология // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2. № 1–2. – С. 544–550.
7. Миронова Н.М. и др. Значимость перинатальных факторов риска в формировании церебральных поражений и инвалидности детей в постнатальном периоде // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – Т. 1. № 1. – С. 85–86.
8. Михайлова Е.В., Ильчева Т.Г. Психосоматические расстройства у детей при нейроинфекциях // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10. № 3. – С. 23–27.
9. Молочный В.П., Протасеня И.И. Энтеровирусная инфекция у детей в Хабаровске // Детские инфекции. – 2010. – № 1. – С. 8–12.
10. Мурина Е.А., Аксенов О.А., Скрипченко Н.В., Пульман Н.Ф. Мониторинг энтеровирусов в Северо-Западном регионе России // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5. № 1. – С. 11–16.
11. Некрасова К. С. Состояние когнитивной сферы у детей, перенесших гнойные и серозные менингиты // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 5. – С. 89–91.
12. Пивнева О.В., Захарычева Т.А., Костицин К.Н. Преморбидное состояние у детей дошкольного возраста – реконвалесцентов по энтеровирусному менингиту // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 24–25.
13. Протасеня И.И., Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. Клиническая характеристика случаев энтеровирусной инфекции в Хабаровске в 2012 г. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 27. – С. 15–17.
14. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2004.

15. Фомин В.В., Сабитов А.У. и др. Клинико-иммунологические особенности энтеровирусного менингита у детей // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 2. – С. 144–147.
16. Шток Н.В., Левин О.С. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы // МИА. – 2010. – С. 520.
17. Rhoades R.E., Tabor-Godwin J.M., Tsueng G., Feuer R. Enterovirus Infections of the Central Nervous System // Virology. – 2011. – Vol. 15; N 411 (2). – P. 288–305.
18. Sato M., Hosoya M., Honzumi K., Watanabe M., Ninomiya N., Shigeta S., Suzuki H. Citokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis // Pediatrics. – 2003. – Nov. N 112 (5). – P. 1103–1107 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
19. Скрипченко Н.В., Малиновская В.В., Железникова Г.Ф., Матюнина Н.В. Цитокины и интраметкальный гомеостаз: причинно-следственные взаимоотношения // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2013. – № 1 (35). – С. 40–49.
7. Lobzin Ju.V., Skripchenko N.V. et al. Bacterial'nye meningity: sovremennoye epidemiologija. Infekcija i immunitet. 2012. T. 2. № 1–2. S. 544–550.
8. Mironova N.M. et al. Znachimost' perinatal'nyh faktorov riska v formirovaniu cerebral'nyh porajenij i invalidnosti detej v postnatal'nom periode. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2006. T. 1. № 1. S. 85–86.
9. Mihajlova E.V., Il'cheva T.G. Psichosomaticeskie rasstrojstva u detej pri nejroinfekcijah. Detskie infekcii. 2011. T. 10. № 3. S. 23–27.
10. Molochnj V.P., Protasenya I.I. Enterovirusnaja infekcija u detej v Khabarovske. Detskie infekcii. 2010. № 1. S. 8–12.
11. Murina E.A., Aksenov O.A., Skripchenko N.V., Pulman N.F. Monitoring enterovirusov v Severo-Zapadnom regione Rossii. Detskie infekcii. 2006. T. 5. № 1. S. 11–16.
12. Necrasova K.S. Sostojanie kognitivnoj sfery u detej, perenesenih gnojnye i seroznye meningity. Sibirskoe medicinskoje obozrenie. 2014. № 5. S. 89–91.
13. Pivneva O.V., Kosticin K.N. Premorbidnoe sostojanie u detej doshkol'nogo vozrasta — reconvalescentov po enterovirusnomu meningitu // Dal'nevostochnij medicinskij журнал. 2010. № 4. S. 24–25.
14. Protasenya I.I., Butakova L.V., Sapega E.Ju., Trocenko O.E. Klinicheskaja characteristica sluchaev enterovirusnoj infekcii v Khabarovske v 2012 g. Dal'nevostochnij medicinskij журнал. 2010. № 27. S. 15–17.
15. Rhoades R.E., Tabor-Godwin J.M., Tsueng G., Feuer R. Enterovirus Infections of the Central Nervous System. Virology. 2011. Vol. 15; N 411 (2). P. 288–305.
16. Sato M., Hosoya M., Honzumi K., Watanabe M., Ninomiya N., Shigeta S., Suzuki H. Citokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. Pediatrics. 2003. Nov. N 112 (5). P. 1103–1107 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
17. Shtok N.V., Levin O.S. Spravochnik po formulirovaniyu klinicheskogo diagnosta boleznej nervnoj sistemy. MIA. 2010.
18. Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Virusnye encefality i meningity u detej: rukovodstvo dlya vrachej. Moskwa: Medicina, 2004.
19. Skripchenko N.V., Malinovskaya V.V., Jeleznikova G.F., Matunina N.V. Citokini i intratekalnyj gomeostaz: prichinno-sledstvennye vzaimootnosheniya. Nejrochirurgiya i nevrologija detskogo vozrasta. 2013. № (35). S.40–49.

REFERENCES

1. Beltikova A.A., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Ryckova O.A. Kliniko-immunologicheskij monitoring posledstvij generalizovannyh form meningokokkovyh infekcij u detej. Zhurnal infektologii. 2010. T. 2. № 3. S. 53.
2. Djafarova K.A., Rashidova Sh. M., Radjabov F.M. Sravnitel'naya characteristika kliniko-laboratornyh pokazatelej i ishodov bacterial'nyh meningitov u detej razlichnyh vozrastnyh grupp. Sovremennoye pediatriya. 2014. № 4 (60). S. 31.
3. Eshmolov S.N. Kliniko-laboratornye osobennosti i optimizacija terapii enterovirusnyh meningitov u detej na sovremennom etape: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskwa, 2013.
4. Fomin V.V., Sabitov A.U. et al. Kliniko-immunologicheskie osobennosti enterovirusnogo meningita u detej. Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki. 2008. № 2. S. 144–147.
5. Grigor'eva N.K. Narushenija meteochuvstvitelnosti. Ih profilaktika i korrekcija pri razlichnyh boleznyah u detej: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskwa, 2005.
6. Lobzin Ju. V., Skripchenko N. V., Murina E.A. Enterovirusnye infekcii: rukovodstvo dlya vrachej. Sankt-Peterburg: NIIDI, 2012.

© Коллектив авторов, 2015

ВРОЖДЕННЫЙ ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ (СИНДРОМ ПРОКЛЯТИЯ УНДИНЫ)

В. И. Гузева¹, А. Е. Лахори¹, О. И. Глебовская², И. И. Егиазарова^{1,2}

¹ СПб ГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ДГБ Св. Ольги, Санкт-Петербург, Россия

Врожденный центральный гиповентиляционный синдром («синдром проклятия Ундины») – редкое генетическое заболевание, связанное с мутацией гена *PHOX2B* в локусе 4p12. В мире описано приблизительно 1000 случаев *CCHS*. Классический *CCHS* характеризуется гиповентиляцией с нормальной частотой дыхания и поверхностным дыханием во время сна либо и во время бодрствования и сна, дисрегуляцией автономной нервной системы и наличием у некоторых пациентов нейрокристопатий (болезнь Гиршпунга) и опухолей, происходящих из нервного гребня. Представлено клиническое наблюдение *CCHS* у недоношенного ребенка с отягощенным перинатальным анамнезом.

Ключевые слова: врожденный центральный гиповентиляционный синдром, мутация гена *PHOX2B*, альвеолярная гиповентиляция, болезнь Гиршпунга, *Haddad*-синдром, синдром «проклятия Ундины».

CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME (CURSE OF ONDINE SYNDROME)

В. И. Гузева¹, А. Е. Лахори^{1,2}, О. И. Глебовская², И. И. Егиазарова^{1,2}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Children State Hospital of St. Olga, Saint Petersburg, Russia

*Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS, «Ondine's curse») is a rare genetic disorder due to *PHOX2B* gene mutation. Nearly 1,000 children worldwide have *CCHS*. Classic *CCHS* presents as apparent hypoventilation with monotonous respiratory rates and shallow breathing either during sleep only or while awake as well as asleep, autonomic nervous system dysregulation (ANS); and in some individuals, altered development of neural crest-derived structures (i. e. Hirschsprung disease) and/or tumors of neural crest origin. The article presents a clinical case of *CCHS* in preterm child with aggravated perinatal anamnesis.*

Key words: *congenital central hyperventilation syndrome, PHOX2B gene, alveolar hypoventilation, Hirschsprung disease, Haddad syndrome, Ondine's curse.*

Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (Congenital Central Hypoventilation Syndrome – *CCHS*, известен как «синдром проклятия Ундины»), OMIM 209880, – редкое генетическое заболевание, характеризующееся отсутствием автономного контроля над процессом дыхания, снижением чувствительности к гипоксии и гиперкапнии [24, 25, 33, 35, 37, 38, 45, 46, 63].

В 1970 г. Роберт Меллинз впервые описал новорожденного с «синдромом проклятия Ундины» [33, 37]. Согласно старинной германской легенде, нимфа Ундиня полюбила смертного рыцаря Лоуренса и, родив ребенка, сама стала смертной. Лоуренс изменил со-

старившейся нимфе. Обманутая мужем, она проклятьем лишила его автоматизированных функций, в том числе и дыхания. Он должен был постоянно помнить о необходимости дышать, а поскольку во сне это невозможно, он, заснув, умер.

В мире описано приблизительно 1 тыс. случаев *CCHS* [4, 7, 9, 10, 13, 15, 19, 21–23, 26–29, 32–34, 36, 39, 40, 48, 52, 53, 55, 58, 60, 61, 64, 65]. В отечественной литературе представлены единичные сообщения о данном синдроме [1, 2].

CCHS возникает вследствие мутации гена *PHOX2B* в локусе 4p12, необходимого для нормального развития автономной нервной системы [6, 30, 32, 42, 60]. Мутации гена *PHOX2B*

выявлены у 93–100 % пациентов с CCHS [4, 32, 62].

Описано два вида мутаций в данном гене: экспансия триплетных повторов GCN (более 25 нуклеотидных повторов, где N – любой из четырех нуклеотидов), кодирующих полигаланин (polyalanine repeat mutations, PARMS) и экспансия триплетов, не связанных с полигаланином (nonpolyalanine repeat mutations, NPARMS). Число повторов триплетов и степень их экспансии напрямую коррелирует со степенью тяжести заболевания. Вид мутации NPARMS сопряжен с более тяжелой клинической картиной, включая болезнь Гиршпрунга и повышенный риск возникновения опухолей [17, 32, 66, 69].

Тип наследования – аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью [12, 32, 66, 69]. Мутации в большинстве случаев возникают *de novo*, однако описано несколько семейных случаев данного заболевания [22, 23, 28, 29, 60, 64, 65]. Редко причиной заболевания могут быть мутации в генах RET [5, 18, 50–52, 69], GDNF [5], EDN3 [10], BDNF [68], ASCL [14, 52], PHOX2A [52], GFRA1 [52], BMP2 [64], ECE1 [9, 64].

Клинические проявления имеются уже в неонатальном периоде, значительно реже (при легких формах CCHS) заболевание манифестирует после периода новорожденности (Late-onset CCHS или LO-CCHS) [17, 31–33, 41, 47, 59, 66, 69].

В табл. 1 представлены клинические особенности, описанные при CCHS [20, 32, 43, 49, 52, 57, 66, 69].

Американское торакальное общество (American Thoracic Society) установило критерии диагностики врожденного центрального гиповентиляционного синдрома [66]:

- адекватная вентиляция во время бодрствования и гиповентиляция с нормальной частотой дыхания и поверхностное дыхание (сниженный дыхательный объем) во время сна, либо гиповентиляция и во время бодрствования и во время сна;
- отсутствие или ослабление реакции на гиперкапнию и/или гипоксемию во время бодрствования и сна;

- отсутствие нервно-мышечных, легочных, кардиологических заболеваний, а также поражения ствола головного мозга;
- наличие мутации в гене PHOX2B;
- наличие симптомов дисрегуляции автономной нервной системы (снижение реакции зрачка на свет, нарушение моторики пищевода, тяжелые запоры даже при отсутствии болезни Гиршпрунга, профузное потоотделение, понижение базальной температуры тела, снижение восприятия тревоги и др.).

Для обеспечения адекватной вентиляции ребенку необходимо проведение трахеостомии и СИПАП (CPAP)-терапии. Для увеличения мобильности и качества жизни детям производится имплантация стимулятора диафрагмального нерва в возрасте старше 18 месяцев [3].

Клиническое наблюдение

Девочка О. (возраст 1 месяц 3 недели, дата рождения 29.12.2014 г.), от I беременности, протекавшей на фоне приема матерью амфетаминов (со слов матери, последний прием амфетаминов за 3–4 дня до родов), хронического гепатита С, ВИЧ. Роды I, на сроке 35 недель, путем экстренного кесарева сечения в связи с гипоксией плода. Околоплодные воды густо окрашены меконием. Безводный период 3 ч 35 мин. Вес 2050 г, длина тела 43 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Крик слабый, переведена на пост интенсивной терапии. В первые сутки отмечались эпизоды апноэ с самостоятельным выходом. На вторые сутки серия приступов глубокого апноэ с десатурацией до 70 %. Интубация, перевод на ИВЛ с умеренными параметрами. Получала энтеральное питание, отмечались обильные срыгивания.

На 2-е сутки жизни переведена в ДГБ Св. Ольги [70] с диагнозом: абстинентный синдром, обусловленный приемом амфетаминов. Недоношенность 35 недель. Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Постгипоксическое состояние. Перинатальный контакт R-75.

Таблица 1

Клинические признаки CCHS Clinical Features of CCHS	
Система дыхания	Альвеолярная гиповентиляция во время сна; возможна гиповентиляция во время бодрствования (в более тяжелых случаях)
	Отсутствие реакции на гиперкапнию и гипоксемию. Прогрессирующая гиперкапния и гипоксемия выражена во время фазы NREM сна и в меньшей степени во время фазы быстрого сна [44]
	Возможность длительно задерживать дыхание и отсутствие потребности к устраниению наступившей кислородной задолженности
	Снижение вариабельности дыхательного ритма
Сердечно-сосудистая система	Снижение вариабельности сердечного ритма
	Показатели артериального давления ниже во время бодрствования и выше во время сна (по сравнению с группой контроля) [57]
	Холодные конечности
	Возможно отсутствие симптомов, несмотря на выраженную ортостатическую гипотензию со снижением церебрального кровотока
Нервная система	Задержка психомоторного развития
	Эпилептические приступы (в первую очередь в периоде новорожденности)
Система пищеварения	Болезнь Гиршпрунга ¹ (отсутствие нейроганглиозных клеток в терминальном отделе кишечника) у 16–20 % больных
	Тяжелые запоры даже при отсутствии болезни Гиршпрунга
	Нарушение моторики пищевода
Офтальмологические нарушения	Нарушение реакции зрачка на свет Нарушение аккомодации Косоглазие
Другие особенности вегетативной нервной системы	Нарушение перспирации Отсутствие лихорадки при инфекционных заболеваниях Пониженная базальная температура тела
Опухоли нервного гребня	Нейробластома, ганглионейробластома, ганглионеврома (у 5–6 % детей)
Психологические особенности	Сниженная тревожность [43]
Лицевой дисморфизм	Уплощенное короткое лицо, изгиб наружной части каймы верхней губы, лицо в форме «коробки» (лицо по длине короче его ширины), выступающий кончик носа, уменьшена верхняя часть лица [56] (E.S. Todd и соавт. описали лицевой дисморфизм у детей с CCHS старше 2-х лет)

¹ Относится к нейрокристопатиям. Сочетание CCHS с болезнью Гиршпрунга носит название Haddad-syndrome по имени автора, описавшего его в 1978 г. [22]



Рис. 1. ЭЭГ пациентки О., 1 мес. Калибровка 30 мкВ. Регулярная активность в тета-диапазоне амплитудой 60 мкВ. Зональные различия правильные. Эпилептиформная активность не регистрируется

Fig. 1. EEG of patient O., 1 month of age. Calibration 30 mV. Regular activity in the theta frequency range of an amplitude 60 mV. Zonal differences are correct. Epileptiform activity is not registered

Состояние ребенка при поступлении расценено как тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью III степени вследствие абстинентного синдрома, перенесенной внутриутробной гипоксии. На осмотр реагировала вялой двигательной активностью. Мышечный тонус диффузно снижен. Судорог не отмечалось. Кожные покровы розовые, отмечается их сухость. Тургор тканей снижен. В легких хрипов нет.

Налажена антибактериальная, антиретровирусная, инфузионная, ноотропная терапия.

В динамике отмечалось увеличение двигательной активности. Неврологический статус: зрачки D=S, фотопререкция резко снижена. Взгляд фиксирует кратковременно. Движения

глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное, уплощенное. Диффузная мышечная гипотония. Рефлексы новорожденных выражены удовлетворительно.

На рентгенограмме грудной клетки: легкие без патологических изменений.

При неоднократных попытках экстубации отмечались приступы апноэ и нарастание рСО₂, ребенок вновь переводился на ИВЛ.

По данным нейросонографии, эхоморфология интракраниальных структур не нарушена. Абдоминальное УЗИ патологических изменений не выявило.

ЭхоКГ: открытое овальное окно 1,4 мм. Боталлов проток закрыт. Систолическая функция миокарда в норме.

ЭЭГ: регулярная активность в тета-диапазоне амплитудой 60 мкВ. Зональные различия правильные. Эпилептиформная активность не регистрируется (рис. 1).

При осмотре офтальмологом и хирургом патологии не выявлено.

МРТ головного мозга: одиночный очаг измененного МР-сигнала на границе продолговатого и спинного мозга (рис. 2).

Для исключения нервно-мышечного заболевания проведена электронейромиография: ЭНМГ-признаков поражения моторных волокон периферических нервов конечностей, мотонейронов спинного мозга на уровне шейного и поясничного утолщений, первичного поражения мышц не выявлено; вызванная сократительная способность диафрагмы достаточная с двух сторон; данных в пользу спинальной мышечной атрофии и миопатии не выявлено.

С целью выявления наследственных болезней обмена (аминоацидопатии, органические ацидемии, дефекты β -окисления жирных кислот) проведена tandemная масс-спектрометрия: патологии не выявлено.

Дыхательные расстройства не укладывались в клиническую картину перинатального поражения ЦНС смешанного (токсического, гипоксического) генеза. Исключены структурные нарушения ствола головного мозга, патология легких, нервно-мышечные заболевания, аминоацидопатии, органические ацидемии, дефекты β -окисления жирных кислот. У ребенка заподозрен врожденный центральный гиповентиляционный синдром, в связи с чем проведено исследование ДНК пациента на наличие мутации гена PHOX2B, ответственного за развитие данного синдрома, в медико-генетическом центре МГНЦ РАМН. В результате анализа ДНК в одной из хромосом выявлено увеличенное число копий GCN-повтора (20/27), локализованного в гене PHOX2B. Диагноз «центральный врожденный гиповентиляционный синдром» подтвержден молекулярно-генетическими методами.

Таким образом, гиповентиляционный синдром, часто встречающийся в периоде новорожденности, особенно у недоношенных де-

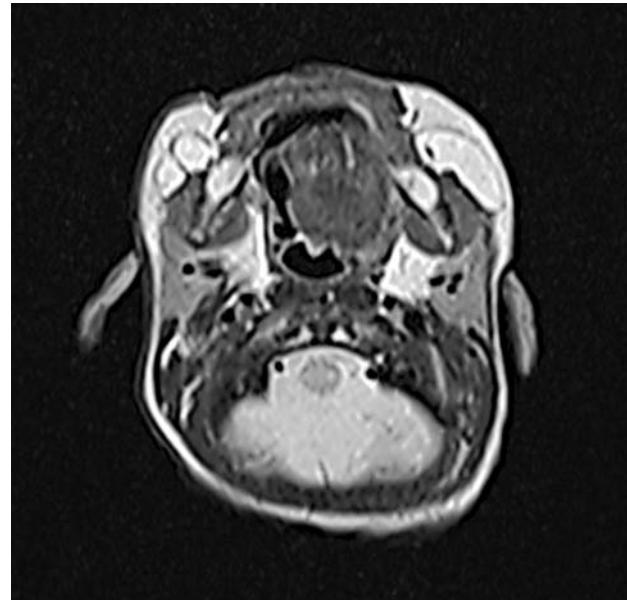


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки О., 1 мес., аксиальная проекция. Одиночный очаг измененного МР-сигнала на границе продолговатого и спинного мозга

Fig. 2. Brain MRI of patient O., 1 month of age, axial view. Single modified MR signal lesion at the border of the spinal cord and medulla

тей, может присутствовать в структуре такого генетического заболевания, как «врожденный центральный гиповентиляционный синдром».

Глебовская Ольга Иосифовна,
заведующая психоневрологическим
отделением № 2 ДГБ им. Св. Ольги
e-mail: glebovskaya.olga@yandex.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кривцова Л.А., Сафонова Т.И., Дорофеева Л.К. и др. Клинический случай врожденного центрального гиповентиляционного синдрома // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – № 2 (2). – С. 40–43.
2. Острийков И.Ф., Соколов Ю.Ю., Мизерницкий Ю.Л., Козлова С.И., Шеин В.Н., Заплатников А.Л., Никитин В.В. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (клинический случай синдрома Ундины) // Земский врач. – 2012. – № 2. – С. 39–41.
3. Ali A., Flageole H. Diaphragmatic Pacing for the Treatment of Congenital Central Alveolar Hypoventilation Syndrome // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 10 (3). – P. 108–110.

4. Amiel J., Laudier B., Attie-Bitach T. et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome // *Nat. Genet.* — 2003. — Vol. 33. — P. 459–461.
5. Amiel J., Salomon R., Attie T., Pelet A., Trang H., Mokhtari M., Gaultier C., Munnich A., Lyonnet S. Mutations of the RET-GDNF signaling pathway in Ondine's curse // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 62. — P. 715–717. [PMC free article].
6. Antic N.A., Malow B.A., Lange N. et al. PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2006. — Vol. 174. — N 8. — P. 923–927.
7. Bajaj R., Smith J., Trochet D. et al. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in an extremely preterm infant // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P. 737–738.
8. Barratt S., Kendrick A.H., Buchanan F., Whittle A.T. Central hypoventilation with PHOX2B expansion mutation presenting in adulthood // *Thorax.* — 2007. — Vol. 62. — P. 919–920.
9. Berry-Kravis E.M., Zhou L., Rand C.M., Weese-Mayer D.E. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174. — P. 1139–1144.
10. Bolk S., Angrist M., Xie J., Yanagisawa M., Silvestri J.M., Weese-Mayer D.E., Chakravarti A. Endothelin-3 frameshift mutation in congenital central hypoventilation syndrome // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 13. — P. 395–396.
11. Bower R.J., Adkins J.C. Ondine's curse and neuromotoropathy // *Clin. Pediatr.* — 1980. — Vol. 19. — P. 665–668.
12. Chen M.L., Keens T.G. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder // *Paediatric Respiratory Reviews.* — 2004. — Vol. 5. — N 3. — P. 182–189.
13. Croaker G.D. H., Shi E., Simpson E. et al. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease // *Arch. Dis. Child.* — 1998. — Vol. 78. — P. 316–322.
14. de Pontual L., Nepote V., Attie-Bitach T., Al Halabiah H., Trang H., Elghouzzi V., Levacher B., Benihoud K., Auge J., Faure C., Laudier B., Vekemans M., Munnich A., Perricaudet M., Guillemot F., Gaultier C., Lyonnet S., Simonneau M., Amiel J. Noradrenergic neuronal development is impaired by mutation of the pro-neuronal HASH-1 gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse) // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12. — P. 3173–3180.
15. Devriendt K., Fryns J.P., Naulaers G. et al. Neuroblastomas in a mother and congenital central hypoventilation in her daughter: variable expression of the same genetic disorder? // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 90. — P. 430–431.
16. di Lascio S., Bachetti T., Saba E., Ceccherini I., Benfante R., Fornasari D. Transcriptional dysregulation and impairment of PHX2OB auto-regulatory mechanism induced by polyalanine expansion mutations associated with congenital central hypoventilation syndrome // *Neurobiology of Disease.* — 2013. — Vol. 50. — P. 187–200.
17. Doherty L.S., Kiely J.L., Deegan P.C., Nolan G., McCabe S., Green A.J., Ennis S., McNicholas W.T. Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 312–316.
18. Fitze G., Paditz E., Schlaeske M., Kuhlisch E., Roesner D., Schackert H.K. Association of germline mutations and polymorphisms of the RET proto-oncogene with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome in 33 patients // *J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 40. — E10.
19. Fleming P.J., Cade D., Bryan M.H. et al. Congenital central hypoventilation and sleep state // *Pediatrics.* — 1980. — Vol. 66. — P. 425–428.
20. Gordon S.C., Rand C.M., Weese-Mayer D.E. Congenital central hypoventilation syndrome // *National Organization for Rare Disorders [Available online.]* 2013. Accessed 21.01.14.
21. Guilleminault C., McQuitty J., Adriagno R.L. et al. Congenital central alveolar hypoventilation in six infants // *Pediatrics.* — 1982. — Vol. 70. — P. 684–694.
22. Haddad G.G., Mazza N.M., Defendini R. et al. Congenital failure of autonomic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate // *Medicine.* — 1978. — Vol. 57. — P. 517–526.
23. Hamilton J., Bodurtha J.N. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in half sibs // *J. Med. Genet.* — 1980. — Vol. 26. — P. 262–274.
24. Hayasaka K., Sasaki A. Congenital central hypoventilation syndrome: paradigm shifts and future prospects // *Nihon Rinsho.* — 2014. — Vol. 72 (2). — P. 363–370.
25. Healy F., Marcus C.L. Congenital Central Hypoventilation Syndrome // *Children Paediatric Respiratory Reviews.* — 2011. — Vol. 12. Iss. 4. — P. 253–263.
26. Holzinger A., Mittal R.A., Kachel W. et al. A novel 17 bp deletion in the PHOX2B gene causes congenital central hypoventilation syndrome with total aganglionosis of the small and large intestine // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2005. — Vol. 139. — P. 50–51.

27. Horiuchi H., Sasaki A., Osawa M. et al. Sensitive detection of polyalanine expansion in *PHOX2B* by polymerase chain reaction using bisulfite converted DNA // *J. Mol. Diagn.* — 2005. — Vol. 7. — P. 638–640.

28. Kerbl R., Litscher H., Grubbauer H.M. et al. Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse syndrome) in two siblings: delayed diagnosis and successful noninvasive treatment // *Eur. J. Pediatr.* — 1996. — Vol. 155. — P. 977–980.

29. Khalifa M.M., Flavin M.A., Wherrett B.A. Congenital central hypoventilation syndrome in monozygous twins // *J. Pediatr.* — 1988. — Vol. 113. — P. 853–855.

30. Korenberg J.R., Newth C.J. L., Allerding T., Packman S. Congenital central hypoventilation syndrome: an autosomal recessive form with variable expressivity // *Pediatric Research.* — 1985. — Vol. 19. Iss. 4. P. 2. — P. 250A.

31. Lee P., Su Y.N., Yu C.J., Yang P.C., Wu H.D. *PHOX2B* mutation confirmed congenital central hypoventilation syndrome in a Chinese family: presentation from newborn to adulthood // *Chest.* — 2009. — Vol. 135. — P. 537–544.

32. Ljubić K., Fister I. Jr., Fister I. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: A Comprehensive Review and Future Challenges // *Journal of Respiratory Medicine.* — 2014. — Article ID 856149.

33. Marcus C.L., Carroll J.L., Donnelly D.F., Loughlin G.M. *Sleep and Breathing in Children: Developmental Changes in Breathing During Sleep.* — 2nd ed. — New York: Informa Healthcare, 2008.

34. Marcus C.L., Jansen M.T., Poulsen M.K. et al. Medical and psychological outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome // *J. Pediatr.* — 1991. — Vol. 119. — P. 888–895.

35. Marion T.L., Bradshaw W.T. Congenital central hypoventilation syndrome and the *PHOX2B* gene mutation // *Neonatal Netw.* — 2011. — Vol. 30 (6). — P. 397–401.

36. Matera I., Bachetti T., Puppo F. et al. *PHOX2B* mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late-onset central hypoventilation syndrome // *J. Med. Genet.* — 2004. — Vol. 41. — P. 373–380.

37. Mellins R.B., Balfour H.H. Jr, Turino G.M., Winters R.W. Failure of autonomic control of ventilation (Ondine's curse) // *Medicine (Baltimore).* — 1970. — Vol. 49. — P. 487–526.

38. Nicholson K.J., Nosanov L.B., Bowen K.A., Kun S.S., Perez I.A., Keens T. G., Shin C.E. Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome // *J. Pediatr. Surg.* — 2015. — Jan; Vol. 50 (1). — P. 78–81.

39. Or S.F., Tong M.F., Lo F.M., Law C. W., Miu T.Y., Trochet D., Lam T.S. *PHOX2B* mutations in three Chinese patients with congenital central hypoventilation syndrome // *Chin. Med. J.* — 2006. — Vol. 119. — P. 1749–1752.

40. Oren J., Kelly D.H., Shannon D.C. Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome // *Pediatrics.* — 1987. — Vol. 80. — P. 375–380.

41. Parodi S., Bachetti T., Lantieri F., Di Duca M., Santamaria G., Ottonello G., Matera I., Ravazzolo R., Ceccherini I. Parental origin and somatic mosaicism of *PHOX2B* mutations in congenital central hypoventilation syndrome // *Hum. Mutat.* — 2008. — Vol. 29. — P. 206.

42. Patwari P.P., Carroll M.S., Rand C.M., Kumar R., Harper R., Weese-Mayer D.E. Congenital central hypoventilation syndrome and the *PHOX2B* gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation // *Respiratory Physiology and Neurobiology.* — 2010. — Vol. 173. N 3. — P. 322–335.

43. Pine D.S., Weese-Mayer D.E., Silvestri J.M., Davies M., Whitaker A.H., Klein D.F. Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome // *Am. J. Psychiatry.* — 1994. — Vol. 151. — P. 864–870.

44. Raghvendra, Tyagi S., Yadav P., Saxena S. et al. Clinical aspects of congenital central hypoventilation syndrome (ondine's curse): a review // *Int. Jour. of Pharm. Sciences. Review. and Research.* — 2010. — Vol. 4. — P. 48–53.

45. Ramanantsoa N., Gallego J. Congenital central hypoventilation syndrome // *Respir. Physiol. Neurobiol.* — 2013. — N 1. — Vol. 189 (2). — P. 272–279.

46. Rand C.M., Carroll M.S., Weese-Mayer D.E. Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation // *Clin. Chest. Med.* — 2014. — Sep. Vol. 35 (3). — P. 535–545.

47. Repetto G.M., Corrales R.J., Abara S.G., Zhou L., Berry-Kravis E.M., Rand C.M., Weese-Mayer D.E. Later-onset congenital central hypoventilation syndrome due to a heterozygous 24-polyalanine repeat expansion mutation in the *PHOX2B* gene // *Acta Paediatr.* — 2009. — Vol. 98. — P. 192–195.

48. Rohrer T., Trachsel D., Engelcke G. et al. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirshprung's disease and neuroblastomas: case of multiple neurocristopathies // *Pediatr. Pulmonol.* — 2002. — Vol. 33. — P. 71–76.

49. Saiyed R., Rand C.M., Patwari P.P., Koliboski C.M., Stewart T.H., Peters P., Carroll M.S., Weese-Mayer D.E. Altered temperature regulation in respiratory and autonomic disorders of infancy, childhood,

and adulthood (RADICA) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183. — A6394.

50. Sakai T., Wakizaka A., Matsuda H., Nirasawa Y., Itoh Y. Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene RET in Ondine-Hirschsprung syndrome // *Pediatrics*. — 1998. — Vol. 101. — P. 924–926.

51. Sakai T., Wakizaka A., Nirasawa Y. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's disease: mutation analysis of the RET and endothelin-signaling pathways // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 11. — P. 335–337.

52. Sasaki A., Kanai M., Kijima K., Akaba K., Hashimoto M., Hasegawa H., Otaki S., Koizumi T., Kusuda S., Ogawa Y., Tuchiya K., Yamamoto W., Nakamura T., Hayasaka K. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome // *Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 114. — P. 22–26.

53. Shannon D.C., Marsland D.W., Gould J.B. et al. Central Hypoventilation during quiet sleep in two infants // *Pediatrics*. — 1976. — Vol. 57. — P. 342–346.

54. Sugar O. In search of Ondine's Curse // *JAMA*. — 1978. — Vol. 240. — P. 236–237.

55. Swaminathan S., Gilsanz V., Atkinson J. et al. Congenital central hypoventilation associated with multiple ganglioneuromas // *Chest*. — 1989. — Vol. 96. — P. 423–424.

56. Todd E.S., Weinberg S.M., Berry-Kravis E.M., Silvestri J.M., Kenny A.S., Rand C.M., Zhou L., Maher B.S., Marazita M.L., Weese-Mayer D.E. Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology // *Pediatr. Res.* — 2006. — Vol. 59. — P. 39–45.

57. Trang H., Boureghda S., Denjoy I., Alia M., Kabbaker M. 24-hour BP in children with congenital central hypoventilation syndrome // *Chest*. — 2003. — Vol. 124. — P. 1393–1399.

58. Trang H., Dehan M., Beaufils F. et al. The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype, genotype // *Chest*. — 2005. — Vol. 127. — P. 72–79.

59. Trochet D., de Pontual L., Straus C., Gozal D., Trang H., Landrieu P., Munnich A., Lyonnet S., Gaultier C., Amiel J. PHOX2B germline and somatic mutations in late-onset central hypoventilation syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2008. — Vol. 177. — P. 906–911.

60. Trochet D., O'Brien L.M., Gozal D. et al. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome // *Am. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 76. — P. 421–426.

61. Trochet D., O'Brien L.M., Gozal D. et al. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome // *American Journal of Human Genetics*. — 2005. — Vol. 76. N 3. — P. 421–426.

62. Vanderlaan M., Holbrook C.R., Wang M. et al. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome // *Pediatr. Pulmonol.* — 2004. — Vol. 37. — P. 217–229.

63. Wang T.C., Su Y.N., Lai M.C. PHOX2B mutation in a Taiwanese newborn with congenital central hypoventilation syndrome // *Pediatrics & Neonatology*. — 2013. — Vol. 55. Iss. 1. — P. 68–70.

64. Weese-Mayer D.E., Berry-Kravis E.M. Genetics of Congenital Central Hypoventilation Syndrome // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2004. — Vol. 170. N 1. — P. 16–21.

65. Weese-Mayer D.E., Berry-Kravis E.M., Zhou L. et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations PHOX2B // *Am. J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 123. — P. 267–278.

66. Weese-Mayer D.E., Silvestri J.M., Menzies L.J. et al. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management and long-term outcome in thirty-two children // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 120. — P. 381–387.

67. Weese-Mayer D.E., Berry-Kravis E.M., Ceccherini I., Keens T.G., Loghmanee D.A., Trang H. On behalf of the ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: Genetic basis, diagnosis, and management. — 2010.

68. Weese-Mayer D.E., Bolk S., Silvestri J.M., Chakravarti A. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: evaluation of brain-derived neurotrophic factor genomic DNA sequence variation // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 107. — P. 306–310.

69. Weese-Mayer D.E., Marazita M.L., Rand C.M., Berry-Kravis E.M. Congenital Central Hypoventilation Syndrome // *Gene Reviews*. — 2014.

70. Начинкина Т.А., Глебовская О.И. К истории II неврологического отделения Детской Городской Больницы Святой Ольги // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2013. — № 2 (36). — С. 6–13.

REFERENCES

1. Ali A., Flageole H. Diaphragmatic Pacing for the Treatment of Congenital Central Alveolar Hypoventilation Syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 2007. Vol. 10 (3). P. 108–110.
2. Amiel J., Laudier B., Attie-Bitach T. et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-

like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat. Genet.* 2003. Vol. 33. P. 459–461.

3. *Amiel J., Salomon R., Attie T., Pelet A., Trang H., Mokhtari M., Gaultier C., Munnich A., Lyonnet S.* Mutations of the RET-GDNF signaling pathway in Ondine's curse. *Am. J. Hum. Genet.* 1998. Vol. 62. P. 715–717. [PMC free article].
4. *Antic N.A., Malow B.A., Lange N. et al.* PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2006. Vol. 174. N 8. P. 923–927.
5. *Bajaj R., Smith J., Trochet D. et al.* Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in an extremely preterm infant. *Pediatrics.* 2005. Vol. 115. P. 737–738.
6. *Barratt S., Kendrick A.H., Buchanan F., Whittle A.T.* Central hypoventilation with PHOX2B expansion mutation presenting in adulthood. *Thorax.* 2007. Vol. 62. P. 919–920.
7. *Berry-Kravis E.M., Zhou L., Rand C.M., Weese-Mayer D.E.* Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 174. P. 1139–1144.
8. *Bolk S., Angrist M., Xie J., Yanagisawa M., Silvestri J.M., Weese-Mayer D.E., Chakravarti A.* Endothelin-3 frameshift mutation in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat. Genet.* 1996. Vol. 13. P. 395–396.
9. *Bower R.J., Adkins J.C.* Ondine's curse and neuromuscular pathology. *Clin. Pediatr.* 1980. Vol. 19. P. 665–668.
10. *Chen M.L., Keens T.G.* Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2004. Vol. 5. N 3. P. 182–189.
11. *Croaker G.D. H., Shi E., Simpson E. et al.* Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch. Dis. Child.* 1998. Vol. 78. P. 316–322.
12. *de Pontual L., Nepote V., Attie-Bitach T., Al Halabiah H., Trang H., Elghouzzi V., Levacher B., Benihoud K., Auge J., Faure C., Laudier B., Vekemans M., Munnich A., Perricaudet M., Guilleminot F., Gaultier C., Lyonnet S., Simonneau M., Amiel J.* Noradrenergic neuronal development is impaired by mutation of the pro-neuronal HASH-1 gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Hum. Mol. Genet.* 2003. Vol. 12. P. 3173–3180.
13. *Devriendt K., Fryns J.P., Naulaers G. et al.* Neuroblastomas in a mother and congenital central hypoventilation in her daughter: variable expression of the same genetic disorder? *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 90. P. 430–431.
14. *di Lascio S., Bachetti T., Saba E., Ceccherini I., Benfante R., Fornasari D.* Transcriptional dysregulation and impairment of PHX2OB auto-regulatory mechanism induced by polyalanine expansion mutations associated with congenital central hypoventilation syndrome. *Neurobiology of Disease.* 2013. Vol. 50. P. 187–200.
15. *Doherty L.S., Kiely J.L., Deegan P.C., Nolan G., McCabe S., Green A.J., Ennis S., McNicholas W.T.* Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study. *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. P. 312–316.
16. *Fitze G., Paditz E., Schlaefke M., Kuhlisch E., Roesner D., Schackert H.K.* Association of germline mutations and polymorphisms of the RET proto-oncogene with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome in 33 patients. *J. Med. Genet.* 2003. Vol. 40. E10.
17. *Fleming P.J., Cade D., Bryan M.H. et al.* Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatrics.* 1980. Vol. 66. P. 425–428.
18. *Gordon S.C., Rand C.M., Weese-Mayer D.E.* Congenital central hypoventilation syndrome. National Organization for Rare Disorders [Available online]. 2013. Accessed 21.01.14.
19. *Guilleminault C., McQuitty J., Adriagno R.L. et al.* Congenital central alveolar hypoventilation in six infants. *Pediatrics.* 1982. Vol. 70. P. 684–694.
20. *Haddad G.G., Mazza N.M., Defendini R. et al.* Congenital failure of autonomic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine.* 1978. Vol. 57. P. 517–526.
21. *Hamilton J., Bodurtha J.N.* Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in half sibs. *J. Med. Genet.* 1980. Vol. 26. P. 262–274.
22. *Hayasaka K., Sasaki A.* Congenital central hypoventilation syndrome: paradigm shifts and future prospects. *Nihon Rinsho.* 2014. Vol. 72 (2). P. 363–370.
23. *Healy F., Marcus C.L.* Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Children Paediatric Respiratory Reviews.* 2011. Vol. 12. Is. 4. P. 253–263.
24. *Holzinger A., Mittal R.A., Kachel W. et al.* A novel 17 bp deletion in the PHOX2B gene causes congenital central hypoventilation syndrome with total aganglionosis of the small and large intestine. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005. Vol. 139. P. 50–51.
25. *Horiuchi H., Sasaki A., Osawa M. et al.* Sensitive detection of polyalanine expansion in PHOX2B by polymerase chain reaction using bisulfite converted DNA. *J. Mol. Diagn.* 2005. Vol. 7. P. 638–640.
26. *Kerbl R., Litscher H., Grubbauer H.M. et al.* Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse syndrome) in two siblings: delayed diagnosis and

successful noninvasive treatment. *Eur. J. Pediatr.* 1996. Vol. 155. P. 977–980.

27. Khalifa M.M., Flavin M.A., Wherrett B.A. Congenital central hypoventilation syndrome in monozygous twins. *J. Pediatr.* 1988. Vol. 113. P. 853–855.

28. Korenberg J.R., Newth C.J. L., Allerding T., Packman S. Congenital central hypoventilation syndrome: an autosomal recessive form with variable expressivity. *Pediatric Research.* 1985. Vol. 19. Iss. 4. Part 2. P. 250A.

29. Krivcova L.A., Safonova T.I., Dorofeeva L.K. et al. Clinical case of congenital central hypoventilation syndrome. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2010. № 2 (2). S. 40–43 (in Russian).

30. Lee P., Su Y.N., Yu C.J., Yang P.C., Wu H.D. PHOX2B mutation confirmed congenital central hypoventilation syndrome in a Chinese family: presentation from newborn to adulthood. *Chest.* 2009. Vol. 135. P. 537–544.

31. Ljubić K., Fister I. Jr., Fister I. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: A Comprehensive Review and Future Challenges. *Journal of Respiratory Medicine.* 2014. Article ID 856149.

32. Marcus C.L., Carroll J.L., Donnelly D.F., Loughlin G.M. Sleep and Breathing in Children: Developmental Changes in Breathing During Sleep. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2008.

33. Marcus C.L., Jansen M.T., Poulsen M.K. et al. Medical and psychological outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *J. Pediatr.* 1991. Vol. 119. P. 888–895.

34. Marion T.L., Bradshaw W.T. Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene mutation. *Neonatal Netw.* 2011. Vol. 30 (6). P. 397–401.

35. Matera I., Bachetti T., Puppo F. et al. PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late-onset central hypoventilation syndrome // *J. Med. Genet.* 2004. Vol. 41. P. 373–380.

36. Mellins R.B., Balfour H.H. Jr., Turino G.M., Winters R. W. Failure of autonomic control of ventilation (Ondine's curse). *Medicine (Baltimore).* 1970. Vol. 49. P. 487–526.

37. Nicholson K.J., Nosanov L.B., Bowen K.A., Kun S.S., Perez I.A., Keens T.G., Shin C.E. Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 2015. Jan. Vol. 50 (1). P. 78–81.

38. Or S.F., Tong M.F., Lo F.M., Law C.W., Miu T.Y., Trochet D., Lam T.S. PHOX2B mutations in three Chinese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Chin. Med. J.* 2006. Vol. 119. P. 1749–1752.

39. Oren J., Kelly D.H., Shannon D.C. Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics.* 1987. Vol. 80. P. 375–380.

40. Ostrejkov I.F., Sokolov Ju. Ju., Mizernickij Ju. L., Kozlova S.I., Shein V.N., Zaplatnikov A.L., Nikitin V. V. Congenital central hypoventilation syndrome (clinical case of Ondine syndrome). *Zemskij vrach.* 2012. № 2. S. 39–41 (in Russian).

41. Parodi S., Bachetti T., Lantieri F., Di Duca M., Santamaria G., Ottonello G., Matera I., Ravazzolo R., Ceccherini I. Parental origin and somatic mosaicism of PHOX2B mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Hum. Mutat.* 2008. Vol. 29. P. 206.

42. Patwari P.P., Carroll M.S., Rand C.M., Kumar R., Harper R., Weese-Mayer D.E. Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 2010. Vol. 173. N 3. P. 322–335.

43. Pine D.S., Weese-Mayer D.E., Silvestri J.M., Davies M., Whitaker A.H., Klein D.F. Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Psychiatry.* 1994. Vol. 151. P. 864–870.

44. Raghvendra, Tyagi S., Yadav P., Saxena S. et al. Clinical aspects of congenital central hypoventilation syndrome (ondine's curse): a review. *Int. Jour. of Pharm. Sciences. Review. and Research.* 2010. Vol. 4. P. 48–53.

45. Ramanantsoa N., Gallego J. Congenital central hypoventilation syndrome. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013. Nov 1. Vol. 189 (2). P. 272–279.

46. Rand C.M., Carroll M.S., Weese-Mayer D.E. Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. *Clin. Chest. Med.* 2014. Sep. Vol. 35 (3). P. 535–545.

47. Repetto G.M., Corrales R.J., Abara S.G., Zhou L., Berry-Kravis E.M., Rand C.M., Weese-Mayer D.E. Late-onset congenital central hypoventilation syndrome due to a heterozygous 24-polyalanine repeat expansion mutation in the PHOX2B gene. *Acta Paediatr.* 2009. Vol. 98. P. 192–195.

48. Rohrer T., Trachsel D., Engelcke G. et al. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirshprung's disease and neuroblastomas: case of multiple neurocristopathies. *Pediatr. Pulmonol.* 2002. Vol. 33. P. 71–76.

49. Saiyed R., Rand C.M., Patwari P.P., Koliboski C.M., Stewart T.H., Peters P., Carroll M.S., Weese-Mayer D.E. Altered temperature regulation in respiratory and autonomic disorders of infancy, childhood, and

adulthood (RADICA). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183. A6394.

50. *Sakai T., Wakizaka A., Matsuda H., Nirasa-
wa Y., Itoh Y.* Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene RET in Ondine-Hirschsprung syndrome. *Pediatrics.* 1998. Vol. 101. P. 924–926.

51. *Sakai T., Wakizaka A., Nirasa-
wa Y.* Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's disease: mutation analysis of the RET and endothelin-signaling pathways. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2001. Vol. 11. P. 335–337.

52. *Sasaki A., Kanai M., Kijima K., Akaba K., Hashimoto M., Hasegawa H., Otaki S., Koizumi T., Kusuda S., Ogawa Y., Tuchiya K., Yamamoto W., Nakamura T., Hayasaka K.* Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum. Genet.* 2003. Vol. 114. P. 22–26.

53. *Shannon D. C., Marsland D. W., Gould J. B. et al.* Central Hypoventilation during quiet sleep in two infants. *Pediatrics.* 1976. Vol. 57. P. 342–346.

54. *Sugar O.* In search of Ondine's Curse. *JAMA.* 1978. Vol. 240. P. 236–237.

55. *Swaminathan S., Gilsanz V., Atkinson J. et al.* Congenital central hypoventilation associated with multiple ganglioneuromas. *Chest.* 1989. Vol. 96. P. 423–424.

56. *Todd E. S., Weinberg S. M., Berry-Kravis E. M., Silvestri J. M., Kenny A. S., Rand C. M., Zhou L., Maher B. S., Marazita M. L., Weese-Mayer D. E.* Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology. *Pediatr. Res.* 2006. Vol. 59. P. 39–45.

57. *Trang H., Boureghda S., Denjoy I., Alia M., Kabbaker M.* 24-hour BP in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Chest.* 2003. Vol. 124. P. 1393–1399.

58. *Trang H., Dehan M., Beaufils F. et al.* The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype, genotype. *Chest.* 2005. Vol. 127. P. 72–79.

59. *Trochet D., de Pontual L., Straus C., Gozal D., Trang H., Landrieu P., Munnich A., Lyonnnet S., Gaultier C., Amiel J.* PHOX2B germline and somatic mutations in late-onset central hypoventilation syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008. Vol. 177. P. 906–911.

60. *Trochet D., O'Brien L. M., Gozal D. et al.* PHOX2B genotype allows for prediction of tumour risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76. P. 421–426.

61. *Trochet D., O'Brien L. M., Gozal D. et al.* PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *American Journal of Human Genetics.* 2005. Vol. 76. N 3. P. 421–426.

62. *Vanderlaan M., Holbrook C. R., Wang M. et al.* Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 2004. Vol. 37. P. 217–229.

63. *Wang T. C., Su Y. N., Lai M. C.* PHOX2B mutation in a Taiwanese newborn with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics & Neonatology.* 2013. Vol. 55. Iss. 1. P. 68–70.

64. *Weese-Mayer D. E., Berry-Kravis E. M.* Genetics of Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2004. Vol. 170. N 1. P. 16–21.

65. *Weese-Mayer D. E., Berry-Kravis E. M., Zhou L. et al.* Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations PHOX2B. *Am. J. Med. Genet.* 2003. Vol. 123. P. 267–278.

66. *Weese-Mayer D. E., Silvestri J. M., Menzies L. J. et al.* Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management and long-term outcome in thirty-two children. *J. Pediatr.* 1992. Vol. 120. P. 381–387.

67. *Weese-Mayer D. E., Berry-Kravis E. M., Ceccherini I., Keens T. G., Loghmanee D. A., Trang H.* On behalf of the ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: Genetic basis, diagnosis, and management. 2010.

68. *Weese-Mayer D. E., Bolk S., Silvestri J. M., Chakravarti A.* Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: evaluation of brain-derived neurotrophic factor genomic DNA sequence variation. *Am. J. Med. Genet.* 2002. Vol. 107. P. 306–310.

69. *Weese-Mayer D. E., Marazita M. L., Rand C. M., Berry-Kravis E. M.* Congenital Central Hypoventilation Syndrome // Gene Reviews. 2014.

70. *Nachinkina T. A., Glebovskaya O. I.* History of the Second Neurological Department of Children's Hospital of St. Olga Pediatric Neurosurgery and Neurology. 2013. № 2 (36). S. 6–13.

© Коллектив авторов, 2015

NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME AT 2 YEARS OF AGE OF INFANTS WITH LARGE IVH TREATED WITH CONTINUOUS IRRIGATION OF VENTRICULAR SYSTEM

W. A. Khachatryan, R. M. Galimova, I. V. Buzaev, A. A. Gumerov

A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute, Saint Petersburg, Russia

Republic Children Hospital, Ufa, Russia

Bashkir Medical University, Ufa, Russia

The aim of this study is to improve the results of treatment of newborns with intraventricular hemorrhage. 77 infants (i. e. birth weight $1637,2 \pm 64,7$ g, i. e. gestational age $30,4 \pm 2,6$ weeks) with large intraventricular hemorrhage were randomly divided to 2 groups. Two ventricular drainage systems were inserted in both groups. Treatment of intraventricular hemorrhage by continuous irrigation of ventricular system (the first group) was compared with traditional recurrent irrigation (the second group). Streptokinase used as fibrinolytic therapy. Duration of ventriculostomy were $8,6 \pm 0,6$ days in the first group and $24,9 \pm 4,2$ days in the second group ($p < 0,05$). 19 (25%) of survivors in the first group did not require a ventriculoperitoneal shunt but it was placed in 24 (31%) patients in the second group ($p < 0,05$). 11 (25,5%) patients in the second group and 5 (14,7%) newborns in the first group died, and hemorrhage was thought to be the primary cause of death. At 2 years of corrected age for prematurity 8 (13%) infants in the first group and 2 (3%) in the second have normal developmental outcomes, 17 (27%) patients in the second group and 3 (5%) in the first group have severe motor handicaps ($p < 0,05$). 26 (78,7%) children in the second group and 14 (46,6%) in the first group have ophthalmologic disorders ($p < 0,05$). Treatment by continuous irrigation of ventricular system in newborns with large intraventricular hemorrhage reduces the number of infants who require a permanent ventriculoperitoneal shunt and reduces disability at 2 years when compared to conventional therapy.

Key words: *intraventricular hemorrhage, premature, ventriculostomy, fibrinolytic therapy.*

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ МЕТОДОМ НЕПРЕРЫВНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ

В. А. Хачатryan, Р. М. Галимова, И. В. Бузаев, А. А. Гумеров

РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Россия

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Улучшить результаты лечения новорожденных с массивными внутрижелудочковыми кровоизлияниями. 77 детей (средний вес при рождении $1637,2 \pm 4,7$ г, средний гестационный возраст $30,4 \pm 2,6$ недель) с массивными внутрижелудочковыми кровоизлияниями были случайным образом разделены на 2 группы. Оперативная установка двух дренажных систем выполнена рутинным способом в обеих группах. Лечение методом непрерывного дренирования желудочковой системы (первая группа) сравнивали с традиционной группой ежедневного однократного санирования (вторая группа). Для санации использовался фибринолитический препарат стреptокиназа. Продолжительность вентрикулостомии составила $8,6 \pm 0,6$ дней в первой группе и $24,9 \pm 4,2$ дней во второй группе ($p < 0,05$). У 19 (25%) выживших в первой группе не наблюдалось развития постгеморрагической гидроцефалии, но она была диагностирована у 24 (31%) больных во второй группе ($p < 0,05$). 11 (25,5%) больных, во второй группе и 5 (14,7%) новорожденных первой группы погибли, кровоизлияния явились основной причиной смерти. В возрасте 2 лет у 8 (13%) детей первой группы и 2 (3%) второй наблюдался неврологический статус без патологических изменений, у 17 (27%) пациентов из второй группы и 3 (5%) из первой группы выявлялись серьезные двигательные нарушения ($p < 0,05$). У 26 (78,7%) детей второй группы и 14 (46,6%) первой группы наблюдались офтальмологические нарушения ($p < 0,05$). Применение непрерывного дренирования желудочковой системы у новорожденных с массивными внутрижелудочковыми кровоизлияниями статистически достоверно уменьшает развитие

постгеморрагической гидроцефалии у детей и снижает количество инвалидизирующих нарушений по сравнению с традиционной терапией периодического санирования вентрикулярной системы.

Ключевые слова: внутрижелудочковое кровоизлияние, вентрикулостомия, фибринолитическая терапия.

Brain ventricles hemorrhage is a serious complication of premature birth [1, 2, 3, 10, 18]. 50–60% of these children develop post hemorrhagic hydrocephalus which may lead to secondary injury [5, 7, 8, 12, 14, 16, 17, 19]. Treatment of post hemorrhagic hydrocephalus is difficult because of large amount of blood in the ventricular system combined with a very low birth weight and instability of a patient makes ventriculoperitoneal shunt operation impossible. We suppose that the initial post hemorrhagic hydrocephalus correlates with an acute elevation of intracranial pressure (ICP) during the first days after IVH because of liquor colloid osmotic pressure change. For this reason, treatment strategies for intraventricular hemorrhage (IVH) have centered on ICP management. Currently, use of external ventricular drainage (EVD) to accelerate recovery and reduce the risk of development of chronic hydrocephalus is widely recommended [4, 5, 17, 20, 24]. This approach to treatment of IVH patients has become the standard of care when clinical and radiographic manifestations of acute obstructive hydrocephalus are identified.

The aim of this study is to analyze the initial experience accumulated during last four years with the use of continuous irrigation of ventricular system in the treatment of IVH and to compare the results found with this therapy with the outcomes obtained with the use of a previously validated periodic irrigation method.

Clinical material and methods

77 infants (mean birth weight $1637,2 \pm 64,7$ g (M \pm SE), mean gestational age $30,44 \pm 2,6$ weeks (M \pm SE)) with large intaraventricular hemorrhage were included into the present study. Severity of intaraventricular hemorrhage was graded as proposed by Papile [12] (fig. 1).

IVH was diagnosed by clinical, ultrasound (US), CT and MRI brain screening (mean data $5,246 \pm 2,49$ days of postnatal age). Ultrasound was the preferred screening and diagnostic tool.

These newborns were randomly divided to two groups with no significant differences. Surgical intervention was approved by the documentary confirmed thrombosis mass in a ventricular system, side enlarged for 3 mm and more, a disasterous clynical progress syndrome, a sultotorne syndrome.

Two ventricular catheters were inserted at the average postnatal age of $8,35 \pm 1,2$ days in the first group and $9,51 \pm 1,7$ days in the second group patients. Artificial cerebrospinal fluid (50 ml) with Streptokinase 25 U and Vancomycin 5 mg were used for infusion to the ventricles in both groups. Treatment of intraventricular hemorrhage by continuous irrigation of ventricular system (CI group, 34 newborns) was compared with traditional periodic irrigation (PI group, 43 infants). ICP and cerebral perfusion pressure were monitored before, during, and after infusion of the drugs.

A new method for continuous irrigation of ventricles in newborns with IVH was developed, the patent № 2295363 dated 2007, March, 20. The patients of the main first group (CI group) were continuously being irrigated in accordance with the procedure developed in the clinic, when after Ventriculostomy and state stabilization one of the drainage tubes was connected to the inflow system having a infusion pump at the speed of 2 ml per an hour. The second drainage tube was connected to the outflow system; it was a bottle with measurement data. During the post operation period in the second group (PI) 43 newborns were irrigated with periodical treatment of the ventricular system as the split bathing with the standard solution (50 ml) in the syringe every 24 hours.

Primary outcome

11 (25,59%) patients in the PI group and 5 (14,71%) newborns in the CI group died, and hemorrhage was thought to be the primary cause of death (fig. 2).

19 (25%) of survivors in the continuous irrigation group and 3 (4%) infants in the periodic

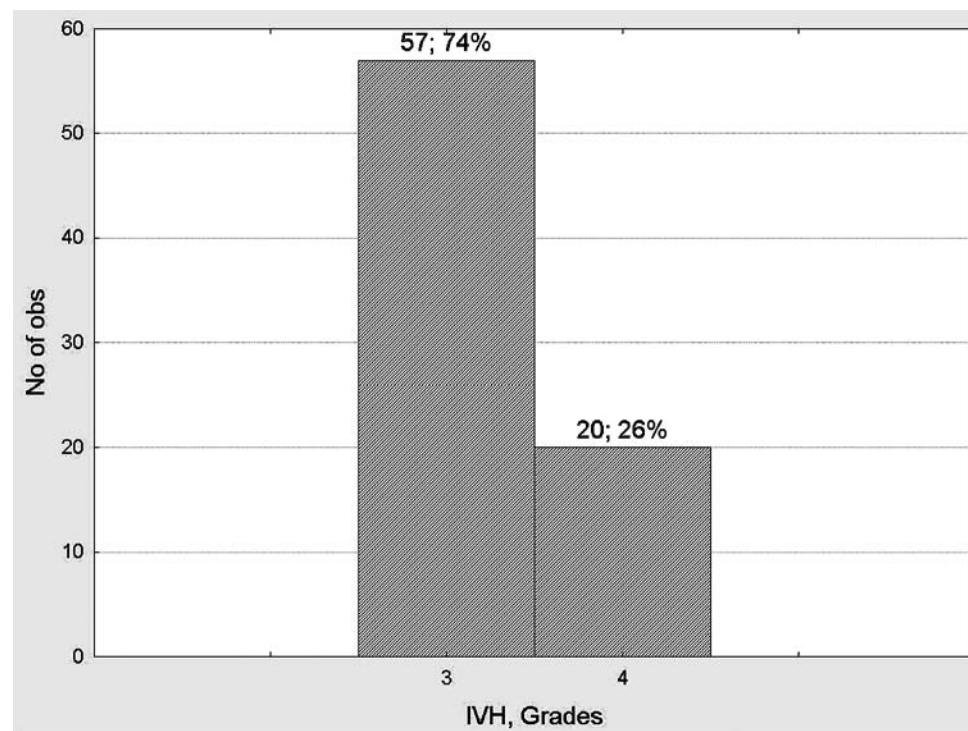


Fig. 1. Grades of intraventricular hemorrhage in newborns

Рис. 1. Количество случаев внутрижелудочкового кровоизлияния 3-й и 4-й степеней у новорожденных

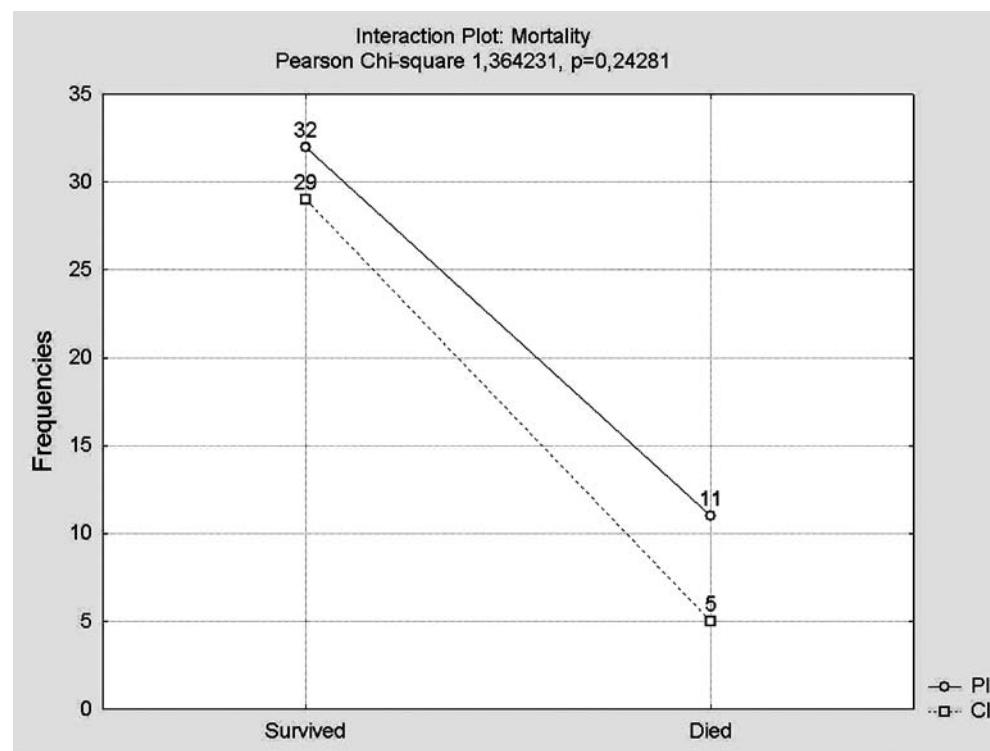


Fig. 2. Mortality rate in groups

Рис. 2. Количество смертельных исходов в группах

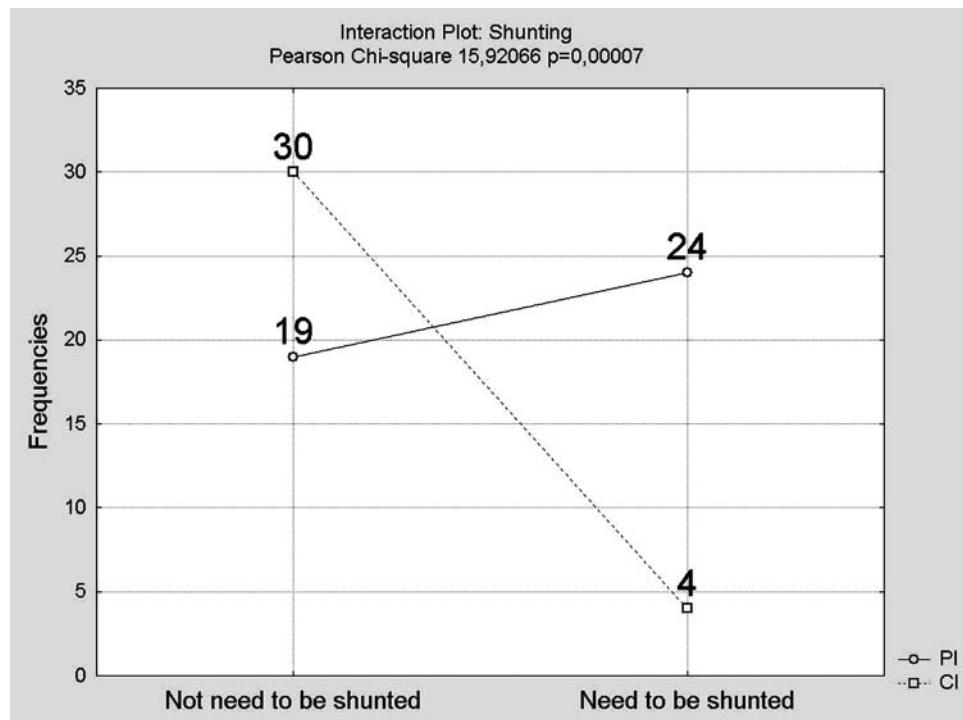


Fig. 3. Ventriculoperitoneal shunt placement in groups

Рис. 3. Расположение вентрикулоперитонеального шунта у детей в группах

irrigation group did not require a ventriculoperitoneal shunt but it was placed in 24 (31%) patients in the PI group and 4 (5%) in the CI group ($p<0,05$) because of severe post hemorrhagic hydrocephalus development (fig. 3).

No clinical- or laboratory-based evidence of central nervous system or systemic bleeding was encountered in the patients enrolled in the study cohorts throughout the study period. Infection of the cerebrospinal fluid occurred in 4 (9%) of the recurrent irrigation group and 2 (6%) in the continuous irrigation group.

The duration of ventriculostomy was $8,6 \pm 0,6$ days ($M \pm SE$) in the continuous irrigation group and $24,9 \pm 4,2$ days ($M \pm SE$) in the periodic irrigation group ($p<0,05$) (fig. 4).

Long-term effects in two-year olds

Motor scores were obtained using «Medical Research Council Scale» (Van der Ploeg R., 1984) and «Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity» (Bohannon R., Smith V., 1987). At two years

of corrected age for prematurity 8 (13%) infants in the CI group and 2 (3%) in the PI group have normal developmental outcomes, but 17 (27%) patients in the second group and 3 (5%) in the first group have severe motor handicaps ($p<0,05$).

To compare the time of nervous system function recovery there was used the analysis method of survival by Kuplan–Maier tables; while the independent groups were analysed by Gekhan–Wilcoxon.

Fig. 5 displays the recovery of the visual-auditory concentration in the patients groups. Therefore the earliest recovery is registered in the first group rather than in the second group.

Similar to the abovementioned analysis we have analysed the speaking ability recovery in the groups (fig. 6). One can see the months marked when the parents fixed the first words. In the CI group the speaking function recovery was found out to be the earliest one (according to Kuplan–Maier analysis).

Fig. 7 displays the analysed sitting (without support) ability recovery. The analysis took place between the abovementioned groups. This function

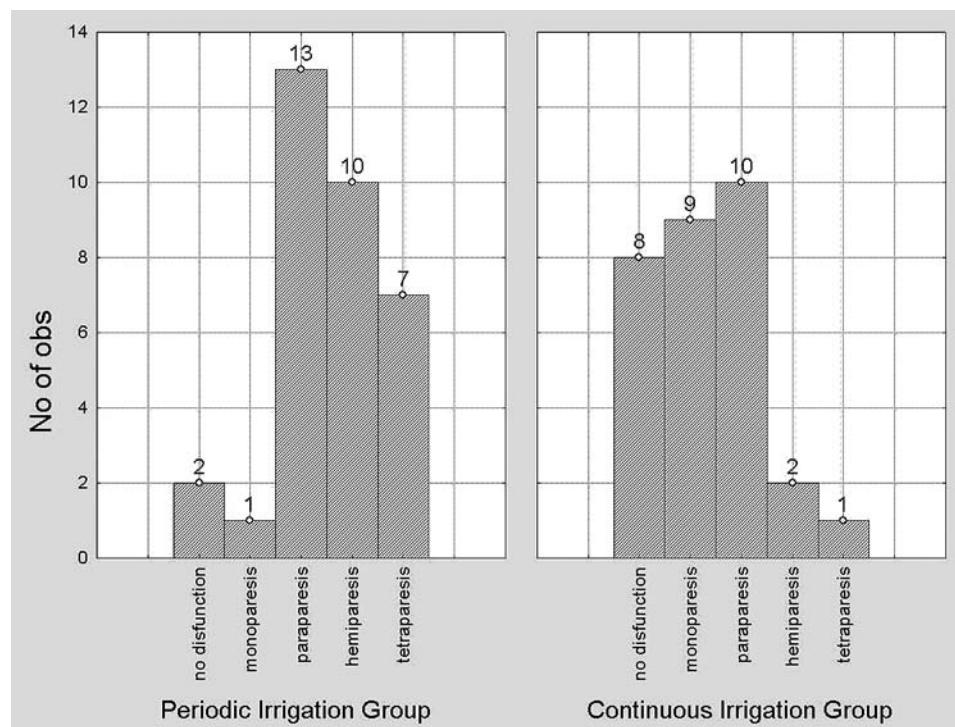
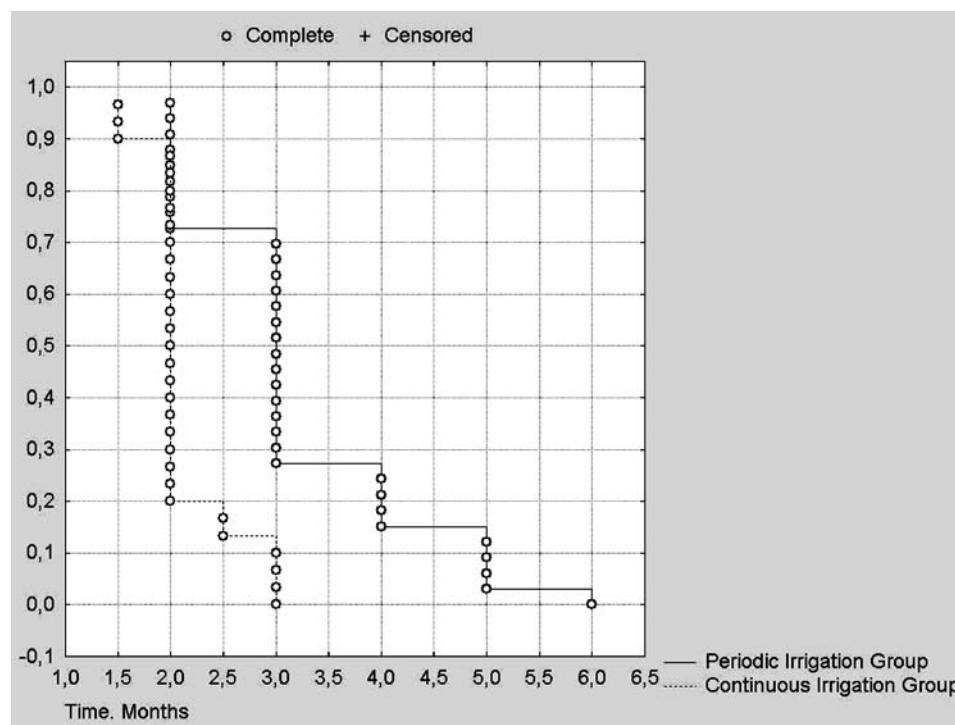


Fig. 4. Motor dysfunctions in groups on two-year olds

Рис. 4. Двигательные расстройства у детей в группах в возрасте 2 лет

Fig. 5. Visual and auditory response, Gehan-Wilcoxon test, $p<0,01$ Рис. 5. Зрительный и слуховой отклик, тест Гехана-Вилкоксона, $p<0,01$

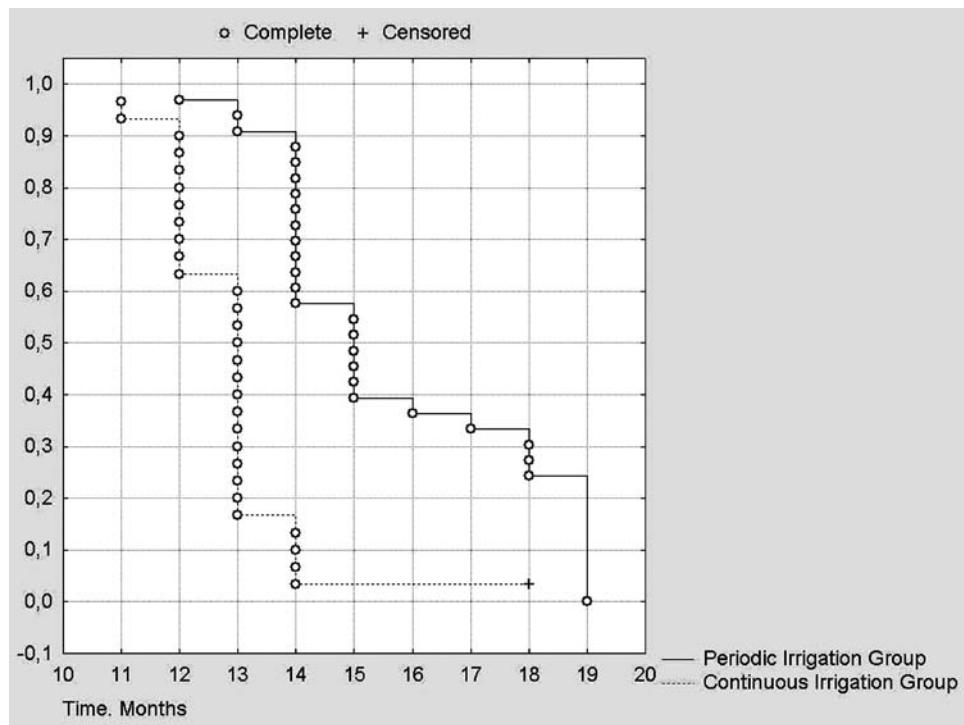


Fig. 6. Speaking function

Рис. 6. Функция речи

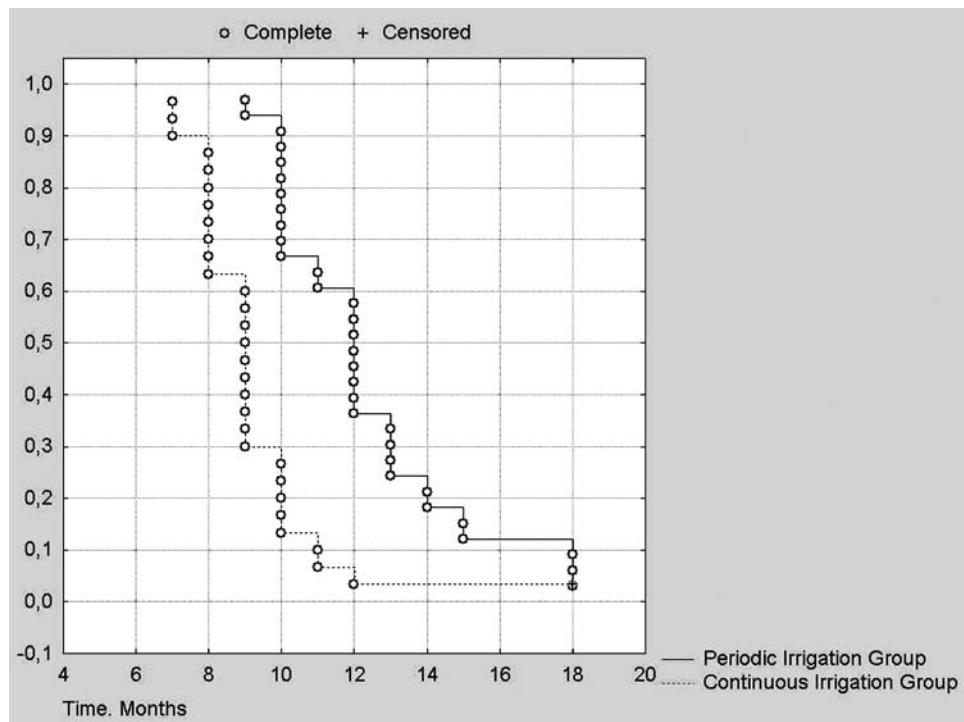


Fig. 7. Sitting without support

Рис. 7. Сидение без поддержки

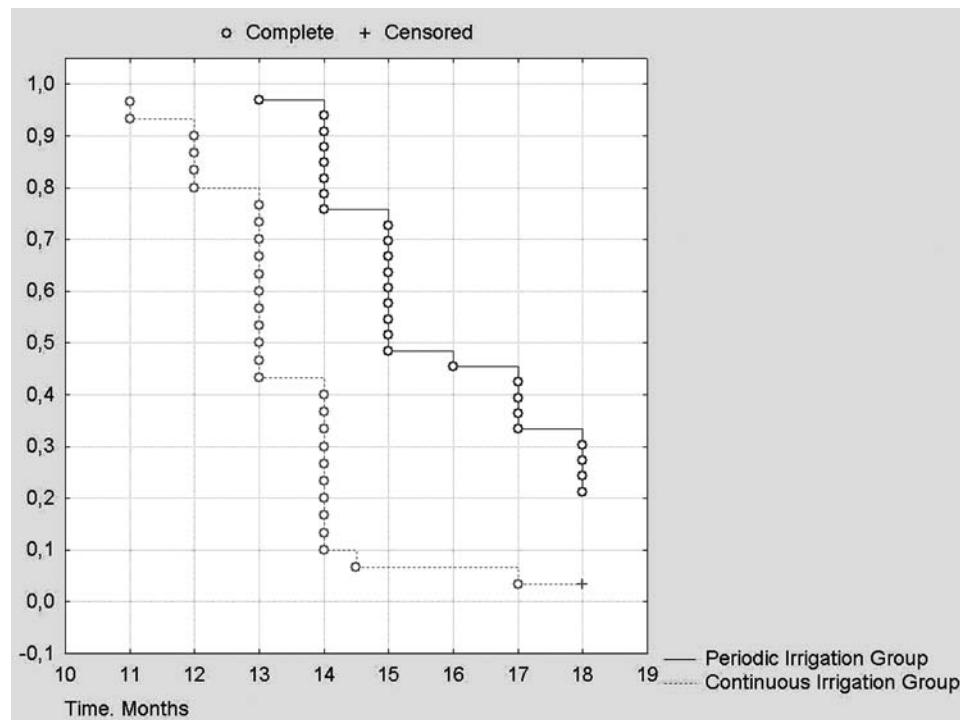


Fig. 8. Ability to walk

Рис. 8. Способность ходить

was marked as the earliest one in the continuous irrigation group. As per the ability to walk (fig. 8) it is clear that the physical development of the first group children was much ahead as compared with the control second group patients.

26 (78,79%) children in the second group and 14 (46,67%) in the first group have ophthalmologic disorders ($p<0,05$).

Conclusion

Treatment by continuous irrigation of ventricular system in newborns with large intraventricular hemorrhage reduces the number of infants who require a permanent ventriculoperitoneal shunt and reduces disability at 2 year age when compared to conventional therapy with recurrent irrigation of the ventricles.

Discussion

In this prospective study, we report an improvement in the treatment of large IVH in newborns with the use of continuous irrigation of arti-

ficial cerebrospinal fluid with Streptokinase to the ventricles. The failure of intraventricular injection of Streptokinase to prevent hydrocephalus in infants with IVH was described by R. Luciano [7], A. Whitelaw [21]. We assume that negative results of fibrinolytic therapy took place due to far too late treatment and cerebrospinal fluid (CSF) drainage was performed several times a day to prevent raised intracranial pressure. But the traditional periodic irrigation did not reduce the colloid osmotic properties of the pathological liquor after IVH.

Summing it up, our prospective investigation allows us to conclude that the administration of low doses of intraventricular Streptokinase with continuous irrigation of ventricular system in patients with IVH is safe with careful screening. Our data strongly suggest that we should reduce the number of severe post hemorrhagic hydrocephalus in these infants.

Galimova Rezida Maratovna,
c. m. n., neurosurgeon in the neurosurgery
department in RCHB
e-mail: rezida@galimova.com

REFERENCES

1. Ahman P.A., Lazzara A., Dykes F.D. Intraventricular hemorrhage in the high risk preterm infants: incidence and outcome. *Ann. Neurology*. 1980. Vol. 7. P. 118–124.
2. Beverly D.W., Chance G.W., Coates C.F. Intraventricular hemorrhage: timing of occurrence and relation to perinatal events. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1984. Vol. 91. P. 1007–1013.
3. Brinker T., Seifert V., Dietz H. Subacute hydrocephalus after experimental subarachnoid hemorrhage: its prevention by intrathecal fibrinolysis with recombinant tissue plasminogen activator. *Neurosurgery*. 1992. Vol. 31. P. 301–311.
4. Hansen A., Volpe J.J., Goumnerova L.C. Intraventricular urokinase for the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatric Neurology*. 1997. Vol. 17. P. 213–217.
5. Hudgins R.J., Boydston W.R., Adler S.R. Treatment of intraventricular hemorrhage in the premature infant with urokinase. A preliminary study. *Pediatrics* *Neurosurgery*. 1994. Vol. 20. P. 190–197.
6. Levy M.L., Masri L.S., McComb J.G. Outcome for preterm infants with germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1997. Vol. 41 (5). P. 1111–1117.
7. Luciano R., Velardi F., Romagnoli C., Papacci P., De Stefano V. Failure of fibrinolytic endoventricular treatment to prevent neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Child's Nervous System*. 1997. Vol. 13. P. 73–76.
8. Mantovani J.F., Pasternak J.F., Mathew O.P., Allen W.C., Mills M.T., Casper J., Volpe J.J. Failure of daily lumbar punctures to prevent the development of hydrocephalus following intraventricular hemorrhage. *Journal of Pediatrics*. 1980. Vol. 97. P. 278–281.
9. Ment L.R., Oh W., Philip A.G. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J. Pediatrics*. 1992. Vol. 121. P. 776–783.
10. Murphy D.J. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies. *British Medical Journal*. 1997. Vol. 314. P. 404.
11. Paneth N., Pinto-Martin J., Gardiner J. Incidence and timing of germinal matrix / intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *American J. Epidemiology*. 1993. Vol. 137. P. 1167–1176.
12. Papile L.S., Burstein J., Burstein R. Incidence and evolution of the subependymal intraventricular hemorrhage: a study of infants with weights less than 1500 grams. *J. Pediatr.* 1978. Vol. 92. P. 529–534.
13. Savman K., Blennow M., Hagberg H., Tarkowski E., Thoresen M., Whitelaw A. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with post-haemorrhagic ventricular dilatation. *Acta Paediatrica*. 2002. Vol. 12. P. 1357–1363.
14. Shinnar S., Gammon K., Bergman E.W., Epstein J.M., Freeman J.M. Management of hydrocephalus in infancy: use of acetazolamide and furosemide to avoid cerebrospinal fluid shunts. *Pediatrics*. 1985. Vol. 107. P. 31–37.
15. Vakrilova L., Emilova Z., Sluncheva B. Problems and outcome in extremely low birth weight newborns, depending on the mode of delivery. *Akush. Ginekol. [Sofia]*. 2002. Vol. 41. P. 24–27.
16. Ventriculomegaly Trial Group. Randomized trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch. Diseases of Children*. 1990. Vol. 65. P. 3–10.
17. Ventriculomegaly Trial Group. Randomized trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation: results at 30 months. *Arch. Diseases of Children*. 1994. Vol. 70. P. 129–136.
18. Volpe J.J. Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts. Part I. *Ann. of Neurology*. 1989. Vol. 25 (1). P. 3–11.
19. Volpe J.J. Brain injury in the premature infant – from pathogenesis to prevention. *Brain Development*. 1997. Vol. 19. P. 519–534.
20. Whitelaw A. Low dose intraventricular fibrinolytic therapy to prevent posthemorrhagic hydrocephalus. *Arch. Diseases of Children*. 1992. Vol. 67. P. 12–14.
21. Whitelaw A., Mowinkel M.C., Abildgaard U. Low levels of plasminogen in cerebrospinal fluid after intraventricular hemorrhage: a limiting factor for clot lysis? *Acta Paediatrica*. 1997. Vol. 86. P. 995–998.
22. Whitelaw A., Christie S., Pople I. Transforming growth factor-beta1: a possible signal molecule for posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatric Research*. 1999. Vol. 46. P. 576–580.
23. Whitelaw A. Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants. *Cochrane library*. Is. 1. Oxford: Update Software, 2000.
24. Whitelaw A., Pople I., Cherian S., Evans D., Thoresen M. Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by DRIFT (Drainage, Irrigation and Fibrinolytic Therapy). *Pediatrics*. 2005.



© Коллектив авторов, 2015

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МЕНИНГОТЕЛИОМАТОЗНОЙ МЕНИНГИОМЫ У РЕБЕНКА ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Г. В. Летягин, В. Е. Данилин, Д. А. Рзаев, С. А. Ким, А. А. Сысоева, Н. Н. Серпенинова

Федеральный центр нейрохирургии, Новосибирск, Россия

Региональный центр высоких медицинских технологий, Новосибирск, Россия

Представлено редкое наблюдение менинготелиоматозной менингиомы у ребенка дошкольного возраста. Характер заболевания был выявлен только на операции. Это заболевание представляет интерес с точки зрения редко встречающейся в детском возрасте патологии и связанной с этим трудности в диагностике и лечении данных опухолей у детей, а само наблюдение является весьма показательным.

Ключевые слова: менингиома, менинготелиоматоз, опухоли головного мозга у детей.

CLINICAL CASE OF MENINGOTHELIOMATOUS MENINGIOMA IN PRE-SCHOOL AGE INFANT

G. V. Letyagin, V. E. Danilin, D. A. Rzaev, S. A. Kim, A. A. Sysoeva, N. N. Serpeninova

Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russia

Regional Center of High Medical Technologies, Novosibirsk, Russia

Rare observation of meningotheliomatous meningioma in pre-school age infant was presented. The character of the disease was revealed only at the operation. This pathology is appealing interest because of its rareness in childhood and difficulties in the diagnosis and treatment of this disease in children, and observation itself was highly demonstrative.

Key words: meningioma, meningotheliomatous, child's brain tumors.

Введение

Менингиомы в детском возрасте являются редкой патологией и составляют, по данным разных авторов, 1–4 % от всех интракраниальных опухолей у детей [3, 7, 8, 12, 14, 15].

В отличие от взрослой популяции в детском возрасте менингиомы наблюдаются чаще у мальчиков [8, 12].

Факторами риска развития менингиом у детей является нейрофиброматоз 2-го типа (NF-2), а также ранее проведенная лучевая терапия, так называемые радиационные менингиомы [1, 6, 9].

Сочетание с нейрофиброматозом 2-го типа может быть плохим прогностическим фактором вследствие прогрессирования симптомов данного заболевания после оперативного вмешательства [5].

Хирургическое лечение менингиом у детей в настоящее время остается основным методом при условии тотального удаления образования

с вовлеченными твердой мозговой оболочкой и костью [13].

В педиатрической практике наиболее часто выявляются более агрессивные гистологические формы менингиом, чем у взрослых, что значительно ухудшает прогнозы после оперативного лечения [3, 6, 11].

По данным Э. Кароли (E. Caroli) с соавт., при исследовании 440 случаев менингиом у детей были определены наиболее частые гистологические формы по классификации ВОЗ: менинготелиоматозные (32 %), фибробластические (25 %), смешанные (22 %), анапластические (9 %), ангиоматозные (6 %), остальные формы (не более 1 %) [6]. У взрослых пациентов менингиомы четко исходят из твердой мозговой оболочки, у детей, напротив, эта связь прослеживается реже [1, 2, 6].

Менингиомы у пациентов детского возраста часто вызывают значительный гипер-

остоз вследствие ее инфильтративного роста [1, 10].

При конвекситальных менингиомах это выглядит как объемное образование, прорастающее в кость, пальпируемое под кожей, и является первым и на длительном протяжении времени подчас единственным симптомом данного заболевания у ребенка. Трудности диагностики менингиом у детей возникают из-за длительного бессимптомного течения заболевания и наиболее часто являются рентгенологической или интраоперационной гистологической находкой [6, 7].

В связи с актуальностью данной проблемы у детей мы представляем клиническое наблюдение бессимптомной менинготелиоматозной менингиомы у ребенка четырех лет.

Клинический случай

Пациент Т., 4 лет, поступил в ФГБУ ФЦН Новосибирска из детского дома г. Новосибирска с жалобами на выбухание в левой теменной области с пульсирующим участком в центральной части, задержку в психоречевом развитии.

Сведений о начале и развитии заболевания представлено не было, так как медицинских документов о раннем развитии ребенка в детском доме не сохранилось. При поступлении в детский дом (за 6 месяцев до операции) имелись лишь данные о проведенной хирургической коррекции врожденного порока сердца: дефекта межжелудочковой перегородки, открытого овального окна. При первичном осмотре неврологом дома ребенка выявлено плотное выбухание в левой теменной области с пульсирующим дефектом по центру, в связи с чем была выполнена компьютерная томография головного мозга, где были обнаружены признаки деформации левой теменной кости по типу «растущего» линейного перелома (предположительно травмы). Ребенок направлен на оперативное лечение в ФГБУ ФЦН.

Неврологический статус при поступлении: ребенок в ясном сознании. Оценка по ШКГ 15 баллов. Глазные яблоки правильной формы; отмечается сходящееся косоглазие боль-

ше за счет правого глазного яблока. Лицо симметричное. Девиация языка отсутствует. Говорит фразы, речь дизартрическая. Бульбарные расстройства отсутствуют. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, S=D. Парезы отсутствуют. Патологические рефлексы отсутствуют. Менингеальной симптоматики на момент осмотра нет. Нарушения функции тазовых органов нет.

Локальный статус: в левой теменной области отмечается выбухание костной плотности размером 4×4 см, в центральной части его определяется размягчение с незначительной пульсацией размером 1×4 см; мягкие ткани не изменены.

Данные исследований: по результатам томографического исследования (рис. 1) выявлены КТ-признаки неправильного вытянутой формы дефекта левой теменной кости размерами около 36×12 мм с неровными контурами, предположительно «растущий» перелом костей черепа, изменений в веществе головного мозга нет.

На основании результатов клинико-неврологического обследования и данных нейровизуализационных методов исследования пациенту был выставлен диагноз: «растущий» перелом левой теменной кости.

Операция: Микрохирургическое удаление объемного образования левой теменной области, первичная краинопластика титановой пластины Synthes. На операции: после препаровки мягких тканей визуализирован дефект костей черепа, в который пролабировала измененная твердая мозговая оболочка; отступая на 1,5–2 см от края дефекта, с помощью электродрели выпилен костный лоскут размером 4×5 см, внутренняя пластина костного лоскута углублена и имеет множественные кратерообразные вдавления, кость истончена, ТМО плотно приращена к краям костного дефекта больше справа, костный лоскут удален из раны и отправлен на гистологическое исследование, после удаления костного лоскута обнаружен дефект в ТМО, в котором визуализирована опухолевая ткань плотной консистенции серого цвета без четких границ, микрохирургически опухолевая ткань удалена, отправлена

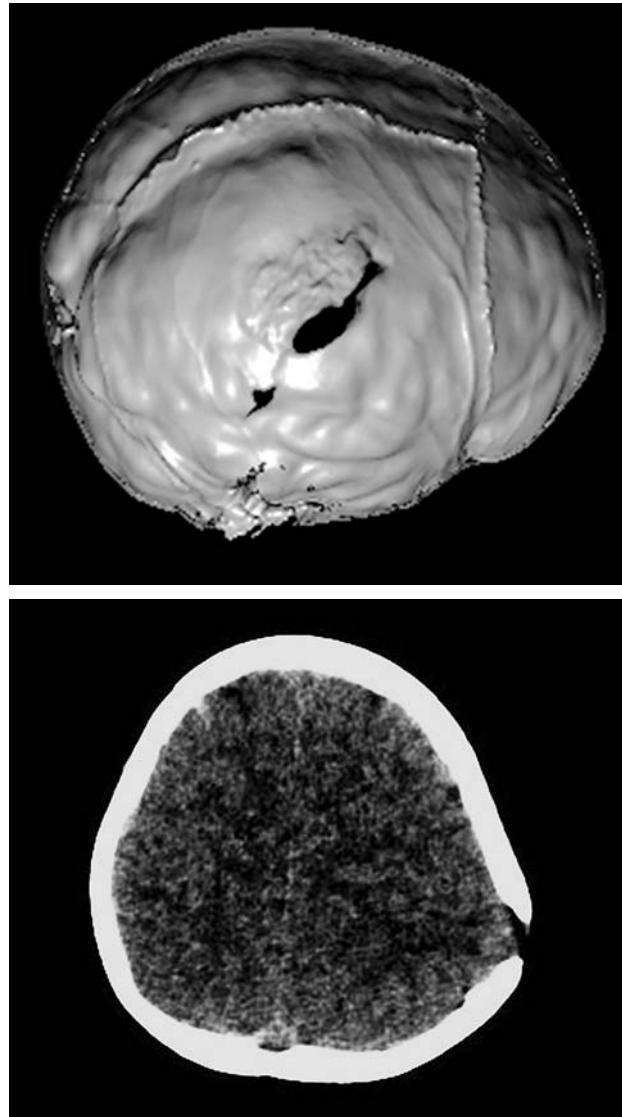


Рис. 1. МСКТ головного мозга ребенка Т.

Fig. 1. CT-scan of the brain of the child T.

на гистологическое исследование, пластика дефекта выполнена титановой пластиной с фиксацией титановыми винтами (рис. 2).

Гистологическое заключение: менинготелиоматозная менингиома (рис. 3).

Микроскопическая картина: в материале определяется костная ткань компактного строения с явлениями склероза и перестройки; признаков опухолевого роста в ней не определяется; в отдельном фрагменте имеется грубоволокнистая ткань утолщенной ТМО с подле-

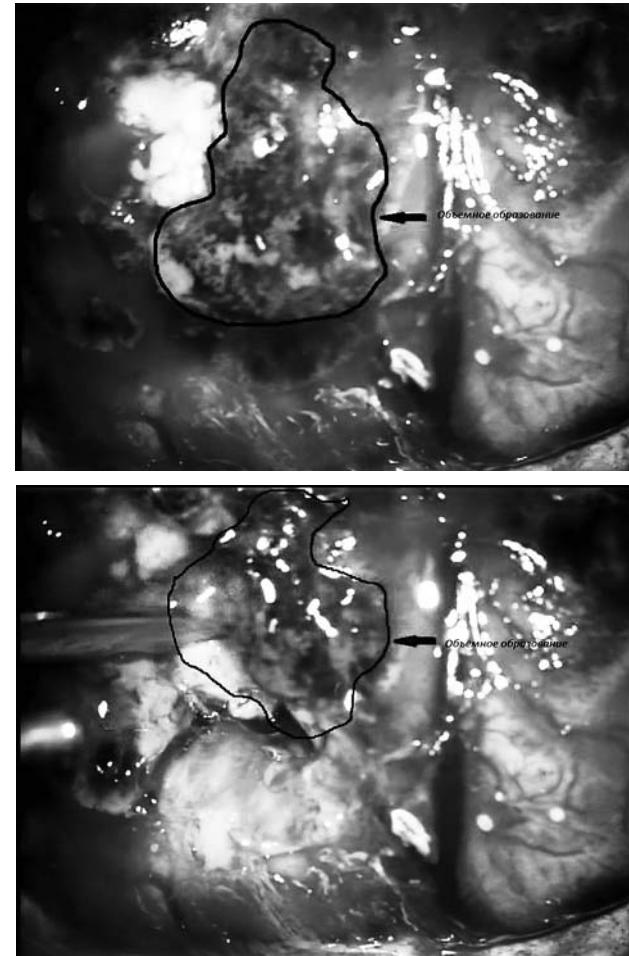


Рис. 2. Интраоперационные фотографии, стрелками указаны опухолевая ткань

Fig. 2. Intraoperative photos, arrows indicated the tumor tissue

жащим веществом коры мозга и между ними при последующих серийных срезах в ТМО определяется гнездно-солидная пролиферация эндотелиоподобных клеток, патогномоничных для менинготелиоматозной менингиомы.

Послеоперационный период: течение послеоперационного периода гладкое, дополнительного неврологического дефицита не наблюдалось, после заживления раны на 7-е сутки ребенок выписан под наблюдение невролога с рекомендациями выполнения контрольного МРТ головного мозга с контрастированием через 3 месяца.

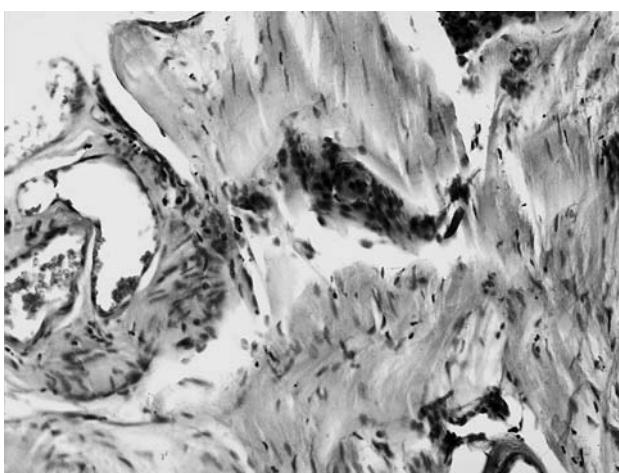


Рис. 3. Гистологическая картина

Fig. 3. Histological image

По результатам послеоперационной МРТ с контрастированием, выполненной на 2-е сутки после операции, опухолевая ткань в зоне оперативного вмешательства не визуализируется (рис. 4).

Обсуждение

Данное наблюдение представляет интерес как редко встречающаяся патология в детском возрасте, вызывающая в связи с этим трудности в диагностике и лечении таких менингиом у детей.

В нашем случае клинико-рентгенологическая картина «растущего» перелома и отсутствие достоверного анамнеза заболевания за-

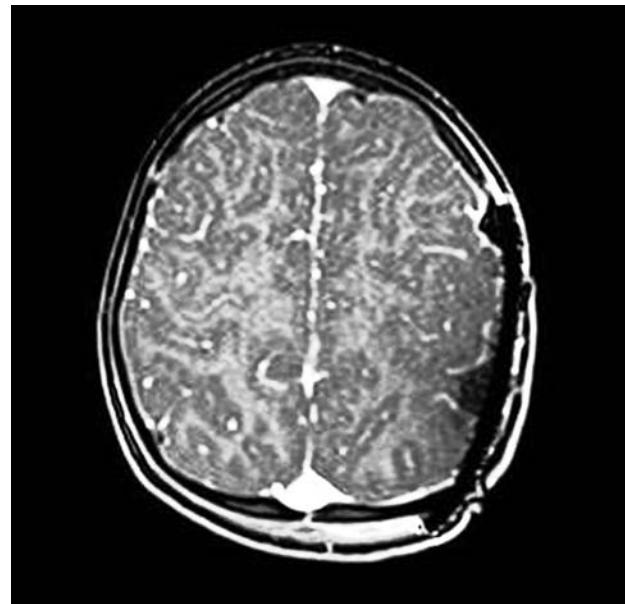
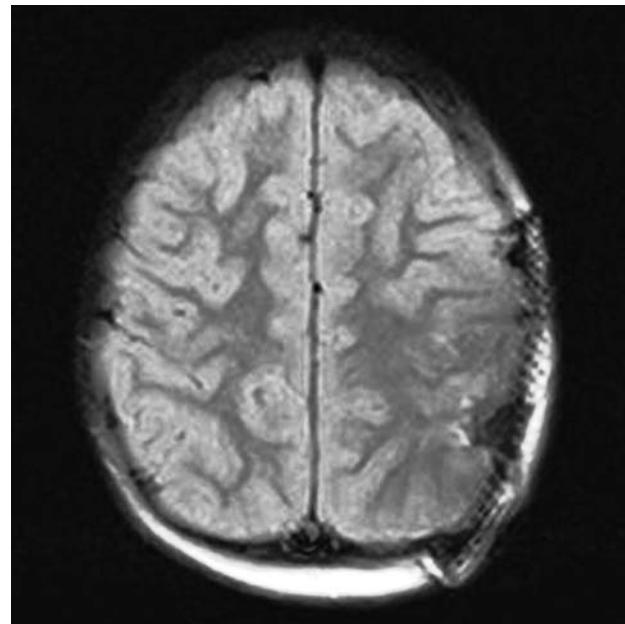


Рис. 4. МРТ головного мозга на вторые сутки после операции с контрастированием, послеоперационный контроль

Fig. 4. MRI of the brain with contrast, postoperative control, two days after operation

труднило диагностику объемного образования головного мозга, и данный гистологический диагноз был результатом интраоперационной находки. В литературе нам не встретилось описания случаев менингиом с дефектом костей

черепа и твердой мозговой оболочки; по данным многих авторов, гиперостоз является одним из диагностических критериев данного заболевания у детей.

Анализируя данное наблюдение, можно сделать следующий вывод: несмотря на редкую встречаемость менингиом у детей, нужна онкологическая настороженность во время диагностического поиска у пациентов, имеющих схожие деформации костей черепа, что может являться единственным указанием на объемное образование при бессимптомном течении заболевания, как представлено в нашем клиническом случае.

Поэтому мы считаем необходимым в подобных случаях всем детям выполнять на дооперационном этапе не только компьютерное томографическое исследование, но и скрининговую магнитно-резонансную томографию головного мозга, так как при выявлении опухолевого процесса тактика хирургического вмешательства может в значительной мере измениться.

Данилин Василий Евгеньевич,
врач-нейрохирург, нейрохирургическое
отделение № 1 (детское) ФГБУ ФЦН
e-mail: v_danilin@neuronsk.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Alexiou G.A., Mpairamidis E., Psarros A., Sfakianos G., Prodromou N. *Intracranial Meningiomas in Children* // *Pediatric Neurosurgery*. – 2008. – N 44. – P. 373–375.
2. Artico M., Ferrante L., Cervoni L., Fortuna A. *Pediatric cystic meningioma: report of three cases* // *Childs Nervous System*. – 1995. – N 11. – P. 137–140.
3. Baumgartner J.E., Sorenson J.M. *Meningioma in the pediatric population* // *Journal of Neuro-Oncology*. – 1996. – N 29 (3). – P. 223–228.
4. Caroli E., Russillo M., Ferrante L. *Intracranial Meningiomas in Children: Report of 27 New Cases and Critical Analysis of 440 Cases Reported in the Literature* // *Journal of Child Neurology*. – 2006. – N 21 (1). – P. 31–44.
5. Di Rocco C., Di Rienzo A. *Meningiomas in childhood* // *Critical Reviews in Neurosurgery*. – 1999. – N 9. – P. 180–188.
6. Drake J.M., Hendrick E.B., Becker L.E., Chuang S.H., Hoffman H.J., Humphreys R.P. *Intracranial meningiomas in children* // *Pediatr Neurosci*. – 1985. – N 12. – P. 134–139.
7. Glasier C.M., Husain M.M., Chadduck W., Boop F.A. *Meningiomas in Children: MR and Histopathologic Findings* // *AJNR, USA: American Society of Neuroradiology*. – 1993. – Jan./Feb. N 14. – P. 237–241.
8. Nakasu S., Hirano A., Shimura T., Llena J.F. *Incidental meningiomas at autopsy study* // *Surgical Neurology*. – 1987. – N 27. – P. 319–322.
9. Perry A., Giannini C., Raghavan R., Scheithauer B. W., Banerjee R., Margraf L., Bowers D. C., Lytle R.A., Newsham I.F., Gutmann D. H. *Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases* // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2001. – N 60. – P. 994–1003.
10. Pompili A., Derome P.J., Visot A., Guiot G. *Hypertostosing meningiomas of the sphenoid ridge: clinical features, surgical therapy, and long-term observations – review of 49 cases* // *Surgical Neurology*. – 1982. – N 17. – P. 411–416.
11. Sandberg D.I., Edgar M.A., Resch L., Rutka J.T., Becker L.E., Souweidane M.M. *MIB-1 staining index of pediatric meningiomas* // *Neurosurgery*. – 2001. – N 48. – P. 590–595.
12. Schut L., Canady A.I., Sutton L.N., Bruce D.A. *Meningeal tumors in children* // *Pediatric Neurosurgery*. – 1994. – N 20. – P. 207–213.
13. Tyagi A., Chakrabarty A., Franks A. *MIB1 proliferation index in meningiomas: does it predict recurrence? A clinicopathological study* // *British Journal of Neurosurgery*. – 2004. – N 18. – P. 357–361.
14. Tufan K., Dogulu F., Kurt G., Emmez H., Cevikler N., Baykaner M.K. *Intracranial meningiomas of childhood and adolescence* // *Pediatric Neurosurgery*. – 2005. – N 41. – P. 1–7.
15. Ким А.В., Самочерных К.А. *Новообразования головного мозга у детей первых двух лет жизни* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. – 2010. – № 3–4. – С. 82–94.

REFERENCES

1. Alexiou G.A., Mpairamidis E., Psarros A., Sfakianos G., Prodromou N. *Intracranial Meningiomas in Children*. Pediatric Neurosurgery. 2008. N 44. P. 373–375.
2. Artico M., Ferrante L., Cervoni L., Fortuna A. *Pediatric cystic meningioma: report of three cases*. Childs Nervous System. 1995. N 11. P. 137–140.
3. Baumgartner J.E., Sorenson J.M. *Meningioma in the pediatric population*. Journal of Neuro-Oncology. 1996. N 29 (3). P. 223–228.
4. Caroli E., Russillo M., Ferrante L. *Intracranial Meningiomas in Children: Report of 27 New Cases and*

Critical Analysis of 440 Cases Reported in the Literature. *Journal of Child Neurology*. 2006. N 21 (1). P. 31–44.

5. *Di Rocco C., Di Rienzo A.* Meningiomas in childhood. *Critical Reviews in Neurosurgery*. 1999. N 9. P. 180–188.

6. *Drake J.M., Hendrick E.B., Becker L.E., Chuang S.H., Hoffman H.J., Humphreys R.P.* Intracranial meningiomas in children. *Pediatr Neurosci*. 1985. N 12. P. 134–139.

7. *Glasier C.M., Husain M.M., Chadduck W., Boop F.A.* Meningiomas in Children: MR and Histopathologic Findings. *AJNR*. 1993. Jan./Feb. N 14. P. 237–241.

8. *Nakasu S., Hirano A., Shimura T., Llena J.F.* Incidental meningiomas at autopsy study. *Surgical Neurology*. 1987. N 27. P. 319–322.

9. *Perry A., Giannini C., Raghavan R., Scheithauer B.W., Banerjee R., Margraf L., Bowers D.C., Lytle R.A., Newsham I.F., Gutmann D.H.* Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2001. N 60. P. 994–1003.

10. *Pompili A., Derome P.J., Visot A., Guiot G.* Hyperostosing meningiomas of the sphenoid ridge: clinical features, surgical therapy, and long-term observations – review of 49 cases. *Surgical Neurology*. 1982. N 17. P. 411–416.

11. *Sandberg D.I., Edgar M.A., Resch L., Rutka J.T., Becker L.E., Souweidane M.M.* MIB-1 staining index of pediatric meningiomas. *Neurosurgery*. 2001. N 48. P. 590–595.

12. *Schut L., Canady A.I., Sutton L.N., Bruce D.A.* Meningeal tumors in children. *Pediatric Neurosurgery*. 1994. N 20. P. 207–213.

13. *Tyagi A., Chakrabarty A., Franks A.* MIB1 proliferation index in meningiomas: does it predict recurrence? A clinicopathological study. *British Journal of Neurosurgery*. 2004. N 18. P. 357–361.

14. *Tufan K., Dogulu F., Kurt G., Emmez H., Ceviker N., Baykaner M.K.* Intracranial meningiomas of childhood and adolescence. *Pediatric Neurosurgery*. 2005. N 41. P. 1–7.

15. *Kim A.V., Samochernykh K.A.* Novoobrazovaniya golovnogo mozga u detej pervyh dvuh let zhizni. *Nejrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2010. № 3–4. S. 82–94.

© Д.А. Мирсадыков, М.М. Абдумажитова, 2015

ОШИБКИ И ТРУДНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КИСТОЗНЫХ КРАНИОФАРИНГИОМ

Заметки из практики

Д. А. Мирсадыков, М. М. Абдумажитова

Ташкентский областной многопрофильный медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

В статье описывается наблюдение кистозной краниофарингиомы у пациента молодого возраста, который ранее был дважды оперирован в других клиниках. Согласно анамнезу, первоначально было выполнено субтотальное удаление опухоли из межгемисферного доступа. Эффект операции был кратковременным. Впоследствии (через 8 месяцев) осуществлена установка системы Оммайя в кисту краниофарингиомы. Вторая операция осложнилась ишемией ствола мозга с развитием альтернирующего синдрома. Клиническая симптоматика на момент поступления была представлена хиазматальным, альтернирующим, гидроцефальным и эпилептическим синдромами. Комплексное, в том числе и инвазивное обследование (оммайя-кистография) продемонстрировало несостоительность системы Оммайя. Выполнено (спустя 5 месяцев после второй операции) дренирование кисты краниофарингиомы другой системой Оммайя через лобно-кортикальный доступ. Последовала лучевая терапия, которая была приостановлена на 75% запланированной суммарной очаговой дозы в связи с возникновением серийных судорожных приступов. В дальнейшем на протяжении 3-х лет проводилось пункционное выведение кистозной жидкости с нарастанием межпункционных промежутков и при этом с постепенным уменьшением количества эвакуируемой жидкости. Клиническая симптоматика значительно улучшилась, достигнут коллапс кисты краниофарингиомы и редукция узлового компонента. Катамнез составил 3 года, функциональный исход у больного на уровне полной бытовой независимости.

Ключевые слова: кистозная краниофарингиома, магнитно-резонансная томография, мультислайсная компьютерная томография, хирургическое лечение, резервуар Оммайя, дренаж кисты, послеоперационные осложнения.

MISTAKES AND DIFFICULTIES OF CYSTIC CRANIOPHARYNGIOMA'S TREATMENT

Practical notes

D. A. Mirsadykov, M. M. Abdumazhitova

Polyfunctional medical centre of Tashkent region, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Observation of cystic craniopharyngioma in young patient, which was earlier operated twice in other clinics was described in this article. Initially a subtotal removal of tumor from interhemispheric access was carried out. The operation had a short-duration effect. Subsequently (after 8 months) installation of Ommaya's system to the craniopharyngioma's cyst was performed. After the second operation, a complication in the form of ischemia of the brain-stem with development of alternation syndrome was noted. Clinical symptomatics, at the moment of admission, was represented by chiasmatic, alternate, hydrocephalic and epileptic syndromes. Complex, including invasive research (ommayacystography) ascertained insolvent ness of Ommaya's system. It was performed drainage of craniopharyngioma's cyst by the other system of Ommaya through frontal-cortical access (in 5 months after the second operation). The radiation therapy was conducted, which was stopped for a while on 75% of planned out total basic dose in connection with the beginning of serial convulsive attacks. Further on, in the duration of three years was made punctual removal of cystic fluid with the increasing of interpunctual intervals and besides with the gradual reduction of the quantity of evacuating fluid. Clinical symptomasy was considerably improved, collapse of craniopharyngioma's cyst and reduction of knotty component were achieved. Catamnesis made 3 years, functional outcome of the patient on the level of full living independence.

Key words: cystic craniopharyngioma, magnetic resonance imaging, multislice computer tomography, surgical treatment, Ommaya reservoir, cyst drainage, complications postoperative.

Мы легко забываем свои ошибки,
когда они известны лишь нам одним.
Франсуа де Ларошфуко

Удаление опухоли, а затем вспомогательное лечение (лучевая терапия, внутриполостное введение радионуклидов, противоопухолевых антибиотиков и гамма-нож) являются при больших кистозных краинифарингиомах общепризнанным стандартом [5, 8, 18, 21, 24, 25, 42, 44, 46, 47]. Результаты лечения краинифарингиом, в том числе и кистозных, нередко не удовлетворяют пациентов и врачей [18, 22, 34, 40]. Неудовлетворительные результаты обусловлены как рецидивами новообразований (от 14 до 53%), так и осложнениями лечебных мероприятий с летальностью до 17,3% [2, 3, 26, 41, 45, 50]. Частота различных хирургических осложнений не всегда напрямую связана с интраоперационной визуализацией [28, 50].

Ведение больных краинифарингиомой остается постоянным источником дебатов между сторонниками радикальной резекции на первой операции и защитниками субтотального удаления. Последние отстаивают свою точку зрения исходя из тех позиций, что удаление может иметь разрушительные последствия в случае травматизации гипоталамуса или зрительных нервов [3, 18, 36, 40, 43]. Наибольшие трудности вызывают повторные операции в связи с жесткой адгезией опухоли в окружающие структуры [39].

Необходимость применения дренирования кист в резервуар Оммайя возникает преимущественно в неординарных ситуациях и при невозможности полной экстирпации опухоли [27, 41]. При функционном лечении без введения химиопрепараторов длительность ремиссии связывают с количеством пункций [4, 19, 47].

Показания к операции, техника установки катетеров, эффективность внутрикистозной химиотерапии, эволюция кист, отдаленный прогноз остаются предметом острой дискуссии [1, 9, 10, 13, 15, 16, 19, 23, 29, 31, 49]. Установка катетера системы Оммайя не всегда однотипна и зависит от направления роста кисты. Обычно для пункции и дренирования кист краинифарингиомы традиционно

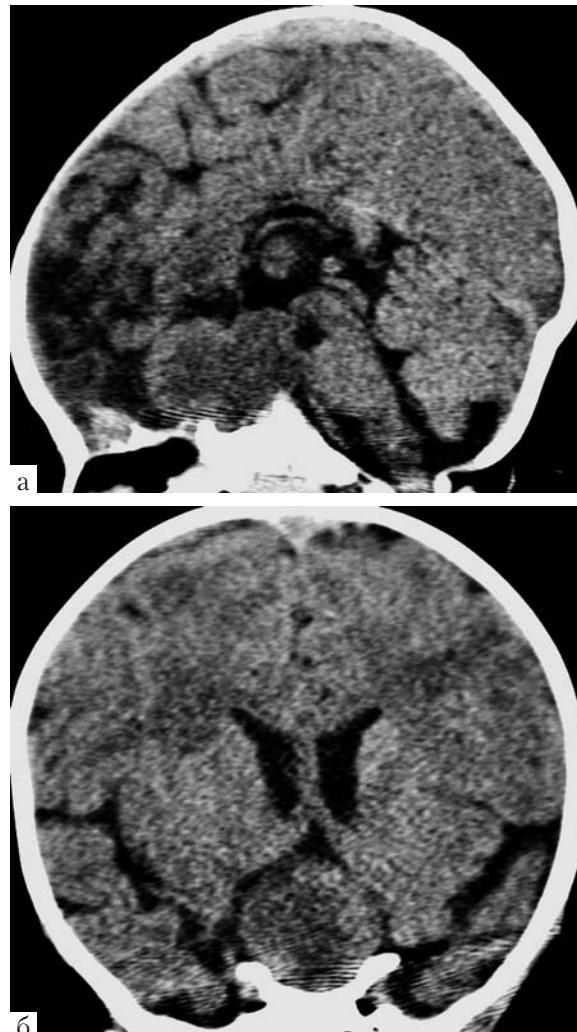


Рис. 1. МСКТ пациентки, 8 месяцев: а — сагиттальная реконструкция. Визуализируется киста краинифарингиомы с антеселлярным распространением; б — фронтальная реконструкция. Боковые желудочки мозга не расширены

Fig. 1. MSCT (multi-slice computed tomography) of 8 month patient: a — sagittal reconstruction. Visualize craniopharyngioma's cyst with antesellar spread; б — frontal reconstruction. Lateral ventricles of cerebrum are not enlarged

используют классический премоторный доступ и реже подход через височную долю [4, 20, 32]. При переднем направлении роста кисты и отсутствии гидроцефального расширения боковых желудочков классический способ катетеризации кисты неприемлем (рис. 1, а, б).

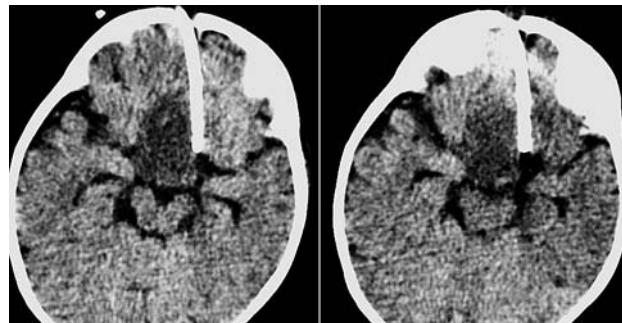


Рис. 2. МСКТ той же пациентки, аксиальный срез. После неудавшейся имплантации системы Оммайя. Визуализируется киста краниофарингиомы, катетер резервуара располагается пристеночно за пределами кисты в обонятельной цистерне (*cisterna sulcus olfactorii*)

Fig. 2. MSCT of the same patient (axial slice). After failed implantation of Ommaya's system. Visualize craniopharyngioma's cyst, reservoir's catheter is located by wall out of cyst's boundary in the *cisterna sulcus olfactorii*

Затруднения катетеризации возникают и тогда, когда капсула кисты сверхгидрана и перфорация кисты сопряжена с техническими трудностями. Даже штатный катетер Оммайя не всегда позволяет перфорировать ригидную стенку кисты [4]. Нередко попытки катетеризации приводят к тому, что катетер рикошетит от капсулы кисты и проскальзывает мимо. Наш ранний опыт на начальных этапах освоения методики демонстрирует подобную ситуацию (рис. 2). По томограммам видно, что несмотря на грудной возраст ребенка капсула кисты оказалась ригидной и «не поддалась» дренированию. Уместно также отметить, что среди всех больных с кистозными краниофарингиомами взрослый контингент составляет 33,8% [4].

Сложности имплантации вынуждают клиницистов искать более безопасные и менее инвазивные методы размещения катетера системы Оммайя. Для этого могут быть использованы различные вспомогательные технологии: стереотаксический метод; интраоперационная магнитно-резонансная (МРТ), компьютерно-томографическая (КТ) и нейросонографическая (НСГ) навигации; нейроэндоскопиче-

ский контроль; эндоскопическое стентирование кисты и др. [4, 11, 14, 17, 30, 33, 39, 48, 49].

С целью демонстрации возникших сложностей при лечении кистозной краниофарингиомы у молодого пациента, путей преодоления возможных последствий, а также длительной клинической ремиссии с коллапсом кисты предлагаем наблюдение из практики.

Молодой человек 23 лет обратился в клинику ТОММЦ с жалобами на частое мочеиспускание, ночной энурез, периодические «провалы» в памяти, общую слабость. Из анамнеза выяснилось, что заболевание развивалось постепенно, когда в возрасте 15 лет родители отметили отставание мальчика от ровесников. Эндокринологом была назначена терапия. В 20 лет больного стали беспокоить головные боли, слабость, температура (до 37,7 °C), пропал интерес к учебе. На фоне терапии, назначенной эндокринологом, на высоте головной боли отмечались судорожные припадки с потерей сознания. По МРТ диагностирована краниофарингиома (рис. 3, а-в). В возрасте 22 лет оперирован в одной из ведущих зарубежных клиник, где было выполнено «субтотальное удаление краниофарингиомы межгемисферным доступом в лобной области». Состояние больного после операции несколько улучшилось.

Через 6 месяцев после операции размеры кисты по МРТ вновь увеличились (рис. 4), visus к тому моменту составлял: OD ≈ 0,7; OS ≈ 0,9. Через 8 месяцев после первой операции в другой из ведущих зарубежных клиник выполнена операция установки системы Оммайя через премоторный доступ справа. Установка системы осложнилась повреждением катетером среднего мозга. В клинической картине появились парез III, VI и XII нервов справа, ограничение взора вправо. В тот же день повторным приемом была выполнена переимплантация катетера системы Оммайя. В раннем послеоперационном периоде посредством пункций резервуара в общей сложности эвакуировано 80 мл кистозной жидкости. Во время последней пункции резервуара (перед выпиской из стационара) был получен ликвор. Этот факт свидетельствует о том, что при переимплантации кистозного катетера были допущены просчеты, так как по мере эвакуации кис-

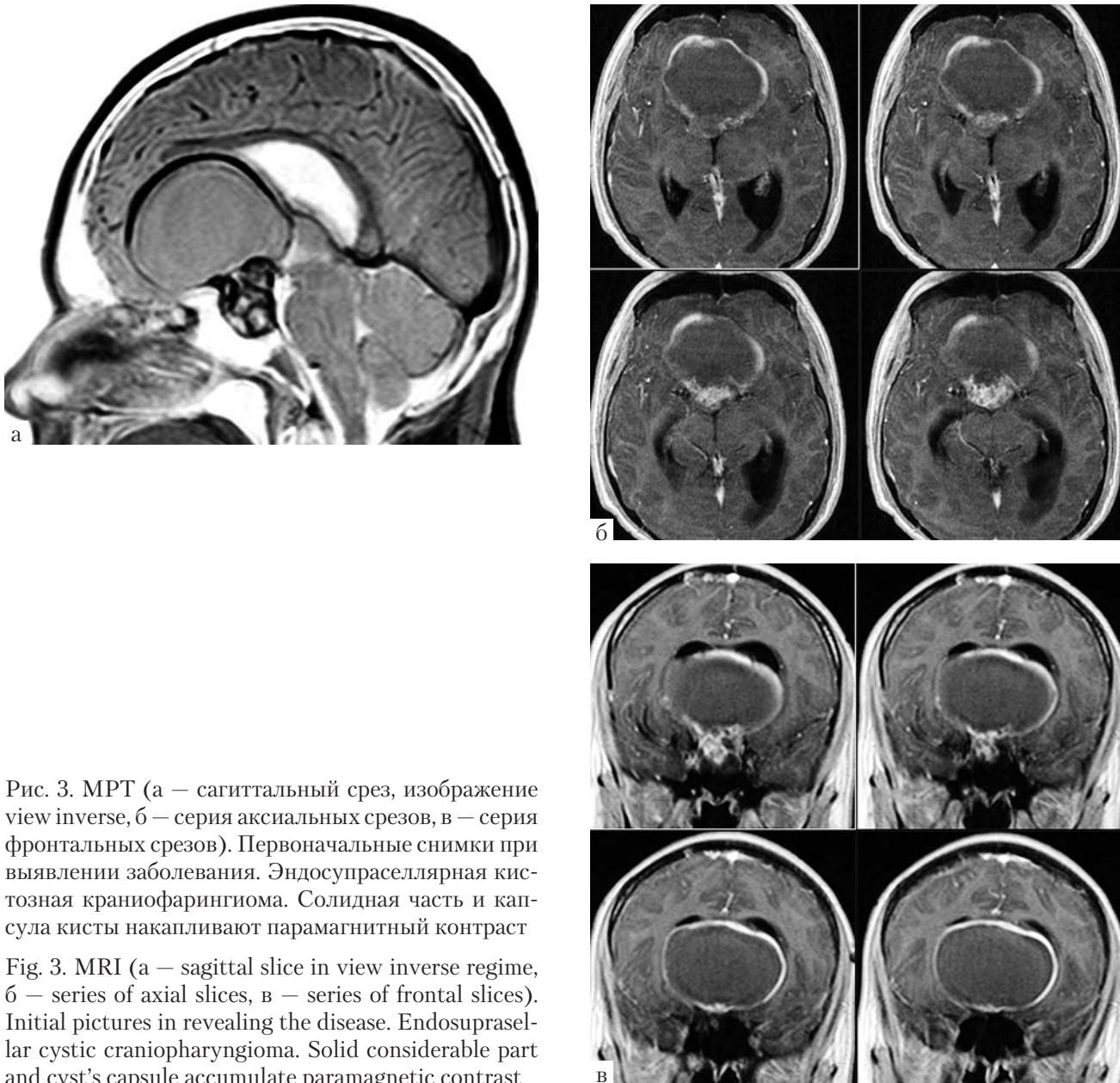


Рис. 3. МРТ (а – сагиттальный срез, изображение view inverse, б – серия аксиальных срезов, в – серия фронтальных срезов). Первоначальные снимки при выявлении заболевания. Эндосупраселлярная кистозная краниофарингиома. Солидная часть и капсула кисты накапливают парамагнитный контраст

Fig. 3. MRI (a – sagittal slice in view inverse regime, б – series of axial slices, в – series of frontal slices). Initial pictures in revealing the disease. Endosuprasellar cystic craniopharyngioma. Solid considerable part and cyst's capsule accumulate paramagnetic contrast

тозной жидкости и сокращения опухолевого пузыря часть катетера (а возможно и весь) «вытянулась» за пределы полости кисты, и боковые отверстия катетера оказались в просвете ликворной системы (рис. 5).

После второй операции состояние больного несколько стабилизировалось, хотя были очевидны правосторонний альтернирующий синдром с уровня среднего мозга и моста с левосторонним гемипарезом, хиазмальный син-

дром, гипопитуитаризм. При этом visus составлял: OD \approx 0,3; OS \approx 0,6.

При поступлении в ТОММЦ состояние больного субкомпенсированное. Нормостенического телосложения, среднего питания. В somaticском статусе острой и хронической патологии не выявлено. В речевой контакт вступает, правша. Взор ограничен вправо, слабость конвергенции, лагофтальм справа. Центральный парез VI и XII нервов справа. Сила мышц

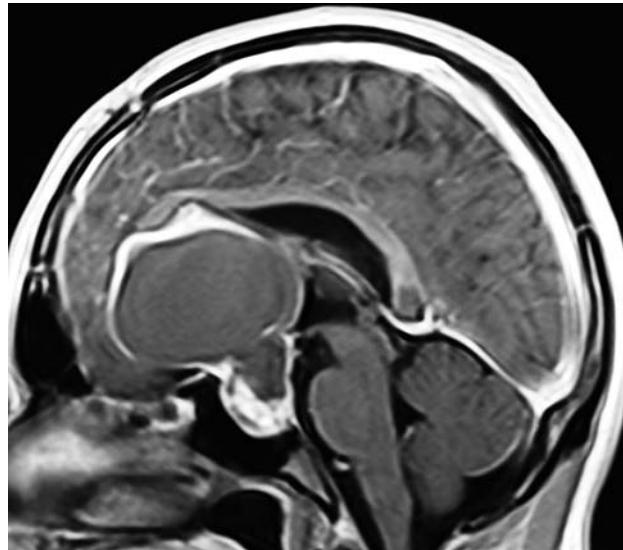


Рис. 4. МРТ (сагиттальный срез). Состояние через 6 месяцев после первой операции. Произошла реаккумуляция кисты

Fig. 4. MRI (sagittal slice). Condition in 6 month after the first operation. Reaccumulation of cyst has taken place

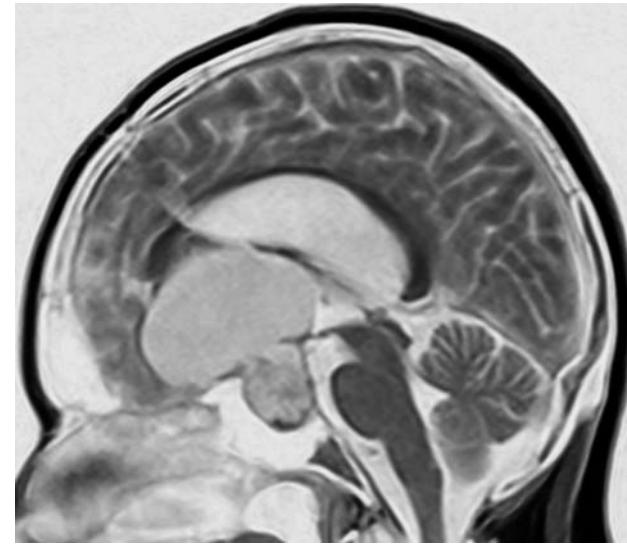


Рис. 6. МРТ (сагиттальный срез, изображение view inverse). Состояние через 4 месяца после второй операции. Размеры кисты вновь увеличились. Траектория катетера системы Оммайя располагается над кистой — миграция

Fig. 6. MRI (sagittal slice in view inverse regime). Condition in four months after the second operation. The sizes of the cyst increased again. The trajectory of Ommaya system's catheter is located above cyst — migration

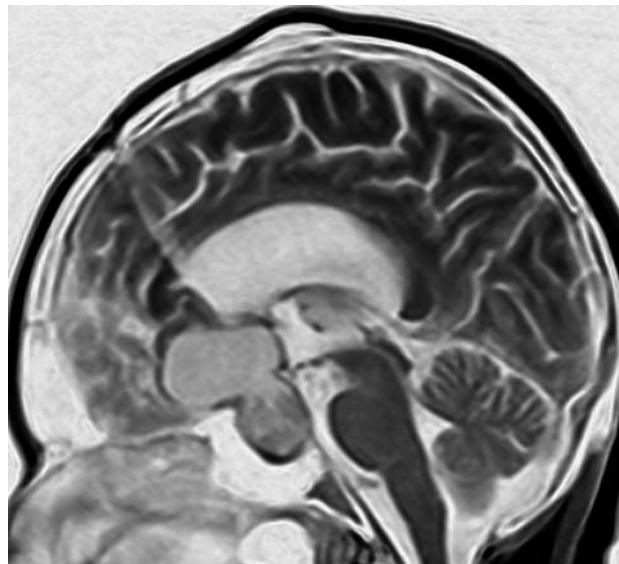


Рис. 5. МРТ (сагиттальный срез, изображение view inverse). Состояние через 1 месяц после второй операции. Видна траектория катетера системы Оммайя. Размеры кисты несколько уменьшились по сравнению с дооперационными

Fig. 5. MRI (sagittal slice, in view inverse regime). Condition in 1 month after the second operation. The trajectory of Ommaya system's catheter is seen. The sizes of the cyst decreased a little in comparison with preoperative period

по 5 баллов. В усложненной позе Ромберга неустойчив. Дискоординация с 2-х сторон. При нейропсихологическом тестировании выявлены: эмоциональная лабильность, неустойчивость внимания, нарушение памяти, расстройства тактильного гнозиса и динамического праксиса.

Эндокринологом констатировано тяжелое течение гипотиреоза II степени. Забегая вперед, отметим, что на протяжении всего периода наблюдения за пациентом (в том числе и по анамнестическим данным) гормональная дисфункция выражалась: низкими параметрами пролактина, Т3, Т4; скачкообразными изменениями концентрации кортизола и тиреотропного гормона. Наиболее характерными для пациента были устойчиво низкие концентрации тестостерона.

Офтальмологическое исследование выявило частичную атрофию правого диска зрительного нерва, бitemporальную гемианопсию при остроте зрения: OD \approx 0,2; OS \approx 0,4.

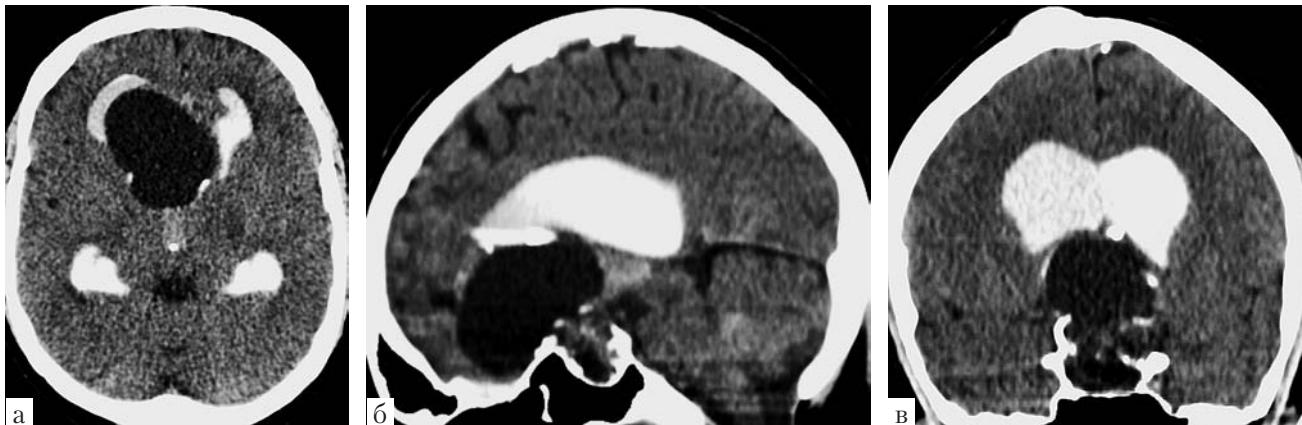


Рис. 7. МСКТ-вентрикулография, предполагалась «оммайя-кистография» (а — аксиальный срез, б — сагиттальная реконструкция, в — фронтальная реконструкция). Контрастный препарат распространяется по желудочковой системе. В полость кисты контраст не проникает

Fig. 7. MSCT ventriculography (a — axial slice, б — sagittal reconstruction, в — frontal reconstruction). Contrast preparation is spread on ventricular system. Contrast doesn't penetrate into the cyst's cavity

Картина МРТ (рис. 6) породила сомнения в состоятельности и герметичности системы резервуар–катетер–киста. Выполнена так называемая «оммайя-кистография», т. е. введение контрастного препарата в резервуар [38]. Результаты «оммайя-кистографии» констатировали миграцию катетера системы Оммайя за пределы кисты краниофарингиомы (рис. 7, а–в).

Наличие костного фрагмента, расположение помпы Оммайя (рис. 8) и послеоперационные рубцы создавали «помехи» для последующей хирургии и предопределили выбор нашей тактики. Ввиду того, что эндосупраселлярная киста больше распространялась антеселлярно субфронтально, а также поскольку ранее был использован премоторный подход, решено использовать лобно-кортикальный доступ.

Принимая во внимание наличие хиазмальной, эндокринной, пароксизмальной, стволовой и гидроцефальной симптоматики, больному произведена операция: Дренирование кисты краниофарингиомы резервуаром Оммайя.

Ход операции (отдельные этапы): просверлено фрезевое отверстие на костном фрагменте. Произведена пункция мозга канюлей в расчетном направлении, но получен прозрачный ликвор (из бокового желудочка).

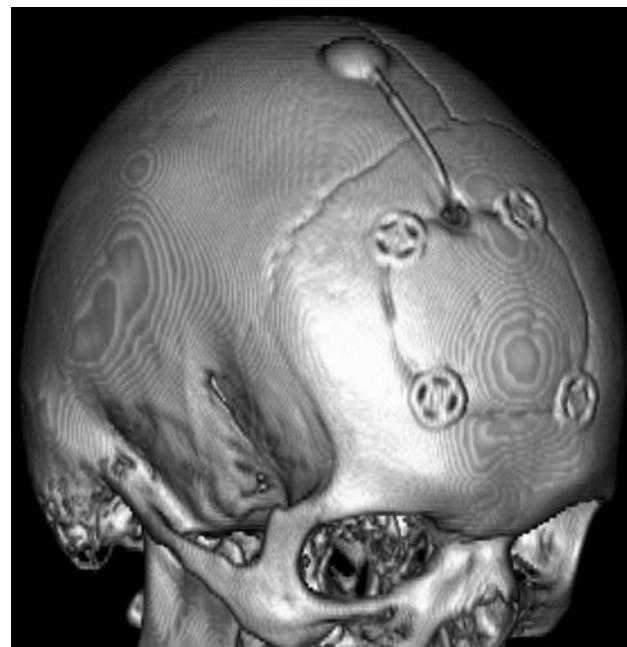


Рис. 8. МСКТ в режиме 3D-реконструкции. Консолидированный костный фрагмент — следствие первой операции. Резервуар Оммайя (тип резервуара с входным отверстием на стороне) с кистозным катетером — результат второй операции

Fig. 8. MSCT in regime 3D reconstruction. Consolidate osseous fragment is the result of the first operation. Ommaya reservoir (a type of reservoir with entrance orifice on the side) with cystic catheter — the result of the second operation



Рис. 9. МСКТ в режиме 3D-реконструкции. Атипичное расположение резервуара (тип резервуара с входным отверстием по центру в нижней части)

Fig. 9. MSCT in the regime of 3D reconstruction. Atypical location of reservoir (a type of reservoir with entrance orifice by the center in the lower part)

Изменено направление канюли и при этом на заданной глубине отмечено упругое сопротивление, но проткнуть стенку кисты канюлей не удалось. Осуществлена пункция кисты иглой для спинальной пункции и получена янтарного цвета жидкость. По траектории спинальной иглы выполнена пункция кисты троакаром. Учитывая собственный негативный опыт, а также технические трудности и осложнения, с которыми ранее столкнулись коллеги-нейрохирурги при установке первой системы Оммайя, для пункции кисты мы применили инструмент с острым наконечником — троакар. Через просвет троакара в полость кисты введен катетер и состыкован с резервуаром (рис. 9).

В послеоперационном периоде отмечено улучшение движений правого глазного яблока, картины глазного дна и поля зрения, *visus*: OD \approx 0,4; OS \approx 0,6. Походка стала более уверенной, менее шаткой. Больной стал предуп-

реждать о мочеиспускании, нормализовался ночной сон (без пробуждений). Поднялось настроение пациента и жизненный тонус.

В первое время после операции через день проводились пункции резервуара, и эвакуировалось от 5,0 до 14,0 мл янтарного цвета жидкости. Цитология кистозной жидкости обнаружила в мазке небольшие скопления нейтрофильных лейкоцитов, чешуйки эпителиальных клеток со стенки кисты; атипичные клетки не выявлены. После выписки из стационара продолжались пункции резервуара в амбулаторных условиях. Концентрация белка в кистозной жидкости составляла от 3,3 до 39,7 г/л (в среднем 31,3 г/л), цитоз от 0 до 12/3. При бактериологическом исследовании кистозного содержимого (№3) рост микроорганизмов отсутствовал.

Нестандартная установка системы Оммайя, наличие второго резервуара и высокий риск осложнений явились сдерживающими факторами для введения химиопрепаратов в резервуар [19, 38, 41, 44].

Через 4 месяца после последней операции больному был запланирован курс лучевой терапии по радикальной программе на область турецкого седла и гипофиза в 2 этапа. 1-й этап был завершен в СОД 30 Гр. Лучевая терапия осуществлялась на линейном ускорителе Primus K с 3-х полей. На фоне 2-го этапа облучения в РОД 2 Гр, с предполагаемой СОД до 50 Гр возникли серийные припадки, в связи с чем этап был завершен только наполовину. На период проведения лучевой терапии эвакуация кистозной жидкости через резервуар Оммайя проводилась 1 раз в неделю. После курса лучевой терапии *visus* соответствовал: OD \approx 0,2; OS \approx 0,8, и было отмечено резкое повышение концентрации белка в кистозной жидкости (до 39,7 г/л). Двухзначная концентрация белка кистозной жидкости держалась на протяжении 1,5 лет. Контрольная интроскопия (через 10 месяцев после 3-й операции и 4 месяца после лучевой терапии) показала положительную тенденцию (рис. 10).

В последующем продолжались периодические пункции резервуара. Постепенно промежутки между пункциями удлиняли (дабы

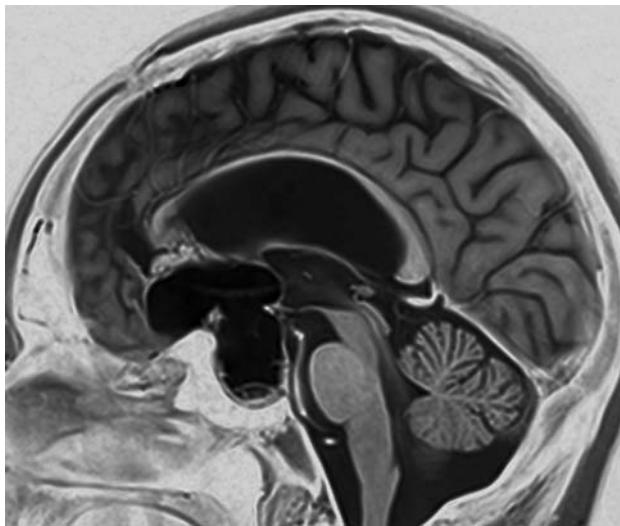


Рис. 10. МРТ (сагиттальный срез, изображение view inverse): через 10 месяцев после третьей операции и 4 месяца после лучевой терапии. Определяется уменьшение размеров супраселлярного компонента кисты, размеры эндоселлярного компонента существенно не изменились

Fig. 10. MRI (sagittal slice, in view inverse regime): in 10 months after the third operation and in 4 months after radiation therapy. Determined reduction of sizes of cyst's suprasellar component, sizes of endosellar component remained

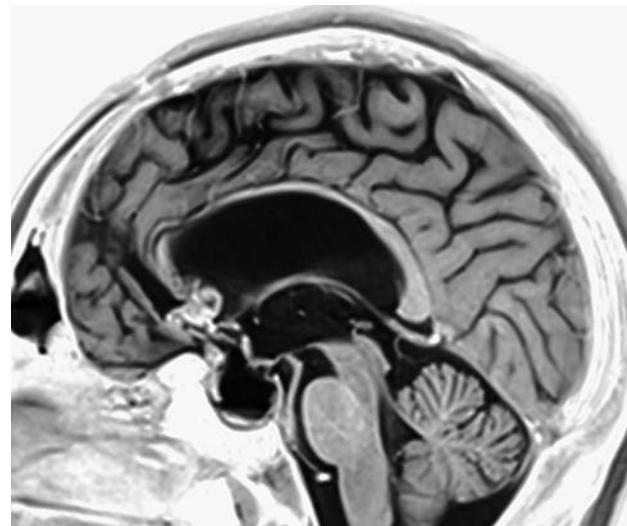


Рис. 11. МРТ (сагиттальный срез, изображение view inverse): через 3 года после третьей операции и 2,5 года после лучевой терапии. Коллапс супраселлярного компонента кисты, уменьшение размеров эндоселлярного компонента (кистозная трансформация эндоселлярного солидного компонента), расправление III желудочка

Fig. 11. MRI (sagittal slice in view inverse): in 3 years after the third operation and in 2,5 years after radiation therapy. Collapse of cyst's suprasellar component, reduction of endosellar component's sizes (cystic transformation of endosellar solid component), straightening of the third ventricle

не получить эффекта раздаивания), и при этом количество выводимой кистозной жидкости уменьшалось. Через три года периодичность пункций сократилась до 1 раза в 3,5 месяца с эвакуацией 0,3–0,6 мл жидкости. Ощутимое уменьшение размеров кисты и интенсивности сигнала от узлового компонента по томограммам было отмечено только через 1,5 года после третьей операции и 1 год после лучевой терапии (рис. 11).

Особого внимания у представленного пациента заслуживает пароксизмальный симптомокомплекс. Начало припадков было зафиксировано за 1 месяц до первой операции. По ЭЭГ регистрировалась фокальная активность, исходящая из правой височно-затылочной области коры мозга. Через 3 месяца после первой операции был один эпизод статусных припадков. После второй операции несколько дней подряд наблюдались серийные припадки,

в связи с чем были назначены два противоэпилептических препарата (конвулекс 300, 3 раза в день, и финлепсин 100, 1 раз в день). Через 2 месяца нейрохирургом региональной клиники (ошибочно предполагавшим расположение катетера в кисте краинофарингиомы) произведено одномоментное выведение порядка 25–30 мл ликвора из резервуара Оммайя. На фоне форсированного выведения ЦСЖ возникла серия судорожных припадков. После третьей операции (на 4-е сутки) во время ночного сна имел место генерализованный эпилептический припадок аверсивного характера продолжительностью 2–3 минуты. Доза противосудорожных препаратов была увеличена в 1,5 раза. Статусное течение судорог возобновилось на фоне проведения курса лучевой терапии, причем 4 эпизода серийных припадков

имели промежутки от 5 до 23 дней. До последнего времени принимал депакин, но в связи с нормальной картиной ЭЭГ родители больного решили прекратить прием препарата (до отмены принимал по $0,50 \times 2$ раза). Вызывает интерес, что судорожные припадки у больного имели склонность к серийному (статусному) течению. Спровоцированные эпилептические приступы были сопряжены с хирургическими манипуляциями, лучевой терапией либо были обусловлены нарушением врачебных рекомендаций.

На текущий момент социальная и бытовая адаптация больного оцениваются как II степень по градации Т. С. Красновой [7], а именно: удовлетворительное состояние; социальная адаптация в семье; острота зрения ниже 0,5; дефицит поля зрения 50%; базальные и пирамидные симптомы; эндокринные нарушения компенсируются частично [7, 26].

Представленный пример демонстрирует функциональный результат «консервативного» хирургического подхода, дополненного лучевой терапией у пациента с рецидивирующей гигантской кистозной крациофарингиомой «агрессивного» типа [6]. Несмотря на трудности и осложнения удалось добиться приемлемого клинического результата и избежать процесса малигнизации, несмотря на ее адамантиноподобный тип [12].

Целью демонстрации являлся ряд заслуживающих внимания обстоятельств: 1) выбор метода установки второй системы Оммайя; 2) методические приемы установки системы Оммайя в полость кисты крациофарингиомы (атипичный характер имплантации системы Оммайя, в том числе при посредстве острого инструмента); 3) отказ от внутрикистозного введения химиопрепараторов; 4) достижение приемлемого контролируемого коллапса кисты с функциональным исходом до уровня полной бытовой независимости.

Мирсадыков Даниёр Абдулхаевич,
д. м. н., врач-нейрохирург
отделения нейрохирургии ТОММЦ
e-mail: mirsadikov@mail.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берснев В.П., Мацко Д.Е., Топорук Т.Г. Крациофарингиомы у детей. — СПб., 2006.
2. Бурнин К.С., Олюшин В.Е., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н. Клинико-патоморфологические особенности крациофарингиом у взрослых // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». — СПб., 2005. — С. 273–274.
3. Вербова Л.Н. Хирургическое лечение детей с крациофарингиомами и его результаты // Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». — СПб., 2010. — С. 306.
4. Зубайраев М.С. Пункционное лечение кистозных крациофарингиом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
5. Коновалов А.Н., Калинин П.Л., Кутин М.А. и др. Транссфеноидальная хирургия крациофарингиом: от паллиативных операций к радикальному удалению // Вопросы нейрохирургии. — 2013. — № 3. — С. 3–12.
6. Краснова Т., Горелышев С., Мазеркина Н. и др. Комбинированное лечение крациофарингиом у детей // IV съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. — М., 2006. — С. 396.
7. Краснова Т. Результаты хирургического лечения крациофарингиом у детей // IV съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. — М., 2006. — С. 397.
8. Кутин М.А., Ротин Д.Л., Шишкова Л.В., Кадашев Б.А. Биология крациофарингиом // Вопросы нейрохирургии. — 2013. — № 1. — С. 53–61.
9. Кутин М.А., Кушель Ю.В., Коршунов А.Е. и др. Принципы постановки и последующего использования резервуаров Оттая в лечении кистозных образований хиазмальной области // Нейрохирургия. — 2014. — № 3. — С. 59–63.
10. Матвеев В.И. Анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения крациофарингиом у взрослых: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
11. Озеров С.С., Мельников А.В., Ибрагимова Д.И. и др. Установка резервуара Оммайя в узкие и щелевидные желудочки при помощи нейронавигационной системы. Собственный опыт и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии. — 2014. — № 3. — С. 38–43.
12. Проценко И., Малышева Т. Малигнизация крациофарингиомы адамантиноподобного типа: Случай из практики // IV съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. — М., 2006. — С. 208–209.
13. Семенова Ж.Б., Коновалов А.Н., Коршунов А.Г., Лукьянов В.И. Гистогенетические аспекты

ты и биология крациофарингиом // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2004. — №2. — С. 56–63.

14. Семенова Ж.Б., Румянцев Б.В. Ультрасонография в диагностике и лечении кистозных крациофарингиом // Вопросы нейрохирургии. — 1990. — №3. — С. 34.

15. Симонян Д., Кантэн Л. Опыт лечения кистозных крациофарингиом интракраниальным введением блеомицина у детей // IV съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. — М., 2006. — С. 410.

16. Хатомкин Д.М. Оптимизация хирургического лечения крациофарингиом у детей: Автограф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2001.

17. Al-Anazi A., Bernstein M. Modified stereotactic insertion of the Ommaya reservoir. Technical note // J. of neurosurgery. — 2000. — Vol. 92. N 6. — P. 1050–1052.

18. Arai H. «Conservative» surgical approach and early postoperative radiotherapy in a patient with a huge cystic craniopharyngioma // Child's nervous system. — 2006. — Vol. 22. Is. 2. — P. 162.

19. Cáceres A. Intracavitary therapeutic options in the management of cystic craniopharyngioma // Child's nervous system. — 2005. — Vol. 21. Is. 8–9. — P. 705–718.

20. Cavalheiro S., Dastoli P.A., Silva N.S. et al. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma // Child's nervous system. — 2005. — Vol. 21. Is. 8–9. — P. 719–724.

21. Choi J-U. «Conservative» surgical approach and early postoperative radiotherapy in a patient with a huge cystic craniopharyngioma // Child's nervous system. — 2006. — Vol. 22. Is. 2. — P. 163.

22. Fahlbusch R., Hofmann B.M. Surgical management of giant craniopharyngiomas // Acta neurochirurgica. — 2008. — Vol. 150. Is. 12. — P. 1213–1226.

23. Filis A.K., Moon K., Cohen A.R. Synchronous ventriculoscopic and microsurgical resection of complex craniopharyngiomas // Pediatric neurosurgery. — 2009. — Vol. 45. — P. 434–436.

24. Fraioli M.F., Moschettoni L., Catena E., Fraioli C. Cystic craniopharyngioma: trans-sphenoidal surgery and intra-cystic apposition of «bleomycin wax» // Acta neurochirurgica. — 2010. — Vol. 152. Is. 2. — P. 293–296.

25. Gass H.H., Klein S. Transtethmoidal drainage and arrest of craniopharyngioma by Zenker's solution // Acta neurochirurgica. — 1968. — Vol. 17. Is. 3. — P. 196–204.

26. Gonc E. N., Yordam N., Ozon A. et al. Craniopharyngioma: A retrospective analysis of 66 cases // Pediatric neurosurgery. — 2004. — Vol. 40. — P. 112–119.

27. Gutin P.H., Klemme W.M., Lagger R.L. et al. Management of the unresectable cystic craniopharyngioma by aspiration through an Ommaya reservoir drainage system // J. of neurosurgery. — 1980. — Vol. 52. N 1. — P. 36–40.

28. Hofmann B.M., Nimsky C., Fahlbusch R. Benefit of 1,5-T intraoperative MR imaging in the surgical treatment of craniopharyngiomas // Acta neurochirurgica. — 2011. — Vol. 153. Is. 7. — P. 1377–1390.

29. Jang W.Y., Lee K.-S., Son B.C. et al. Repeat operations in pediatric patients with recurrent craniopharyngiomas // Pediatric neurosurgery. — 2009. — Vol. 45. — P. 451–455.

30. Joki T., Oi S., Babapour B. et al. Neuroendoscopic placement of Ommaya reservoir into a cystic craniopharyngioma // Child's nervous system. — 2002. — Vol. 18. Is. 11. — P. 629–633.

31. Im S.-H., Wang K.-C., Kim S.-K. et al. Transsphenoidal microsurgery for pediatric craniopharyngioma: Special considerations regarding indications and method // Pediatric neurosurgery. — 2003. — Vol. 39. — P. 97–103.

32. Ishii K., Sugita K., Kobayashi H. et al. Intracranial ectopic recurrence of craniopharyngioma after Ommaya reservoir implantation // Pediatric neurosurgery. — 2004. — Vol. 40. — P. 230–233.

33. Kim S.K., Kim Y.H., Park C.-K. et al. Extended endoscopic endonasal approach for recurrent or residual adult craniopharyngiomas // Acta neurochirurgica. — 2014. — Vol. 156. Is. 10. — P. 1917–1922.

34. Kim Y.-H., Kim C.-Y., Kim J.W. et al. Longitudinal analysis of visual outcomes after surgical treatment of adult craniopharyngiomas // Neurosurgery. — 2012. — Vol. 71. — P. 715–721.

35. Ommaya reservoir placement: technical note // Neurosurgery. — 1979. — Vol. 5 (2). — P. 264–266.

36. Lena G. «Conservative» surgical approach and early postoperative radiotherapy in a patient with a huge cystic craniopharyngioma // Child's nervous system. — 2006. — Vol. 22. Is. 2. — P. 158.

37. Ommaya reservoir insertion guided by computed tomography // Neurosurgery. — 1981. — Vol. 9 (5). — P. 559–561.

38. Liu W., Fang Y., Cai B. et al. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children (abridged republication of cochrane systematic review) // Neurosurgery. — 2012. — Vol. 71. — P. 909–915.

39. Locatelli D., Levi D., Rampa F. et al. Endoscopic approach for the treatment of relapses in cystic craniopharyngiomas // Child's nervous system. — 2004. — Vol. 20. Is. 11–12. — P. 863–867.

40. Mori K., Handa H., Murata T. et al. Results of treatment for craniopharyngioma // Child's brain. — 1980. — Vol. 6. — P. 303–312.

41. Mottolese C., Stan H., Hermier M. et al. Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment

of craniopharyngiomas // *Child's nervous system*. — 2001. — Vol. 17. Is. 12. — P. 724–730.

42. Prasad D., Steiner M., Steiner L. *Gamma knife surgery for craniopharyngioma // Acta neurochirurgica*. — 1995. — Vol. 134. Is. 3–4. — P. 167–176.

43. Rougerie J. *What can be expected from the surgical treatment of craniopharyngiomas in children. Report of 92 cases // Child's brain*. — 1979. — Vol. 5. — P. 433–449.

44. Savas A., Arasil E., Batay F. et al. *Intracavitary chemotherapy of polycystic craniopharyngioma with bleomycin // Acta neurochirurgica*. — 1999. — Vol. 141. Is. 5. — P. 547–549.

45. Šteňo J., Bízik I., Šteňo A., Matejčík V. *Recurrent craniopharyngiomas in children and adults: long-term recurrence rate and management // Acta neurochirurgica*. — 2014. — Vol. 156. Is. 1. — P. 113–122.

46. Sweet W.H. *History of surgery for craniopharyngiomas // Pediatric neurosurgery*. — 1994. — Vol. 21. — P. 28–38.

47. Takahashi H., Yamaguchi F., Teramoto A. *Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children // Child's nervous system*. — 2005. — Vol. 21. Is. 8–9. — P. 701–704.

48. Tirakotai W., Schulte D.M., Bauer B.L. et al. *Neuroendoscopic surgery of intracranial cysts in adults // Child's nervous system*. — 2004. — Vol. 20. Is. 11–12. — P. 842–851.

49. Vitaz T.W., Hushek S., Shields C.B., Moriarty T. *Placement for cystic craniopharyngioma // Pediatric neurosurgery*. — 2001. — Vol. 35. — P. 230–234.

50. Zuccaro G., Jaimovich R., Mantese B., Monges J. *Complications in pediatric craniopharyngioma treatment // Child's nervous system*. — 1996. — Vol. 12. Is. 7. — P. 385–390.

REFERENCES

1. Al-Anazi A., Bernstein M. Modified stereotactic insertion of the Ommaya reservoir. Technical note. *J. of neurosurgery*. 2000. Vol. 92. N 6. P. 1050–1052.
2. Arai H. «Conservative» surgical approach and early postoperative radiotherapy in a patient with a huge cystic craniopharyngioma. *Child's nervous system*. 2006. Vol. 22. Is. 2. P. 162.
3. Bersnev V.P., Macko D.E., Toporuk T.G. *Cranio-pharyngiomas in children*. Saint-Petersburg, 2006. (in Russian).
4. Burnin K.S., Oljushin V.E., Macko D.E., Imjantov E.N. Clinical and pathologic features of adult craniopharyngiomas. Proceedings of the scientific-practical conference Polenovskie reading. Saint-Petersburg, 2005. S. 273–274. (in Russian).
5. Cáceres A. Intracavitary therapeutic options in the management of cystic craniopharyngioma. *Child's nervous system*. 2005. Vol. 21. Is. 8–9. P. 705–718.
6. Cavalheiro S., Dastoli P.A., Silva N.S. et al. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Child's nervous system*. 2005. Vol. 21. Is. 8–9. P. 719–724.
7. Choi J-U. «Conservative» surgical approach and early postoperative radiotherapy in a patient with a huge cystic craniopharyngioma. *Child's nervous system*. 2006. Vol. 22. Is. 2. P. 163.
8. Fahlbusch R., Hofmann B.M. Surgical management of giant craniopharyngiomas. *Acta neurochirurgica*. 2008. Vol. 150. Is. 12. P. 1213–1226.
9. Filis A.K., Moon K., Cohen A.R. Synchronous ventriculoscopic and microsurgical resection of complex craniopharyngiomas. *Pediatric neurosurgery*. 2009. Vol. 45. P. 434–436.
10. Fraioli M.F., Moschettoni L., Catena E., Fraioli C. Cystic craniopharyngioma: trans-sphenoidal surgery and intra-cystic apposition of «bleomycin wax». *Acta neurochirurgica*. 2010. Vol. 152. Is. 2. P. 293–296.
11. Gass H.H., Klein S. Transtethmoidal drainage and arrest of craniopharyngioma by Zenker's solution. *Acta neurochirurgica*. 1968. Vol. 17. Is. 3. P. 196–204.
12. Gonc E.N., Yordam N., Ozon A. et al. Craniopharyngioma: A retrospective analysis of 66 cases. *Pediatric neurosurgery*. 2004. Vol. 40. P. 112–119.
13. Gutin P.H., Klemme W.M., Lagger R.L. et al. Management of the unresectable cystic craniopharyngioma by aspiration through an Ommaya reservoir drainage system. *J. of neurosurgery*. 1980. Vol. 52. N 1. P. 36–40.
14. Hatomkin D.M. Optimization of surgical treatment of craniopharyngiomas in children: Dis. ... cand. med. sciences. Saint-Petersburg, 2001. (in Russian).
15. Hofmann B.M., Nimsky C., Fahlbusch R. Benefit of 1,5-T intraoperative MR imaging in the surgical treatment of craniopharyngiomas. *Acta neurochirurgica*. 2011. Vol. 153. Is. 7. P. 1377–1390.
16. Jang W.Y., Lee K.-S., Son B.C. et al. Repeat operations in pediatric patients with recurrent craniopharyngiomas. *Pediatric neurosurgery*. 2009. Vol. 45. P. 451–455.
17. Joki T., Oi S., Babapour B. et al. Neuroendoscopic placement of Ommaya reservoir into a cystic craniopharyngioma. *Child's nervous system*. 2002. Vol. 18. Is. 11. P. 629–633.
18. Im S.-H., Wang K.-C., Kim S.-K. et al. Transsphenoidal microsurgery for pediatric craniopharyngioma: Special considerations regarding indications and method. *Pediatric neurosurgery*. 2003. Vol. 39. P. 97–103.

19. Ishii K., Sugita K., Kobayashi H. et al. Intracranial ectopic recurrence of craniopharyngioma after Ommaya reservoir implantation. *Pediatric neurosurgery*. 2004. Vol. 40. P. 230–233.

20. Kim S.K., Kim Y.H., Park C.-K. et al. Extended endoscopic endonasal approach for recurrent or residual adult craniopharyngiomas. *Acta neurochirurgica*. 2014. Vol. 156. Is. 10. P. 1917–1922.

21. Kim Y.-H., Kim C.-Y., Kim J. W. et al. Longitudinal analysis of visual outcomes after surgical treatment of adult craniopharyngiomas. *Neurosurgery*. 2012. Vol. 71. P. 715–721.

22. Konovalov A.N., Kalinin P.L., Kutin M.A. Transsphenoidal craniopharyngiomas surgery from palliative surgery for radical removal. *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2013. № 3. S. 3–12. (in Russian).

23. Krasnova T., Gorelyshev S., Mazerkina N. Combined treatment of craniopharyngiomas in children. IV congress of neurosurgeons of Russia. Proceedings of the Congress. Moscow, 2006. S. 396. (in Russian).

24. Krasnova T. Results of surgical treatment of craniopharyngiomas in children. IV congress of neurosurgeons of Russia. Proceedings of the Congress. Moscow, 2006. S. 397. (in Russian).

25. Kutin M.A., Rotin D.L., Shishkina L.V., Kadashhev B.A. Biology craniopharyngiomas. *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2013. № 1. S. 53–61. (in Russian).

26. Kutin M.A., Kushel' Ju.V., Korshunov A.E. Principles of formulation and subsequent use of an Ommaya reservoir in the treatment of cystic formations chiasmal area. *The Russian Journal of Neurosurgery*. 2014. № 3. S. 59–63. (in Russian).

27. Ommaya reservoir placement: technical note. *Neurosurgery*. 1979. Vol. 5 (2). P. 264–266.

28. Lena G. «Conservative» surgical approach and early postoperative radiotherapy in a patient with a huge cystic craniopharyngioma. *Child's nervous system*. 2006. Vol. 22. Is. 2. P. 158.

29. Ommaya reservoir insertion guided by computed tomography. *Neurosurgery*. 1981. Vol. 9 (5). P. 559–561.

30. Liu W., Fang Y., Cai B. et al. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children (abridged republication of cochrane systematic review). *Neurosurgery*. 2012. Vol. 71. P. 909–915.

31. Locatelli D., Levi D., Rampa F. et al. Endoscopic approach for the treatment of relapses in cystic craniopharyngiomas. *Child's nervous system*. 2004. Vol. 20. Is. 11–12. P. 863–867.

32. Matveev V.I. Analysis of the immediate and long-term results of surgical treatment of craniopharyngiomas in adults: Dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 1992. (in Russian).

33. Mori K., Handa H., Murata T. et al. Results of treatment for craniopharyngioma. *Child's brain*. 1980. Vol. 6. P. 303–312.

34. Mottolese C., Stan H., Hermier M. et al. Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas. *Child's nervous system*. 2001. Vol. 17. Is. 12. P. 724–730.

35. Ozerov S.S., Mel'nikov A. V., Ibragimova D. I. Installing an Ommaya reservoir in narrow and slit-like ventricles using neuronavigation system. Own experience and review of the literature. *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2014. № 3. S. 38–43. (in Russian).

36. Prasad D., Steiner M., Steiner L. Gamma knife surgery for craniopharyngioma. *Acta neurochirurgica*. 1995. Vol. 134. Is. 3–4. P. 167–176.

37. Procenko I., Malyshova T. Malignization craniopharyngiomas adamantinopodobnogo type: Case Study. IV congress of neurosurgeons of Russia. Proceedings of the Congress. Moscow, 2006. S. 208–209. (in Russian).

38. Rougerie J. What can be expected from the surgical treatment of craniopharyngiomas in children. Report of 92 cases. *Child's brain*. 1979. Vol. 5. P. 433–449.

39. Savas A., Arasil E., Batay F. et al. Intracavitary chemotherapy of polycystic craniopharyngioma with bleomycin // *Acta neurochirurgica*. 1999. Vol. 141. Is. 5. P. 547–549.

40. Semjonova Zh. B. Giant cystic craniopharyngiomas in children (Clinical and topographic anatomical features): Dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 1992. (in Russian).

41. Semjonova Zh. B., Rumjancev B. V. Ultrasonography in the diagnosis and treatment of cystic craniopharyngiomas. *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 1990. № 3. S. 34. (in Russian).

42. Simonjan D., Kantjen L. Experience of treatment of cystic craniopharyngiomas intrathecal administration of bleomycin in children. IV congress of neurosurgeons of Russia. Proceedings of the Congress. Moscow, 2006. S. 410. (in Russian).

43. Šteňo J., Bízik I., Šteňo A., Matejčík V. Recurrent craniopharyngiomas in children and adults: long-term recurrence rate and management. *Acta neurochirurgica*. 2014. Vol. 156. Is. 1. P. 113–122.

44. Sweet W.H. History of surgery for craniopharyngiomas. *Pediatric neurosurgery*. 1994. Vol. 21. P. 28–38.

45. Takahashi H., Yamaguchi F., Teramoto A. Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in

children. Child's nervous system. 2005. Vol. 21. Is. 8–9. P. 701–704.

46. Tirakotai W., Schulte D.M., Bauer B.L. et al. Neuroendoscopic surgery of intracranial cysts in adults. Child's nervous system. 2004. Vol. 20. Is. 11–12. P. 842–851.

47. Verbova L.N. Surgical treatment of children with craniopharyngioma and its results. Proceedings of the IX All-Russian scientific-practical conference Polenovskie reading. Saint-Petersburg, 2010. S. 306. (in Russian).

48. Vitaz T.W., Hushek S., Shields C.B., Moriarty T. Placement for cystic craniopharyngioma. Pediatric neurosurgery. 2001. Vol. 35. P. 230–234.

49. Zubajraev M.S. Puncture treatment of cystic craniopharyngiomas: Dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow, 1997. (in Russian).

50. Zuccaro G., Jaimovich R., Mantese B., Monges J. Complications in pediatric craniopharyngioma treatment. Child's nervous system. 1996. Vol. 12. Is. 7. P. 385–390.

Комментарий к статье

«Ошибки и трудности лечения

кистозных краинофарингиом.

Заметки из практики»

...ликовало мое сердце из-за моих
трудов, —
Ведь была мне вся эта доля из-за
моих трудов!
Но оглянулся я на дела, что сделали
мои руки,
И на труды, над чем я трудился, —
и вот, всё — тщета и ловля ветра.

Книга Экклесиаст

Впервые краинофарингиомы были выделены в отдельную нозологическую единицу в 1904 г. Эрдхейм (Erdheim), назвав их «опухолями гипофизарного ряда», дал каждому из семи описанных им наблюдений отдельную онкологическую характеристику. Часть этих случаев он описал на архивном секционном материале, хранящемся с 1828 г. в университете г. Вены. В первом случае опухоль была определена как карцинома из зародышевых клеток гипофизарного хода, во втором — злокачественно перерожденная плоскоклеточная опухоль гипофизарного хода, в третьем и чет-

вертом — плоскоклеточная карцинома гипофизарного хода, в пятом (от 1828 г.) — монокистозная, канцероматозная, плоскоклеточная опухоль гипофизарного хода, в шестом (от 1868 г.) и в седьмом (от 1890 г.) — доброкачественная, монокистозная папиллярная плоскоклеточная эпителиальная опухоль гипофизарного хода.

Краинофарингиомы являются гетерогенной группой опухолей и в ряде случаев отличаются высокой пролиферативной активностью, сопоставимой со злокачественными новообразованиями (это к вопросу о рецидиве опухоли). Согласно Международной классификации ВОЗ 1993 г., краинофарингиомы гистологически делятся на две основные подгруппы: адамантиномоподобные и папилломатозные краинофарингиомы.

Характерной особенностью адамантиномоподобных краинофарингиом является кистообразование. По данным различных авторов, кистозные опухоли составляют от 3 до 96%. По мнению В.В. Грехова (1965), кистообразование лежит в природе самого опухолевого процесса.

Чрезвычайно сложная локализация и плотные сращения опухоли со структурами гипоталамо-гипофизарной системы ограничивают радикальное удаление опухоли. Кроме того, даже при тотальном удалении описаны рецидивы заболевания, которые могут быть связанны с мультифокальным характером опухоли.

С этих позиций целесообразно обсуждать выбор метода лечения, последовательность лечебных мероприятий с учетом рецидивирующего характера заболевания. Важно подчеркнуть, что сегодня в литературе обсуждается не только возможность радикального удаления опухоли, но возможность минимизировать эндокринные нарушения, которые могут усугубиться после радикальной хирургии.

Традиционным методом лечения кистозных краинофарингиом в течение длительного времени являлось пункционное опорожнение полости кисты. Впервые результаты пункционного лечения были проанализированы Кушингом на опыте лечения 55 больных. Это

дало ему повод констатировать: «The mere evacuation of its contents give only temporary relief, since there is an early refilling». Сегодня простая аспирация кистозного содержимого рассматривается как паллиативная процедура (Ingraham & Scott, 1946; Love & Marshall, 1950; Russel & Pennybacker, 1961, Olivecrona H., 1967). Есть указания, что в небольшом проценте наблюдений пункционное выведение содержимого действительно может привести к регрессу кистозного компонента с последующим обызвествлением. Можно предположить, что положительный эффект от лечения в этих случаях связан с выраженностью дегенеративных процессов, протекающих в самой опухоли, при этом пролиферативная активность в разных участках (опухоли) может значимо различаться.

Ситуация в случаях со множественными, разнообъемными и часто изолированными кистозными полостями представляется достаточно сложной. Задачей манипуляции у таких больных обычно является катетеризация максимального их количества и одновременно с этим — их «соединение» в минимальное число резервуаров. Мальпозиция катетера при уменьшении объема кист, в том числе и краинифарингеальных, хорошо известна в литературе. По представленной публикации остается неясным, были ли показания к переустановке имеющейся системы Омайя?

Интерес представляла бы литературная справка с метаанализом результатов пункционного лечения кистозных краинифарингиом за последние 10 лет. Ничего не сказано о таком методе, как внутрикистозная брахитерапия с использованием радиоизотопов (метод был предложен более 40 лет назад).

В заключение следует отметить еще раз, что выбор метода лечения, особенно это касается краинифарингиом, должен решаться индивидуально для каждого пациента с учетом всех особенностей заболевания. А насчет ошибок...

*Руководитель отделения нейрохирургии
НИИ НДХиТ
д.м.н. Семенова Ж.Б.*

**Ответ на комментарий к статье:
«Ошибки и трудности лечения
кистозных краинифарингиом.
Заметки из практики»**

Мы благодарим рецензента за внимание и принципиальный комментарий к нашей статье и по возможности отвечаем на некоторые его вопросы и замечания.

Трудности лечения краинифарингиом общизвестны. И здесь было бы уместно и символично вспомнить слова выдающегося нейрохирурга, академика Александра Ивановича Арутюнова: «Самое главное, чего мне удалось добиться в жизни, — я теперь знаю, как удалять краинифарингиомы».

Демонстрируя наблюдение из практики, мы ставили перед собой цель не только описать структуру возникших сложностей при лечении кистозных краинифарингиом, но и проследить ход нашей мысли, направленный на преодоление и коррекцию осложнений. Насколько было конструктивным наше решение — судить читателям.

В статье, бесспорно, по умолчанию речь идет не о рецидиве, а о продолженном росте краинифарингиомы. Однозначно разделяем позицию рецензента в том, что литературная справка с метаанализом результатов пункционного лечения кистозных краинифарингиом за последние 10 лет существенно укрепила бы актуальность работы. Но дабы не перегружать литературный раздел статьи, мы не сочли необходимым останавливаться на работах, отражающих метаанализ.

Вероятность мальпозиции или миграции катетера системы Омайя у пациента, согласно данным МРТ, была весьма высока. Миграция катетера была объективизирована посредством выполненной «оммайя-кистографии», которая в результате по своей сути оказалась «оммайя-вентрикулографией».

Совершенно справедливо подмечено рецензентом, что «выбор метода лечения, особенно это касается краинифарингиом, должен решаться индивидуально для каждого пациента с учетом всех особенностей заболевания». В арсенале возможных путей хирургического лечения представленного пациента

рассматривались следующие варианты: 1) повторная открытая операция, 2) переустановка катетера имеющейся системы Оммайя, 3) пункционная или эндоскопическая аспирация кистозной жидкости. Пункционная аспирация кисты крациофарингиомы может рассматриваться в ургентных ситуациях в качестве жизнеспасающей процедуры. Повторная открытая операция, как известно, таит высокий риск по причине выраженного в таких случаях рубцово-спаечного процесса. В ходе обсуждения нами рассматривался и вопрос переустановки катетера. Подробно проанализировав сложившуюся ситуацию (в том числе и немаловажные данные анамнеза), создалось впечатление, что манипуляции с уже «скомпрометированным» катетером системы Оммайя малоперспективны. В этой ситуации была выполнена не переустановка имеющейся системы Оммайя (как отмечено в комментарии), а была имплантирована другая система, из другого доступа. Были ли показания к установке новой системы? Проще было бы ответить на этот вопрос от обратного. Был выбор. Мы осознаём, что выполненная нами операция не вписывается в общепринятые стандарты хирургии крациофарингиом. Но не будет, наверное, большим

преувеличением полагать, что лечение осложнений хирургии крациофарингиом имеет достаточно оснований для выхода за рамки стандартизации и унификации.

Полностью разделяем мнение рецензента о том, что проведение внутрикистозной химиотерапии блеомицином либо брахитерапии радиоизотопами, безусловно, являются методами эффективного онкостатического воздействия. Решение воздержаться от этих методик было принято в силу тех причин, которые перечислены в тексте статьи, а также ввиду присутствия в клинической картине у пациента пароксизмального симптомокомплекса, проявлявшегося зачастую статусным течением припадков.

«А насчет ошибок...» К сожалению, ошибки были, к несчастью — они есть, и если ошибок у читателей журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста» больше не будет, то, как бы это ни выглядело нескромно, хотелось бы верить, что в этом есть и крохотная заслуга нашей статьи. А «разбор полетов» — весьма оправдан и чрезвычайно полезен.

Мирсадыков Д.А.



© В.А. Хачатрян, П.В. Литвиненко, 2015

НЕПРЯМАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.А. Хачатрян, П.В. Литвиненко

РНХИ им. профессора А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

В представленном обзоре литературы описаны основные методы непрямой реваскуляризации головного мозга. Отражена история и этапы развития проблемы, области и опыт их применения, преимущества, недостатки и осложнения. Предложена классификация реваскуляризирующих вмешательств на основе изученного материала. Рассмотренные операции подразделены на следующие группы: методики трансплантации большого сальника, пассивные анастомозы ветвями наружной сонной артерии, методы мышечной и клеточной трансплантации.

Ключевые слова: *непрямая реваскуляризация головного мозга.*

INDIRECT BRAIN REVASCULARIZATION

W.A. Khachatryan, P.V. Litvinenko

A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute, Saint Petersburg, Russia

The given literature review describes the basic methods of indirect brain revascularization, provides information on history of the issue, its stages of development, range and experience of application, advantages, disadvantages and complications. Authors offer classification of indirect revascularization methods on the ground of the studied material. The operations under examination are divided into the following groups: the greater omentum transplantation methods, passive anastomoses by means of branches of the external carotid artery, cell and muscle transplantation methods.

Key words: *indirect brain revascularization.*

Реваскуляризация в нейрохирургии – это создание обходных путей кровообращения с целью обогащения кровью ишемизированных участков нервной ткани. Выделяют прямые, непрямые и комбинированные методы. При прямых методах коллатеральный кровоток обеспечивается путем создания микропротеза между проксиимальным участком окклюзированной артерии и донорского сосуда (чаще экстракраниального). При этом восстановление кровотока в зоне ишемии наблюдают в ближайшее время после выполнения операции. Это сложные манипуляции, которые связаны с высоким уровнем послеоперационных осложнений, в частности с симптоматической гипертензией, ускорением ипсилатерального стенозирования, послеоперационными ишемическими повреждениями вследствие окклюзии поверхностной височной артерии, необходимостью временного клипирования реципиентной артерии, невозможностью компенсиро-

вать нарушение венозного кровообращения, ограниченной областью реваскуляризации и др. У детей малый калибр сосудов может являться серьезным препятствием для выполнения прямого анастомоза. При непрямых методах кровоток через анастомоз возникает спустя несколько недель после вмешательства, так как диффузно образуется много микроанастомозов между реципиентной и донорской артерией.

В работе речь пойдет о непрямых методах реваскуляризации головного мозга. Будут разобраны имеющиеся в арсенале нейрохирурга операции.

Классификация

В современной литературе не удалось найти единой классификации всех методов, поэтому мы пользовались следующей:

- I. Трансплантация большого сальника (по методу И. Кирикуты (I. Kiricuta), см. далее).

II. Реваскуляризация головного мозга ветвями наружной сонной артерии:

1. Средняя менингеальная артерия:
 - дуропексия – дуроэнцефалосинангиоз (ДЭС)
 - ДЭС с расслоением ТМО (split DES)
 - инверсия твердой мозговой оболочки (dural inversion)
 - множественные фрезевые отверстия (multiple burr-holes)
2. Глубокая височная артерия:
 - энцефаломиосинангиоз (ЭМС)
3. Поверхностная височная артерия:
 - пиальный синангиоз
 - энцефалогалео(периосто)синангиоз (ЭГС, ribbon)
 - реваскуляризация височно-теменной фасцией
4. Несколько источников:
 - энцефалодураартериосинангиоз (ЭДАС)
 - энцефалодураартериомиосинангиоз (ЭДАМС)
 - ЭДАС и ДЭС с расслоением ТМО
 - ЭДАС и инверсия твердой мозговой оболочки
 - ЭДАС и ЭГС
 - ЭДАМС и ЭГС
 - пиальный синангиоз и инверсия твердой мозговой оболочки
 - множественные фрезевые отверстия и ЭГС
 - множественные фрезевые отверстия и пиальный синангиоз

III. Методы трансплантации мышц.

IV. Методы клеточной трансплантации.

Методики трансплантации большого сальника

Еще в 1898 г. С. Тальма (S. Talma) обращал внимание, что между большим сальником (БС) и поврежденными внутренними органами образуются мелкие капиллярные связи [56].

Первые экспериментальные использования этого феномена в лечебных целях на животных производили Г. С. Голдсмит (H.S. Goldsmith) (1975), М. Г. Ясаргил (M.G. Yasargil) (1974). Были получены результаты, которые позволили использовать пересадку БС на головной мозг человека в 1979 г. [13, 14, 64].

Выделены следующие свойства БС: способность к адгезии, к реваскуляризации окружающих тканей, его большие размеры и пластичность, высокие абсорбционные качества, антимикробные и иммуномодулирующие свойства [4, 11, 31, 36, 53]. Эти качества в суммарном виде обеспечивают лечебный и восстанавливающий кровоток эффект оментальной трансплантации.

Классификация методов трансплантации БС (Kiricuta I., 1980):

1. Перемещение БС без прерывания его сосудистой ножки:
 - а) перемещение БС путем простой тракции;
 - б) перемещение сальника с мобилизацией и удлинением: в форме «живых лоскутов», в виде блока с сосудистой дугой, по большой кривизне желудка, с учетом сосудистой анатомии БС.
2. Миграционные методики трансплантации БС:
 - а) миграция лоскута БС в блоке с покрывающей кожей;
 - б) миграция лоскута БС на верхней конечности.
3. Свободная пересадка БС с его реваскуляризацией:
 - а) с наложением макроанастомозов;
 - б) с наложением микроанастомозов.
4. Свободная пересадка БС без его реваскуляризации [31].

Д. Н. Мак-Лин (D.N. McLean) и Г. Дж. Бунеке (H.J. Buneke) (1972) выполнили пересадку БС с наложением микроанастомозов на дефект мягких тканей головы после удаления злокачественной опухоли. Позже этот способ использовали для реваскуляризации других органов [4, 40].

Были сформулированы следующие достоинства реконструктивных операций с использованием большого сальника: 1) операция в один этап; 2) сальник питает подкожную клетчатку; 3) сосуды достаточно крупные для микроанастомоза; 4) длинная проксимальная ножка с множественными артериальными ветвями; 5) венозные аркады видимы, что позволяет сформировать малые индивидуально венозные аркады.

фрагменты; 6) сальнику можно придать определенную форму. Наряду с этим выделяют и недостатки, к которым относят следующие факторы: 1) необходимо найти пригодные реципиентные артерии и вены до вскрытия брюшной полости; 2) желательно две бригады хирургов, но не обязательно; 3) больные вынуждены носить парики из-за нарушения роста волос через двойной кожный лоскут; 4) у пациента может быть недостаточное количество сальника для трансплантации; 5) величина сальниковой ножки может меняться с увеличением или уменьшением массы тела; 6) интраабдоминальные осложнения лапаротомии [4].

Получили распространение методики транспозиции без прерывания сосудистой ножки, а также аутотрансплантации фрагмента БС путем наложения микроанастомоза. Первый метод относительно прост, однако недостатком является использование всей поверхности сальника, возможность перекручивания или обрыва сосудистой ножки. Второй технически сложнее, требует состоятельности донорских и реципиентных сосудов, усилий оператора. Преимуществом этих методов является отсутствие негативных последствий для функции брюшной полости ввиду удаления фрагмента БС [1].

Известно об успешном применении методов транспозиции сальника при лечении болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, сахарного диабета 2-го типа, фармакорезистентной эпилепсии, атрофии мозгового вещества, включая хиазму и базальные ганглии [49–51].

Дж. Каракава (J. Karasawa) с соавт. (1993) имеет опыт лечения 400 пациентов с болезнью моя-моя. Они прооперировали 30 детей, используя пересадку БС после неуспешной первичной операции (анастомозы ПВА-СМА, ЭМС, ЭДАС).

Клинические результаты поделены на 3 класса: I – полное прекращение транзиторных ишемических атак или регресс неврологического дефицита (25 человек); II – вышеупомянутые симптомы регрессировали в течение 3 месяцев (5 пациентов); III – персистенция симптомов

более чем через 3 месяца после вмешательства [20].

Р. Наварро (R. Navarro) (2014) и коллеги применили билатеральную транспозицию большого сальника на питающей ножке. Ими описаны 3 случая лечения детей с болезнью моя-моя, перенесших ранее реваскуляризирующие операции без эффекта. Авторы считают, что данная методика неприменима у взрослых, так как сальник не представляется возможным протянуть на большое расстояние. Результаты операции исследователи расценивают как отличные [44].

Н. Йошиока (N. Yoshioka) (1997) выполнил трансплантацию БС на питающей ножке, используя в качестве реципиентов сосуды с противоположной стороны головы. Ипсилатеральная ПВА была недоступна. У 54-летнего пациента с ТИА и окклюзией в правой общей сонной артерии клиническое улучшение наступило через неделю, а видимые изменения на ангиограммах – через 2 недели [65].

Дж. М. Гонсалес-Дардер (J. M. González-Darder) (1998) и коллеги использовали пересадку БС в лечении гидроцефалии. Эксперимент был проведен на 17 собаках. Они индуцировали развитие гидроцефалии интракистернальной инъекцией раствора каолина. Изолированный фрагмент БС с питающей артерией помещали транскортикально в латеральный желудочек. Интравенитрикулярный трансплантат сальника снижал внутричерепное давление [15].

В некоторых наблюдениях непрямые методики могут оказаться неэффективными, что связано с поражением бассейна ПМА и ЗМА. В таких случаях можно выполнить пересадку сальника на ножке. Реципиентными артериями будут являться теменная или дистальная порция ПВА, затылочная артерия [61].

Преимущества: высокая способность к ангиогенезу, низкий риск инфекционных осложнений, отсутствие эпилептической активности и других негативных проявлений трансплантации.

Недостатки: необходимость лапаротомии и широкой краниотомии, присутствия хирурга высокой квалификации.

Осложнения: частичный перекрут или полный некроз трансплантата, его фиброзное перерождение и сморщивание, масс-эффект, дисфункция желудка и кишечника, перфорация стенки желудка и некроз кишечной стенки с развитием перитонита, кишечная непроходимость, послеоперационная грыжа и эвентрация.

Дуропексия (энцефалодуросинангиоз)

В 1964 г. Т. Цубокавой (T. Tsubokawa) был опубликован клинический случай, в котором 6-летней девочке, перенесшей тромбоз интракраниальных сосудов (СМА и перикаллозальная артерия), сформировали пассивный анастомоз лоскутом твердой мозговой оболочки. Методику авторы назвали «дуропексия»: фрагмент ТМО со средней менингеальной артерией размером 3×6 см был помещен на ишемизированный участок мозга [62]. Данное наблюдение представляет исторический интерес, поскольку эта операция не нашла широкого применения. Далее, в 1989 г. М. Эндо (M. Endo) с соавт. наблюдал пациента, который перенес билатеральную фронтальную перфорацию фрезовыми отверстиями (burr holes) с последующим ЭМС в височных областях. В результате в образовании коллатералей в лобных областях приняла участие средняя менингеальная артерия. Методика: зигзагообразный билатеральный ретрокоронарный кожный разрез. Кожные лоскуты оттягивают широко вперед и назад, обнажая лобные, теменные, височные, затылочные области с обеих сторон. От 10 до 24 малых треугольных надкостничных лоскута поднимают примерно на 3 см в стороны и делают трефинационные отверстия. Используя микроскоп, стараясь не повредить среднюю менингеальную артерию, оболочки мозга рассекают и надкостничные лоскуты размещают в контакте с кортикальной поверхностью (по модификации К. Сент-Роуза (C. Sainte-Rose) с соавт. (2006) лоскуты фиксируют к кортикальной поверхности). Рану ушивают [10].

Реваскуляризацию средней менингеальной артерией чаще всего применяют в комбинации с другими НРО.

Энцефаломиосинангиоз (ЭМС)

Впервые Ф. Е. Кредель (F. E. Kredel) в 1942 г. использовал мышцу (миопексия) при попытках лечения ишемической цереброваскулярной болезни [33].

Позднее технику описал К. Хешен (C. Heschen) в 1950 г. и дал ей название «Encephalo-myo-synangiose». Височная мышца своей внутренней поверхностью помещается над мозгом в области височной краниотомии [17].

Методика не нашла широкого применения в мире, однако японские ученые доложили о неплохих результатах [20, 55, 58].

М. Накамура (M. Nakamura) с соавт. (2009) проводил ЭМС на декоративных свиньях с последующим изучением гистологических особенностей ангиогенеза. Они прооперировали 14 животных: 11 произвели искусственную окклюзию внутренней сонной артерии, а 3 остались в качестве контрольной группы [42].

Были сделаны следующие выводы: 1) модель ЭМС на миниатюрных поросятках можно использовать для патофизиологических исследований; 2) первый этап рождения анастомоза сходен с процессом заживления раны — инфильтрация макрофагами, активация пролиферации и появление новых сосудов через новообразованную связывающую ткань (фиброзный «плащ»); 3) необходимы специальные условия, такие как ишемия, являющиеся индуктором роста сосудов (у животных без окклюзии внутренней сонной артерии образовался обычный рубец в месте контакта мышцы с корой) [42].

Затронут спорный вопрос о необходимости вскрытия арахноидальной оболочки. Показано, что она не является инициатором образования анастомозов. Однако В. В. Харитонов (1991) в своей работе обосновывает необходимость рассекать паутинную оболочку [1].

Н. Касака (N. Kusaka) с соавт. (2005) в опытах на крысах вводили сосудистый эндотелиальный фактор роста в височную мышцу, которую фиксировали к кортикальной поверхности мозга. Установили, что при этом ангиогенез увеличивается в 2,2–2,5 раза в височной мышце и в 1,5–1,8 раз в мозговой ткани [34].

С. Такеучи (S. Takeuchi) с соавт. (1983) прооперировал 10 пациентов детского возраста с клинической картиной ишемии с отсутствием внутричерепных кровоизлияний. Транзиторные ишемические атаки прекратились у 4 из 7 пациентов, и значительно сократилась их частота у 3 [55].

Дж. Карасава (J. Karasawa) с соавт. (1993) выполнил ЭМС 10 пациентам с болезнью моя-моя в случае, когда не могли найти на поверхности мозга реципиентный сосуд для прямого анастомоза. У всех после операции наблюдали развитие коллатералей с клиническим улучшением [20].

Преимущества: обеспечивает доставку крови обширной зоне поверхности головного мозга.

Недостатки: косметический дефект, большое количество осложнений.

Осложнения: в литературе описаны эпидуральная гематома, кальцификация и гипертрофия мышечного лоскута, эпилептические припадки и выраженное объемное воздействие. Это связано с краниотомией и большим количеством кровеносных сосудов в этой области, а также атипичным расположением мышечно-го лоскута [58].

Вдобавок компрессия отекшей височной мышцы может вызвать ишемию головного мозга [58, 66].

Несмотря на вышеуказанные недостатки считается, что ЭМС остается методом выбора в случае неэффективности другого способа (ЭДАС) [38].

Пиальный синангиоз

П. Д. Адельсон (P. D. Adelson) и Р. М. Скотт (R. M. Scott) (1995) модифицировали ЭДАС, добавляя рассечение арахноидальной оболочки и фиксацию поверхностной височной артерии к кортикальной поверхности. Метод оказался несколько эффективнее, чем ЭДАС [2, 54].

Р. М. Скотт с соавт. (2004) прооперировал 143 ребенка, страдающих болезнью моя-моя. Выполнена 271 краниотомия для пиального синангиоза. В первые 30 дней после операции отмечены 11 инсультов и 3 транзиторные ишемические атаки.

Из 126 наблюдавшихся в течение первого года у 4 был инсульт, у 1 преходящее нарушение мозгового кровообращения, из 46 в течение 5 лет у одного возник ишемический инсульт, данное состояние у всех являлось начальным проявлением заболевания. У 75% детей был достигнут хороший клинический результат в виде профилактики транзиторных ишемических атак и инсультов, частичного регресса неврологической симптоматики, некоторого улучшения ментальных функций [54].

Б. К. Кеннеди (B.C. Kennedy) с соавт. (2014) провел ретроспективный анализ оперативного лечения таких детей с серповидно-клеточной анемией, имеющих моя-моя и подобные изменения сосудов на ангиограммах. В исследование вошли 30 пациентов, которым было выполнено 48 вмешательств (пиальный синангиоз). В более чем в 80% наблюдений удается достичь ангиографически видимых результатов [12, 24].

Группа авторов во главе с Е. М. Джексоном (E. M. Jackson) (2014) имеют опыт лечения 19 больных моя-моя в возрасте до 2-х лет. Эта группа пациентов составляет 8% от всех и отличается по клиническому течению от остальных возрастных категорий. В раннем послеоперационном периоде у двоих возникли инсульты, сопровождающиеся эпилептическими припадками. На контрольных ангиограммах у 10 пациентов А – 57,9%, В – 31,6%, С – 10,5% по И. Мацушиме (Y. Matsushima) (1981). В целом у 94,7% наблюдалась положительная динамика в неврологическом статусе [19].

Г. Тоухо (H. Touho) (2007) выполнил повторные операции 21 пациенту с болезнью моя-моя после неуспешной первой попытки сформировать непрямой анастомоз. У 2 после операции отмечены преходящие нарушения мозгового кровообращения, которые в дальнейшем не появлялись. У 1 пациента возник некроз кожи, что потребовало выполнения пластики. Также автор замечает значительное сокращение времени интервенции [59].

В 2011 г. был выполнен пиальный синангиоз пациентке 2 лет с крупной АВМ правого таламуса с распространением на противоположную

сторону. Патологический процесс проявлялся нарушениями по ишемическому типу вследствие эффекта обкрадывания. На Т2 взвешенной МРТ отмечена атрофия правых лобной, височной и теменной долей. После операции визуализирован функционирующий анастомоз, регресс неврологических выпадений. Интересно, что сеть новообразованных сосудов ангиографически очень сходна с самой АВМ и неподожжа на ту, что развивается при лечении болезни моя-моя. Также известно, что новые сосуды не принимали участия в питании нидуса [9].

Преимущества: простота исполнения, варианты модификаций, большая площадь для образования анастомозов, реваскуляризующая способность превышает ЭДАС.

Недостатки: невозможность исполнения при повреждении или тромбозе проксимальных порций донорских артерий после неудачной прямой реваскуляризации.

Осложнения: такие же, как после ЭДАС.

Реваскуляризация височно-теменной фасцией

Новая техника, которую предложил В. В. Вонг (W.W. Wong) в 2013 г.

Находят ПВА и маркируют ее. Кожный лоскут откidyвают от височно-теменной фасции. Вена и артерия вместе с фасцией отделяются на ножке в нижнем углу раны. Выполняют краиниотомию, формируя треугольный костный лоскут и оставляя височную мышцу прикрепленной к нему. Далее через разрез в височной мышце питающую ножку проводят в область краиниотомии. Нижний угол кости скусывают, чтобы избежать дальнейшей компрессии фасции. Широко рассекают ТМО и фиксируют транспозит к пиальной поверхности головного мозга. После производят пластику краиниотомии костным лоскутом, рану ушивают. Прооперировали 8 пациентов детского возраста с болезнью моя-моя, получив обнадеживающие результаты. Данная методика в отличие от ЭМС снижает вероятность возникновения эпилепсии и сохраняет целостность височной мышцы [67].

Преимуществом данного метода является сохранность кровоснабжения костного лоскута.

Энцефалодураартериосинангиоз (ЭДАС)

Образование коллатеральных сосудов между поверхностной височной артерией и корой головного мозга впервые наблюдали Д. И. Аусман (J. I. Ausman) (1978) и коллеги [3].

И. Мацushima (Y. Matsushima) с соавт. (1981) предложил использовать этот феномен и индуцировать неоангиогенез имплантированием артерии с апоневрозом на поверхность мозга. Интервенция произведена ими в 1980 г. при лечении мальчика 9 лет, страдающего болезнью моя-моя с гемипарезом, припадками, отставанием в психическом развитии. Контрольные ангиограммы показали хороший уровень реваскуляризации, чему соответствовало клиническое улучшение и отсутствие осложнений [39].

При этой операции после мобилизации поверхности височной артерии и произведения краиниотомии удаляется полоска твердой мозговой оболочки. Артерия на апоневрозе помещается на арахноидальную оболочку, герметично сшивается с дуральной оболочкой. Авторы назвали операцию «Энцефалодураартериосинангиоз» (ЭДАС), так как спонтанные анастомозы возникают за счет артерии скальпа (поверхностная височная артерия), дуральной артерии (ветвь средней менингеальной артерии) и артерий мозга. [39].

Исследователи предложили градацию для оценки эффективности операции: А — уровень реваскуляризации более 2/3 бассейна СМА; В — между 2/3 и 1/3; С — одна ветвь СМА получает питание из анастомозов или отсутствует коллатеральный кровоток.

ЭДАС осуществляется любой ветвью поверхности височной артерии и затылочной артерией для реваскуляризации бассейнов ПМА и ЗМА. Г. Тенджин (H. Tenjin) (1997) выполнил 14 вмешательств детям с болезнью моя-моя (всем ранее произведен классический ЭДАС теменной ветвью ПВА с неудовлетворительным эффектом). 71% (степень А) оценили как хорошие результаты, 28% (степень В) — удовлетворительные. Осложнений не было [38, 39, 57].

Технику применяют в основном при лечении болезни и синдрома моя-моя. Возможно применение при курации внутричерепных стенозов артерий. Есть сообщения об использовании ЭДАС в лечении симптоматических атеросклеротических окклюзий интракраниальных артерий. Вопрос об их эффективности остается открытым. По данным авторов, частота возникновения повторных инсультов и транзиторных ишемических атак в группе оперированных пациентов не отличается от группы медикаментозного лечения. В этой серии формировали анастомоз у пациентов с полной непроходимостью интракраниальных артерий [32].

Однако в исследовании Д. Р. Дусик (J. R. Dusick) с соавт. (2012) получены другие результаты, более положительные, при использовании непрямых методов реваскуляризации для лечения внутричерепных стенозов артерий. Показанием к операции являлся стеноз артерии 70% и более, подтвержденный ангиографически, транзиторные ишемические атаки и инсульт за 1 месяц до хирургического вмешательства. В большинстве случаев этиологический фактор был неизвестен. Они добились лучших результатов, чем при других методах лечения (медикаментозный, внутрисосудистая вазодилатация и стентирование, создание экстракраниального анастомоза) [8].

В лечении интракраниальных стенозов используют внутрисосудистые операции, такие как ангиопластика и стентирование. В 2011 г. проведено крупномасштабное исследование, в котором пациентам выполняли указанные манипуляции с добавлением агрессивной медикаментозной терапии. Испытание вынуждены были прекратить, так как у 14% больных инсульты возникали в течение 30 дней в сравнении с 5,8% в группе медикаментозного лечения [43].

Преимущества: простота исполнения, варианты модификаций, большая площадь реваскуляризации.

Недостатки: невозможность исполнения при повреждении или тромбозе проксимальных порций донорских артерий во время неудачной прямой реваскуляризации.

Осложнения при выполнении ЭДАС

Исследователи из Кореи определили факторы риска послеоперационных ишемических осложнений в течение первых двух недель после вмешательства, на материале, составляющем 90 детей с болезнью моя-моя. Всего было выполнено 170 ЭДАС, ишемические последствия возникли после 12 операций (7,1%). Оказалось, что риск выше у детей до 3-х лет, у которых был неврологический дефицит, обусловленный транзиторными ишемическими атаками. Также вмешательства, проведенные в первые 6 недель от последнего эпизода ишемии, чаще приводят к осложнениям, возможно, потому что в раннем периоде после проходящего нарушения мозгового кровообращения гемодинамика и ауторегуляция мозгового кровотока расстроены [26].

В литературе описано осложнение в виде эпидуральной гематомы в зоне операции. По данным Х. Хои (H. Hoi) (2013), это осложнение встречается после 10,6% операций и возникает в течение первых 5 суток. При трепанациях черепа у пациентов, не страдающих болезнью моя-моя, указанное осложнение возникает статистически достоверно реже и диагностируется быстрее. Для профилактики этого осложнения рекомендуют оставлять дренаж и корректировать международное нормализованное отношение и протромбиновое время [17].

Энцефалодураартериомиосинангиоз (ЭДАМС)

Это комбинация энцефаломиосинангиоза и энцефалодураартериосинангиоза. Метод недостаточно изучен. Некоторые исследования установили, что он эффективнее ЭДАС [30, 63].

Используют височную мышцу, сегмент поверхностной височной артерии и фрагмент апоневротического лоскута [25, 46].

Д. С. Ким (D.S. Kim) с соавт. (2007) получил лучшие ангиографические и клинические результаты ЭДАМС в сравнении с ЭДАС, а также с ЭДАМС, дополненным прямым анастомозом между ПВА и СМА [27].

К. Хаукин (K. Houkin) с соавт. (1996) провел исследование, в котором выяснил, что у взрослых в 100% случаев эффективны экстра-интракраниальные анастомозы, в 38% – ЭДАМС, а у детей – ЭДАС в 100% и в 68% случаев при микроанастомозе. Это объясняют меньшей выраженностью ишемии мозговой ткани у оперированных взрослых пациентов, а также наличием большего количества факторов роста фибробластов у детей [18].

ЭДАС и ДЭС с расслоением ТМО

С. Кашиваги (S. Kashiwagi) с соавт. (1997) сообщил о результатах лечения детей с болезнью моя-моя. Свою технику они назвали «Split DES».

Ими были достигнуты хорошие результаты: транзиторные ишемические атаки прекратились у всех в течение 1,5 года. Послеоперационные осложнения: у 3 (12%) – обратимые неврологические выпадения, у 1 (4%) – задержка заживления раны, у 1 (4%) – нарастание неврологического дефицита. У 16 пациентов собран катамнез через 7 лет: 13 не имели когнитивных расстройств, 3 имели мягкую умственную неполноценность [21].

Более подробно технику ЭДАС, дополненную ДЭС, описал Н. Мак-Лафлин (N. McLaughlin) с соавт. (2013). У 97% взрослых и у 89% детей они получили отличные результаты операции. При ангиографии отмечены лучшие результаты после ЭДАС, дополненного дуроэнцефалосинангиозом со средней менингеальной артерией, чем без него (89 против 78%) [37].

Исследователи дали рекомендации по расслоению ТМО, основанные на более радикальном изучении ее микроанатомии – манипуляцию нужно проводить под микроскопом, отделяя сосудистый от внутренних средних листков ТМО. По данным М. Протасони (M. Protasoni) с соавт. (2011), твердая мозговая оболочка состоит из 5 слоев: обращенный к кости, наружный срединный, сосудистый, внутренний срединный, обращенный к арахноидальной оболочке. В прошлом 2-й, 3-й и 4-й слои называли фиброзными. Ввиду особенностей в ориентации коллагеновых

волокон место наименьшего сопротивления находится между сосудистым и внутренним срединным слоями, благодаря чему хирурги легко разделяют твердую оболочку на 2 листка. Однако сходные изменения в ориентации коллагена нашли между 1-м и 2-м слоями, что также является местом наименьшей резистентности. Поэтому очень важно сохранить сосудистый слой и обеспечить его контакт с мозгом [48].

ЭДАС и инверсия ТМО

Р. К. Дастер (R. C. Daster) с соавт. (1997) предложил в дополнение к ЭДАС дуральный синангиоз путем переворачивания фрагмента ТМО со средней менингеальной артерией. Метод называется «дуральная инверсия» [6].

Пиальный синангиоз и инверсия ТМО

Д. А. Кинг (J. A. King) с соавт. (2010) выполнил 12 пиальных синангиозов, дополненных дуральной инверсией, пациентам с синдромом моя-моя. Получены хорошие ангиографические и клинические результаты: у 10 пациентов степень А, у 1 – В, у 1 – С по И. Мацушиме (1981), новых эпизодов транзиторных ишемических атак не наблюдалось [29, 39].

ЭДАС и энцефалоосинангиоз (ЭГС)

Х. А. Кавамото (H. A. Kawamoto) с соавт. (2000) предложил выполнять ЭДАС в комбинации с 2 ЭГС через фрезевые отверстия для реваскуляризации бассейнов ПМА и СМА детям до 5 лет. Операция произведена 3 больным с отличными результатами [23].

С. К. Ким (S. K. Kim) с соавт. (2002) модифицировал данную технику, выполняя ЭДАС и бифронтальный ЭГС 92 детям с болезнью моя-моя. Две группы исследуемых: первая – указанный выше метод, вторая – только ЭДАС. Хорошие результаты были достигнуты в 85 и 74% соответственно, что не является статистически достоверным. Симптомы поражения бассейна ПМА регрессировали частич-

но или полностью у 81 и 40% соответственно. Ишемические нарушения возникли у 10 и 13% соответственно [28].

Х. Огивара (H. Ogivara) с соавт. (2012) изучал реваскуляризацию бассейна ПМА у детей, страдающих болезнью моя-моя. Они выполнили ЭГС и ЭДАС 9 пациентам, используя бифронтальную краниотомию, и 3 пациентам — наложение фрезевых отверстий. У 3 через 1–2 месяца был эпизод ТИА. В 44% наблюдений после бифронтального ЭГС удалось обогатить кровью более 2/3 территории ПМА, ЭГС посредством фрезевых отверстий не позволил достичь таких результатов. Кровоток в бассейне ПМА улучшен в 92,9% наблюдений. Авторы считают, что лучшие результаты связаны с возможностью помещения апоневроза ближе к средней линии, а также большей площадью соприкосновения при проведении краниотомии [45].

Д. Г. Парк (J. H. Park) (2007) и коллеги отбирали пациентов для ЭДАС, дополненного бифронтальным ЭГС, используя следующие критерии: 1) клинические симптомы ишемии бассейна ПМА (парапарез и недержание мочи); 2) ограниченная перфузия ПМА при ангиографии; 3) сниженный васкулярный резерв при однофотонной эмиссионной томографии с ацетазоламидом. Прооперировали 62 пациентов. Отличных результатов удалось достичь в 58,8% наблюдений, хороших — в 29,4%, 11,8% — плохие результаты. Уровень инвалидизации — 5,9% [47].

ЭДАМС и ЭГС

К. Кинугаса (K. Kinugasa) (1994) предложил реваскуляризовать бассейн ПМА фиксированием апоневроза или периоста любой доли в межгемисферное пространство с ЭДАМС. Данную методику назвали «ribbon EDA(M)S» (дословно «ленточный ЭДА(М)С») [30].

Т. Мацушима (1992) и коллеги сравнили результаты лечения 3-х методик: ЭДАС, лобно-височно-теменную комбинированную непрямую операцию, прямое шунтирование с ЭМС. Эффективнее оказалось прямое шунтирование с ЭМС, хотя авторы рекомендуют выпол-

нять лобно-височно-теменную комбинированную непрямую процедуру в качестве наиболее полезной, так как благодаря ей удается реваскуляризовать любые области. Эта операция включает ЭДАС (ЭДАМС) в височно-теменной области и ЭМС (ЭГС) в любой области [38].

Множественные фрезевые отверстия

Метод был разработан М. Эндо (M. Endo) с соавт. (1989), когда исследователи случайно увидели новообразованные сосуды в местах наложения фрезевых отверстий для вентрикулостомии при внутрижелудочковом кровоизлиянии. Позднее выполнили ряд операций для формирования непрямых анастомозов, накладывая фрезевые отверстия по всей поверхности черепа. Половине пациентов дополнительно выполнен ЭМС. Все пациенты — с болезнью моя-моя. При наложении множественных трефинационных окон и фрезевых отверстий коллатерали формируются во всех бассейнах равномерно, в том числе и в области ветвей ЗМА. Пришли к выводу, что метод достаточно эффективен [8].

Т. Кавагучи (T. Kawaguchi) с соавт. (1996) имеет опыт лечения десятерых пациентов с болезнью моя-моя. Авторы установили, что анастомозы образуются в основном из средней менингеальной артерии, а из поверхностной височной — позднее или вообще отсутствуют. Максимального диаметра новообразованные сосуды достигают через 6–12 месяцев. Неоангиогенез не прослежен в отверстиях над субдуральным скоплением жидкости или над локальной кортикалной атрофией из-за инфаркта. Клиническое улучшение отмечено у всех пациентов, 9 из 10 смогли вернуться к прежней жизни. Отмечено, что улучшение наступает раньше ангиографического подтверждения образования сосудов (в среднем 3 месяца).

Факторы неуспешной операции: большое расстояние между ТМО и поверхностью мозга вследствие кортикалной атрофии; небольшая потребность в кислороде атрофичной зоны коры, следовательно, эти участки не нуждаются в новых сосудах; отсутствие факторов ангиогенеза.

Главное преимущество метода — реципиентные артерии над всеми областями головного мозга [22].

В исследовании К. Сент-Роуза (C. Sainte-Rose) (2006) и коллег материал составил 14 детей с болезнью моя-моя. Результаты лечения оценены как отличные. Они выполняли комбинированную операцию с пиальным синангиозом [51].

Р. М. Скотт (R.M. Scott) (2004) считает, что нейрохирург не должен полагаться на данную методику как на самостоятельную технику. Более того, другие авторы тоже не удовлетворены результатами лечения при использовании данной манипуляции [7, 52].

П.Л. Ласьяуниас (P.L. Lasjaunias) (2008) и коллеги изучали церебральную ангиопатию. Это гигантские АВМ, принципиально отличающиеся от «классических». Авторы считают, что для них более характерен ишемический тип течения. 2 пациентам выполнено наложение фрезевых отверстий для улучшения питания ишемизированных участков головного мозга. Результаты оценены как очень хорошие — регресс головных болей и эпилептических припадков [35].

Преимущества: большая площадь реваскуляризации.

Недостатки: непредсказуемость результатов, так как по общепринятым представлениям для развития окольной циркуляции требуется доступная ткань, посредством которой осуществляется поставка крови в будущие новообразованные сосуды.

Осложнения: субдуральное скопление крови или ликвора [7].

Методы трансплантации мышц

В качестве аутотрансплантата помимо височной мышцы применяют *m. serratus ant.*, *m. latissimus dorsi*, *m. gracilis*. Эти методики используют для реваскуляризации бассейнов ПМА и ЗМА после неудавшихся первичных операций (прямых или непрямых). Фрагмент мышцы должен содержать артерию и вену, с помощью которых формируют анастомоз между донорским сосудом скальпа, а также ветвь нерва. Мыщца фиксируется к краям ТМО [60].

Заключение

Разработанные методы непрямой реваскуляризации чаще всего применяют при заболеваниях, связанных с ишемическими нарушениями головного мозга. При некоторых патологических состояниях (болезнь и синдром моя-моя) данные вмешательства являются единственным обоснованным методом лечения, особенно у пациентов детского возраста, тогда как при других (атеросклеротические стенозы внутричерепных артерий, атрофия головного мозга) — их возможности и эффективность требуют дальнейшего изучения.

Литвиненко Петр Викторович,
РНХИ им. профессора А.Л. Поленова
e-mail: glikodinnow@mail.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Харитонов В.В. Микрохирургическая реваскуляризация головного мозга аутотрансплантатом большого сальника (экспериментальное исследование): Автoref. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1991.
2. Adelson P.D., Scott R.M. Pial synangiosis for moyamoya syndrome in children // Pediatr. Neurosurg. — 1995. — Vol. 23. — P. 26–33.
3. Ausman J.I., Nicoloff D.M., Chou S.N. Posterior fossa revascularization: Anastomosis of vertebral artery to PICA with interposed radial artery graft // Surg. Neurol. — 1978. — Vol. 9. — P. 281–286.
4. Barrow D.L., Nahal F., Tindall G.T. The use of greater omentum vascularized free flaps for neurosurgical disorders requiring reconstruction // J. Neurosurg. — 1984. — Vol. 60. — P. 305–311.
5. Brown R.G., Nahai F., Silverton J.S. The omentum in facial reconstruction // Br. J. Plast. Surg. — 1978. — Vol. 31. — P. 58–62.
6. Daser R.C., Tuite G.F., McCluggage C.W. Dural inversion procedure for moyamoya disease // J. Neurosurg. — 1997. — Vol. 86. — P. 719–723.
7. De Oliveira R.S., Amato M.C. M., Simão G.N. et al. Effect of Multiple Cranial Burr Hole Surgery on Prevention of Recurrent Ischemic Attacks in Children with Moyamoya Disease // Neuropediatrics. — 2009. — Vol. 40. — P. 260–264.
8. Dusick J.R., Liebeskin D.S., Saver J.L. et al. Indirect revascularization for nonmoyamoya intracranial arterial stenoses: clinical and angiographic outcomes // J. Neurosurg. — 2012. — Vol. 117. — P. 94–102.
9. Ellis M.J., Armstrong D., Dirks P.B. Large vascular malformation in a child presenting with vascular steal

phenomenon managed with pial synangiosis // *J. Neurosurg. Pediatrics.* — 2011. — Vol. 7. — P. 15–21.

10. Endo M., Kawano N., Miyaska Y., Yada K. Cranial burr hole for revascularization in moyamoya disease // *J. Neurosurg.* — 1989. — Vol. 71. — P. 180–185.

11. Erol O., Spira N. Development and utilization of composite island flap employing omentum experimental investigation // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1980. — Vol. 64. N 4. — P. 303–304.

12. Fujita K., Tamaki N., Matsumoto S. Surgical treatment of moyamoya disease in children: which is more effective procedure, EDAS or EMS? // *Childs. Nerv. Syst.* — 1986. — Vol. 2. — P. 134–138.

13. Goldsmith H.S., Duckett S. Prevention of cerebral infarction in the dog by intact omentum // *Amer. J. Surg.* — 1975. — Vol. 130. — P. 317–320.

14. Goldsmith H.S., Saunders R.L., Reeves A.G. et al. Omental transposition to the brain of stroke patients // *Stroke.* — 1979. — Vol. 10. — P. 471–472.

15. González-Darder J.M., Barcia-Salorio J.L., Barberá J., Broseta J. Intraventricular Transplantation of Omentum for Treatment of Hydrocephalus. An Experimental Study in Dogs // *Acta Neurochirurgica.* — 1988. — Vol. 43. — P. 159–161.

16. Henschen C. Operative Revaskularisation des zirkulatorisch geschädigten Gehirns durch Auflage gesättelter Muskellappen (Encephalo-Myo-Synangiose) // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1950. — Vol. 264. — P. 392–401.

17. Hoi H., Lee J. Y., Phi J. H. et al. Postoperative epidural hematoma covering the galeal flap in pediatric patients with moyamoya disease: clinical manifestation, risk factors, and outcomes // *J. Neurosurg. Pediatrics.* — 2013. — Vol. 12. — P. 181–186.

18. Houkin K., Kamiyama H., Abe H., Takahashi A., Kuroda S. Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage // *Stroke.* — 1996. — Vol. 27. — P. 1342–1346.

19. Jackson E. M., Lin N., Manjila S. et al. Pial synangiosis in patients with moyamoya younger than 2 years of age // *J. Neurosurg. Pediatrics.* — 2014. — Vol. 13. — P. 420–425.

20. Karasawa J., Touho H., Ohnishi H. et al. Cerebral revascularization using omental transplantation for childhood moyamoya disease // *J. Neurosurg.* — 1993. — Vol. 79. — P. 192–196.

21. Kashiwagi S., Kato S., Yamashita K. et al. Revascularization with split duro-encephalo-synangiosis in the pediatric Moyamoya disease — surgical result and clinical outcome // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* — 1997. — Vol. 99. Suppl. 2. — P. S115–S117.

22. Kawaguchi T., Fujita S., Hosoda K. et al. Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease // *J. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 84. — P. 468–476.

23. Kawamoto H., Kiya K., Mizoue T., Ohbayashi N. A Modified Burr-Hole Method 'Galeoduroencephalosynangiosis' in a Young Child with Moyamoya Disease // *Pediatr. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 32. — P. 272–275.

24. Kennedy B. C., McDowell M. M., Yang P. H. et al. Pial synangiosis for moyamoya syndrome in children with sickle cell anemia: a comprehensive review of reported cases // *Neurosurg. Focus.* — 2014. — Vol. 36 (1). — P. E12.

25. Khachatrian V. A., Litvinenko P. V. Indirect revascularization surgery in children with cystic atrophic brain lesions // *Неврология и нейрохирургия детского возраста.* — 2015. — № 2. — С. 41–54.

26. Kim S. K., Choi J., Yang K. et al. Risk factors for postoperative ischemic complications in patients with moyamoya disease // *J. Neurosurg. (5 Suppl. Pediatrics).* — 2005. — Vol. 103. — P. 433–438.

27. Kim D. S., Kang S. G., Yoo D. S. et al. Surgical results in pediatric moyamoya disease: angiographic revascularization and the clinical results // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 109. — P. 125–131.

28. Kim S. K., Wang K. C., Kim I. O. et al. Combined encephaloduroarteriosynangiosis and Bifrontal Encephalogaleo(periosteal)synangiosis in Pediatric Moyamoya Disease // *Neurosurgery.* — 2002. — Vol. 50. N 1. — P. 88–96.

29. King J. A., Armstrong D., Vachhrajani S., Dirks P. D. Relative contributions of the middle meningeal artery and superficial temporal artery in revascularization surgery for moyamoya syndrome in children: the results of superselective angiography // *J. Neurosurg. Pediatrics.* — 2010. — Vol. 5. — P. 184–189.

30. Kinugasa K., Mandai S., Tokunaga K. et al. Ribbon encephaloduroarteriomyosynangiosis for moyamoya disease // *Surg. Neurol.* — 1994. — Vol. 41. — P. 455–461.

31. Kiricuta I. Use of the greater omentum in plastic surgery. — Bucharest, 1980.

32. Komotar R. G., Starke R. M., Otten M. L. et al. The role of indirect extracranial-intracranial bypass in the treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic disease // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 110. — P. 896–904.

33. Kredel F. E. Collateral cerebral circulation by muscle graft: technic of operation with report of 3 cases // *South. Surgeon.* — 1942. — Vol. 11. — P. 235–244.

34. Ku-saka N., Sugiu K., Tokunaga K. et al. Enhanced brain angio-genesis in chronic cerebral hypoperfusion after administration of plasmid human vascular endothelial growth factor in combination with indirect

vasoreconstructive surgery // *J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 103. — P. 882–890.

35. Lasjaunias P.L., Landrieu P., Rodesch G. et al. *Cerebral Proliferative Angiopathy Clinical and Angiographic Description of an Entity Different from Cerebral AVMs* // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 878–885.

36. Lobello R., Maranzini A., Corcione F. *Considerazioni anatomo-chirurgiche sulla vascularizzazione del grande omento* // *Rif. Med.* — 1981. — T. 96. N 5. — P. 131–136.

37. McLaughlin N., Martin N.A. *Meningeal management for optimal revascularization from middle meningeal artery* // *J. Neurosurg.* — 2013. — Vol. 118. — P. 104–108.

38. Matsushima T., Inoue T., Suzuki S.O. et al. *Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients – comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures* // *Neurosurgery*. — 1992. — Vol. 31. — P. 401–405.

39. Matsushima Y., Fukai N., Tanaka K. et al. *A new surgical treatment of moyamoya disease in children: a preliminary report* // *Surg. Neurol.* — 1981. — Vol. 15. — P. 313–320.

40. McLean D.N., Buneke H.J. *Autotransplantation of omentum to a large scalp defect with microsurgical revascularization* // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1972. — Vol. 49. N 3. — P. 268–274.

41. Mukerji N., Steinberg G.K. *Burr Holes for Moyamoya* // *World Neurosurgery*. — 2014. — Vol. [1]. — P. 29–31.

42. Nakamura M., Imai H., Konno K. et al. *Experimental investigation of encephalomyosynangiosis using gyrencephalic brain of the miniature pig: histopathological evaluation of dynamic reconstruction of vessels for functional anastomosis* // *J. Neurosurg. Pediatrics*. — 2009. — Vol. 3. — P. 488–495.

43. National Institutes of Health: Clinical Alert: *Angioplasty combined with stenting plus aggressive medical therapy vs. aggressive medical therapy alone for intracranial arterial stenosis: NINDS stops trial enrollment due to a higher risk of stroke and death in the stented group*. Bethesda, MD: US National Library of Medicine, April 2011 (http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/intracranial_arterial_stenosis.html) (Accessed 12.04.2012).

44. Navarro R., Chao K., Goorderham P.A. et al. *Less Invasive Pedicled Omental-Cranial Transposition in Pediatric Patients With Moyamoya Disease and Failed Prior Revascularization* // *Operative Neurosurgery*. — 2014. — Vol. 10. — P. 1–14.

45. Ogiwara H., Morota N. *Bifrontal encephaloga-losynangiosis for children with moyamoya disease* // *J. Neurosurg. Pediatrics*. — 2012. — Vol. 10. — P. 246–251.

46. Ozgur B.M., Aryan H.E., Levy M.L. *Indirect revascularisation for paediatric moyamoya disease: the EDAMS technique* // *J. Clin. Neurosci.* — 2006. — Vol. 13. — P. 105–108.

47. Park J.H., Yang S., Chung Y. et al. *Modified encephaloduroarteriosynangiosis with bifrontal encephalo-periosteal synangiosis for the treatment of pediatric moyamoya disease. Technical note* // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 106 (3 Suppl.). — P. 237–242.

48. Protasoni M., Sangiorgi S., Cividini A. et al. *The collagenic architecture of human dura mater. Laboratory investigation* // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 114. — P. 1723–1730.

49. Rafael H., Mego R. *Omental Transplantation for Epilepsy* // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 95. — P. 543–544.

50. Rafael H. *Omental Transplantation* // *J. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 89. — P. 686.

51. Rafael H., Moromizato P., Espinoza M., Talavera V. *Functional Recovery of the Injured Optic Chiasma after Omental Transplantation* // *Turkish Neurosurgery*. — 1999. — Vol. 9. — P. 68–72.

52. Sainte-Rose C., Oliveira R., Puget S. et al. *Multiple burr hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children* // *J. Neurosurg. (6 Suppl. Pediatrics)*. — 2006. — Vol. 105. — P. 437–442.

53. Samaan R., Pasternak B.H. *Current status of surgery of the omentum* // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1979. — Vol. 149. N 3. — P. 437–442.

54. Scott R.M., Smith J.L., Robertson R.L. *Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis* // *J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 100 (2 Suppl. Pediatrics). — P. 142–149.

55. Takeuchi S., Tsuchida T., Kobayashi K. et al. *Treatment of moyamoya disease by temporal muscle graft encephalomyosynangiosis* // *Childs. Brain*. — 1983. — Vol. 10. — P. 1–15.

56. Talma S. *Chirurgische offnungneur seitensbanen für das blut der vena porta* // *Berl. klin. wachr.* — 1898. — Bd. 35. Hf. 38. — S. 833.

57. Tenjin H., Ueda S. *Multiple EDAS (encephalo-duro-arterio-synangiosis). Additional EDAS using the frontal branch of the superficial temporal artery (STA) and the occipital artery for pediatric moyamoya patients in whom EDAS using the parietal branch of STA was insufficient* // *Child's Nerv. Syst.* — 1997. — Vol. 13. — P. 220–224.

58. Touho H. *Cerebral ischemia due to compression of the brain by ossified and hypertrophied muscle used for encephalomyosynangiosis in childhood moyamoya disease* // *Surgical Neurology*. — 2009. — Vol. 72. — P. 725–727.

59. Touho H. Subcutaneous tissue graft including a scalp artery and a relevant vein for the treatment of cerebral ischemia in childhood moyamoya disease // *Surgical Neurology*. — 2007. — Vol. 68. — P. 639–645.

60. Touho H., Karasawa J., Ohnishi H. Cerebral revascularization using gracilis muscle transplantation for childhood moyamoya disease // *Surg. Neuril.* — 1995. — Vol. 43. — P. 191–198.

61. Touho H., Karasawa J., Tenjin H., Ueda S. Omental transplantation using a superficial temporal artery previously used for EDAS // *Surg. Neurol.* — 1996. — Vol. 45. — P. 550–559.

62. Tsubokawa T., Kikuchi M., Asano S. et al. Surgical treatment for intracranial thrombosis: case report of «durapexia» // *Neurol. Med. Chir.* — 1964. — Vol. 6. — P. 48–49.

63. Tu Y., Liu H., Kuo M., Wang P., Hung C. Combined encephalo-arterio-synangiosis and encephalo-myo-synangiosis in the treatment of Moyamoya disease // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. — 1997. — Vol. 99. Suppl. 2. — P. S118–S122.

64. Yasargil M. G., Yonekawa I., Denton J. et al. Experimental intracranial transplantation of autogenic omentum majus // *J. Neurosurg.* — 1974. — Vol. 40. — P. 213–217.

65. Yoshioka N., Tominaga S. Cerebral revascularization by omental free flap using contralateral superficial temporal vessels as recipient vessels: case report // *Surg. Neurol.* — 1997. — Vol. 47. — P. 460–466.

66. Wetjen N., Friedman J. A., Meyer F. B. Epidural hematoma and muscle calcification after encephalomyo-synangiosis // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 97. — P. 494.

67. Wong W. W., Hiersche M. A., Zouros A., Martin M. C. Indirect Cerebral Revascularization with a Temporoparietal Fascial Flap in Pediatric Moyamoya Patients: A Novel Technique and Review of Current Surgical Options // *The Journal of Craniofacial Surgery*. — 2013. — Vol. 24. N 6. — P. 2039–2043.

REFERENCES

1. Adelson P. D., Scott R. M. Pial synangiosis for moyamoya syndrome in children. *Pediatr. Neurosurg.* 1995. Vol. 23. P. 26–33.
2. Ausman J. I., Nicoloff D. M., Chou S. N. Posterior fossa revascularization: Anastomosis of vertebral artery to PICA with interposed radial artery graft. *Surg. Neurol.* 1978. Vol. 9. P. 281–286.
3. Barrow D. L., Nahal F., Tindall G. T. The use of greater omentum vascularized free flaps for neurosurgical disorders requiring reconstruction. *J. Neurosurg.* 1984. Vol. 60. P. 305–311.
4. Brown R. G., Nahai F., Silverton J. S. The omentum in facial reconstruction. *Br. J. Plast. Surg.* 1978. Vol. 31. P. 58–62.
5. Daser R. C., Tuite G. F., McCluggage C. W. Dural inversion procedure for moyamoya disease. *J. Neurosurg.* 1997. Vol. 86. P. 719–723.
6. De Oliveira R. S., Amato M. C. M., Simão G. N. et al. Effect of Multiple Cranial Burr Hole Surgery on Prevention of Recurrent Ischemic Attacks in Children with Moyamoya Disease. *Neuropediatrics.* 2009. Vol. 40. P. 260–264.
7. Dusick J. R., Liebeskin D. S., Saver J. L. et al. Indirect revascularization for nonmoyamoya intracranial arterial stenoses: clinical and angiographic outcomes. *J. Neurosurg.* 2012. Vol. 117. P. 94–102.
8. Ellis M. J., Armstrong D., Dirks P. B. Large vascular malformation in a child presenting with vascular steal phenomenon managed with pial synangiosis. *J. Neurosurg. Pediatrics.* 2011. Vol. 7. P. 15–21.
9. Endo M., Kawano N., Miyaska Y., Yada K. Cranial burr hole for revascularization in moyamoya disease. *J. Neurosurg.* 1989. Vol. 71. P. 180–185.
10. Erol O., Spira N. Development and utilization of composite island flap employing omentum experimental investigation. *Plast. Reconstr. Surg.* 1980. Vol. 64. N 4. P. 303–304.
11. Fujita K., Tamaki N., Matsumoto S. Surgical treatment of moyamoya disease in children: which is more effective procedure, EDAS or EMS? *Childs. Nerv. Syst.* 1986. Vol. 2. P. 134–138.
12. Goldsmith H. S., Duckett S. Prevention of cerebral infarction in the dog by intact omentum. *Amer. J. Surg.* 1975. Vol. 130. P. 317–320.
13. Goldsmith H. S., Saunders R. L., Reeves A. G. et al. Omental transposition to the brain of stroke patients. *Stroke.* 1979. Vol. 10. P. 471–472.
14. González-Darder J. M., Barcia-Salorio J. L., Barberá J. Transplantation of Omentum for Treatment of Hydrocephalus. An Experimental Study in Dogs. *Acta Neurochirurgica.* 1988. Vol. 43. P. 159–161.
15. Henschen C. Operative Revaskularisation des zirkulatorisch geschädigten Gehirns durch Auflage gestielter Muskellappen (Encephalo-Myo-Synangiose). *Langenbecks Arch Chir.* 1950. Vol. 264. P. 392–401.
16. Hoi H., Lee J. Y., Phi J. H. et al. Postoperative epidural hematoma covering the galeal flap in pediatric patients with moyamoya disease: clinical manifestation, risk factors, and outcomes. *J. Neurosurg. Pediatrics.* 2013. Vol. 12. P. 181–186.
17. Houkin K., Kamiyama H., Abe H., Takahashi A., Kuroda S. Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the

recurrence of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1996. Vol. 27. P. 1342–1346.

18. *Jackson E.M., Lin N., Manjila S. et al.* Pial synangiosis in patients with moyamoya younger than 2 years of age. *J. Neurosurg. Pediatrics*. 2014. Vol. 13. P. 420–425.

19. *Karasawa J., Touho H., Ohnishi H. et al.* Cerebral revascularization using omental transplantation for childhood moyamoya disease. *J. Neurosurg.* 1993. Vol. 79. P. 192–196.

20. *Kashiwagi S., Kato S., Yamashita K. et al.* Revascularization with split duro-encephalo-synangiosis in the pediatric Moyamoya disease – surgical result and clinical outcome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1997. Vol. 99. Suppl. 2. P. S115–S117.

21. *Kawaguchi T., Fujita S., Hosoda K. et al.* Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J. Neurosurg.* 1996. Vol. 84. P. 468–476.

22. *Kawamoto H., Kiya K., Mizoue T., Ohbayashi N.* Modified Burr-Hole Method 'Galeoduroencephalo-synangiosis' in a Young Child with Moyamoya Disease. *Pediatr. Neurosurg.* 2000. Vol. 32. P. 272–275.

23. *Kennedy B.C., McDowell M. M., Yang P.H. et al.* Pial synangiosis for moyamoya syndrome in children with sickle cell anemia: a comprehensive review of reported cases. *Neurosurg. Focus*. 2014. Vol. 36 (1). P. E12.

24. *Kharitonov V.V.* Microsurgical brain revascularization by the greater omentum graft (experimental study): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 1991.

25. *Khachatrian V.A., Litvinenko P.V.* Indirect revascularization surgery in children with cystic atrophic brain lesions. *Pediatric Neurosurgery and Neurology*. 2015. N 2. P. 41–54.

26. *Kim S.K., Choi J., Yang K. et al.* Risk factors for postoperative ischemic complications in patients with moyamoya disease. *J. Neurosurg. (5 Suppl. Pediatrics)*. 2005. Vol. 103. P. 433–438.

27. *Kim D.S., Kang S.G., Yoo D.S. et al.* Surgical results in pediatric moyamoya disease: angiographic revascularization and the clinical results. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007. Vol. 109. P. 125–131.

28. *Kim S.K., Wang K.C., Kim I.O. et al.* Combined encephaloduroarteriosynangiosis and Bifrontal Encephalogalecto(periosteal)synangiosis in Pediatric Moyamoya Disease. *Neurosurgery*. 2002. Vol. 50. N 1. P. 88–96.

29. *King J.A., Armstrong D., Vachhrajani S., Dirks P.D.* Relative contributions of the middle meningeal artery and superficial temporal artery in revascularization surgery for moyamoya syndrome in children: the results of superselective angiography. *J. Neurosurg. Pediatrics*. 2010. Vol. 5. P. 184–189.

30. *Kinugasa K., Mandai S., Tokunaga K. et al.* Ribbon encephaloduroarteriomyosynangiosis for moyamoya disease. *Surg. Neurol.* 1994. Vol. 41. P. 455–461.

31. *Kiricuta I.* Use of the greater omentum in plastic surgery. Bucharest, 1980.

32. *Komotar R.G., Starke R.M., Otten M.L. et al.* The role of indirect extracranial-intracranial bypass in the treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *J. Neurosurg.* 2009. Vol. 110. P. 896–904.

33. *Kredel F.E.* Collateral cerebral circulation by muscle graft: technic of operation with report of 3 cases. *South. Surgeon*. 1942. Vol. 11. P. 235–244.

34. *Ku-saka N., Sugi K., Tokunaga K. et al.* Enhanced brain angiogenesis in chronic cerebral hypoperfusion after administration of plasmid human vascular endothelial growth factor in combination with indirect vasoreconstructive surgery. *J. Neurosurg.* 2005. Vol. 103. P. 882–890.

35. *Lasjaunias P.L., Landrieu P., Rodesch G. et al.* Cerebral Proliferative Angiopathy Clinical and Angiographic Description of an Entity Different from Cerebral AVMs. *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 878–885.

36. *Lobello R., Maranzini A., Corcione F.* Considerazioni anatomo-chirurgiche sulla vascularizzazione del grande omento. *Rif. Med.* 1981. T. 96. N 5. P. 131–136.

37. *McLaughlin N., Martin N.A.* Meningeal management for optimal revascularization from middle meningeal artery. *J. Neurosurg.* 2013. Vol. 118. P. 104–108.

38. *Matsushima T., Inoue T., Suzuki S.O. et al.* Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients – comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery*. 1992. Vol. 31. P. 401–405.

39. *Matsushima Y., Fukai N., Tanaka K. et al.* A new surgical treatment of moyamoya disease in children: a preliminary report. *Surg. Neurol.* 1981. Vol. 15. P. 313–320.

40. *McLean D.N., Buneke H.J.* Autotransplantation of omentum to a large scalp defect with microsurgical revascularization. *Plast. Reconstr. Surg.* 1972. Vol. 49. N 3. P. 268–274.

41. *Mukerji N., Steinberg G.K.* Burr Holes for Moyamoya. *World Neurosurgery*. 2014. Vol. 1. P. 29–31.

42. *Nakamura M., Imai H., Konno K. et al.* Experimental investigation of encephalomyosynangiosis using gyrencephalic brain of the miniature pig: histopathological evaluation of dynamic reconstruction of vessels for functional anastomosis. *J. Neurosurg. Pediatrics*. 2009. Vol. 3. P. 488–495.

43. National Institutes of Health: Clinical Alert: Angioplasty combined with stenting plus aggressive medical therapy vs. aggressive medical therapy alone for intracranial arterial stenosis: NINDS stops trial enrollment due to a higher risk of stroke and death in the stented group. Bethesda, MD: US National Library of Medicine, April 2011 (http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/intracranial_arterial_stenosis.html) (accessed 12.04.2012).

44. Navarro R., Chao K., Gooderham P.A. et al. Less Invasive Pedicled Omental-Cranial Transposition in Pediatric Patients with Moyamoya Disease and Failed Prior Revascularization. *Operative Neurosurgery*. 2014. Vol. 10. P. 1–14.

45. Ogihara H., Morota N. Bifrontal encephaloga-leosynangiosis for children with moyamoya disease. *J. Neurosurg. Pediatrics*. 2012. Vol. 10. P. 246–251.

46. Ozgur B.M., Aryan H.E., Levy M.L. Indirect revascularisation for paediatric moyamoya disease: the EDAMS technique. *J. Clin. Neurosci.* 2006. Vol. 13. P. 105–108.

47. Park J.H., Yang S., Chung Y. et al. Modified encephaloduroarteriosynangiosis with bifrontal encephalo-periosteal synangiosis for the treatment of pediatric moyamoya disease. Technical note. *J. Neurosurg.* 2007. Vol. 106 (3 Suppl.). P. 237–242.

48. Protasoni M., Sangiorgi S., Cividini A. et al. The collagenic architecture of human *dura mater*. Laboratory investigation. *J. Neurosurg.* 2011. Vol. 114. P. 1723–1730.

49. Rafael H., Mego R. Omental Transplantation for Epilepsy. *J. Neurosurg.* 2011. Vol. 95. P. 543–544.

50. Rafael H. Omental Transplantation. *J. Neurosurg.* 1998. Vol. 89. P. 686.

51. Rafael H., Moromizato P., Espinoza M., Talavera V. Functional Recovery of the Injured Optic Chiasma after Omental Transplantation. *Turkish Neurosurgery*. 1999. Vol. 9. P. 68–72.

52. Sainte-Rose C., Oliveira R., Puget S. et al. Multiple burr hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. *J. Neurosurg.* (6 Suppl. Pediatrics.). 2006. Vol. 105. P. 437–442.

53. Samaon R., Pasternak H. Current status of surgery of the omentum. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1979. Vol. 149. N 3. P. 437–442.

54. Scott R.M., Smith J.L., Robertson R.L. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J. Neurosurg.* 2004. Vol. 100 (2 Suppl. Pediatrics). P. 142–149.

55. Takeuchi S., Tsuchida T., Kobayashi K. et al. Treatment of moyamoya disease by temporal muscle graft encephalomyosynangiosis'. *Child's. Brain.* 1983. Vol. 10. P. 1–15.

56. Talma S. Chirurgische offnungneur seitenbanen für das blüt der vena porta. *Berl. klin. wachr.* 1898. Bd. 35. Hf. 38. S. 833.

57. Tenjin H., Ueda S. Multiple EDAS (encephalo-duro-arterio-synangiosis). Additional EDAS using the frontal branch of the superficial temporal artery (STA) and the occipital artery for pediatric moyamoya patients in whom EDAS using the parietal branch of STA was insufficient. *Child's Nerv. Syst.* 1997. Vol. 13. P. 220–224.

58. Touho H. Cerebral ischemia due to compression of the brain by ossified and hypertrophied muscle used for encephalomyosynangiosis in childhood moyamoya disease. *Surgical Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 725–727.

59. Touho H. Subcutaneous tissue graft including a scalp artery and a relevant vein for the treatment of cerebral ischemia in childhood moyamoya disease. *Surgical Neurology*. 2007. Vol. 68. P. 639–645.

60. Touho H., Karasawa J., Ohnishi H. Cerebral revascularization using gracilis muscle transplantation for childhood moyamoya disease. *Surg. Neurol.* 1995. Vol. 43. P. 191–198.

61. Touho H., Karasawa J., Tenjin H., Ueda S. Omental transplantation using a superficial temporal artery previously used for EDAS. *Surg. Neurol.* 1996. Vol. 45. P. 550–559.

62. Tsubokawa T., Kikuchi M., Asano S. et al. Surgical treatment for intracranial thrombosis: case report of «durapexia». *Neurol. Med. Chir.* 1964. Vol. 6. P. 48–49.

63. Tu Y., Liu H., Kuo M., Wang P., Hung C. Combined encephalo-arterio-synangiosis and encephalo-myo-synangiosis in the treatment of Moyamoya disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1997. Vol. 99. Suppl. 2. P. S118–S122.

64. Yasargil M.G., Yonekawa I., Denton J. et al. Experimental intracranial transplantation of autogenic omentum majus. *J. Neurosurg.* 1974. Vol. 40. P. 213–217.

65. Yoshioka N., Tominaga S. Cerebral revascularization by omental free flap using contralateral superficial temporal vessels as recipient vessels: case report. *Surg. Neurol.* 1997. Vol. 47. P. 460–466.

66. Wetjen N., Friedman J.A., Meyer F.B. Epidural hematoma and muscle calcification after encephalomyosynangiosis. *J. Neurosurg.* 2002. Vol. 97. P. 494.

67. Wong W.W., Hiersche M.A., Zouros A., Martin M.C. Indirect Cerebral Revascularization with a Temporoparietal Fascial Flap in Pediatric Moyamoya Patients: A Novel Technique and Review of Current Surgical Options. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2013. Vol. 24. N 6. P. 2039–2043.

© A.P. Тадевосян, Э.А. Асатрян, В.А. Хачатрян, 2015

ФАКТОРЫ, СОЧЕТАЮЩИЕСЯ С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ ПРИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ИСХОД ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Р. Тадевосян, Э.А. Асатрян, В.А. Хачатрян

РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Эпилептические приступы по частоте встречаемости являются вторым проявлением артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга и могут значительно влиять на качество жизни пациентов. В настоящее время АВМ лечатся преимущественно одним из следующих трех методов: микрохирургией (МХ), стереотаксической радиохирургией (СРХ), эндоваскулярной эмболизацией (ЭВЭ), а также различными комбинациями этих методов. Представлен обзор литературы относительно факторов, влияющих на риск развития эпилептических приступов и на их исход в зависимости от метода лечения. Предрасполагающие факторы: супратенториальные АВМ, мужской пол, возраст менее 65 лет, перенесенное кровоизлияние, лобно-височное расположение, размеры более 3 см, наличие «двойной» патологии, как например фокальная кортикальная дисплазия (ФКД), нейрональная гетеротопия и наличие множественных патологий. Положительный результат относительно эпилептических приступов достигается всеми методами лечения, но каждый из них в свою очередь может способствовать развитию новых приступов. Комбинированным подходом к лечению АВМ можно добиться хорошего контроля над приступами.

Ключевые слова: мозговые артериовенозные мальформации (АВМ), влияющие факторы, метод лечения, исход приступов.

FACTORS IMPACTING ON EPILEPTIC SEIZURE INCIDENCE IN BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS. SEIZURE OUTCOME DEPENDING ON THE TREATMENT MODALITIES. MANAGEMENT STRATEGY (REVIEW OF THE LITERATURE)

A.R. Tadevosyan, E. A. Asatryan, W. A. Khachatryan

A.L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute, Saint Petersburg, Russia

Seizures are the second most common presenting symptom in patients with brain arteriovenous malformations (AVMs) and can have a significant impact on quality of life. Nowadays AVMs are treated predominantly with one of three modalities microsurgery (MS), stereotactic radiosurgery (SRS), or endovascular embolization (EVE), as well as with various combinations of these methods. In this paper, review of the literature is carried out relatively to the factors associated with seizure incidence and seizure outcome depending on the treatment modalities. Seizure predicting factors are supratentorial AVMs, male sex, age of less than 65 years, experienced hemorrhage, frontotemporal location, AVM size of more than 3 cm, «double» pathologies like a focal cortical dysplasia (FCD), neuronal heterotopy and multiple pathologies. This review suggests that all treatment modalities have the potential to achieve seizure free status, but also they can result in new seizures development. Multimodality treatment approach can achieve excellent seizure control.

Key words: brain arteriovenous malformations (AVMs), impacting factors, treatment modality, seizure outcome.

Вторым наиболее распространенным проявлением артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга после внутричерепного кровоизлияния являются эпилептические приступы, которые оказывают значительное

влияние на качество жизни, потому что приступы иногда сохраняются даже после хирургического удаления АВМ и медикаментозной терапии [1, 6, 13, 32, 33, 35, 46, 49, 63, 85]. Важность контроля приступов часто недоо-

ценивается в лечении АВМ и прежде всего от него зависит устранение риска кровоизлияния [1, 3, 4, 6, 15, 26, 43, 67, 69, 87].

Не существует рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих течение эпилептических приступов у больных с АВМ при лечении и без него.

Относительно профилактической терапии эпилептических приступов при АВМ существуют разные подходы. Многие считают, что профилактическое назначение антиэпилептических препаратов нецелесообразно [1, 6, 47]. Более спорным является вопрос необходимости, сроков и продолжительности антиэпилептической терапии после операции, эмболизации или лучевой терапии, и не существует никаких исследований, на основе которых можно было бы делать однозначные выводы [67].

При назначении противосудорожных лекарств после первого приступа необходимо оценить риск его рецидива и возможные побочные эффекты, связанные с длительной антиэпилептической терапией. В исследовании Р. С. Аль-Шахи (Rustum Salman AlShahi) (2012) [76] среди больных с АВМ пятилетний риск развития первого эпилептического приступа составил 8 %. Этот риск достигает 23 %, когда АВМ проявлялись с внутричерепными кровоизлияниями или очаговыми неврологическими дефицитами (ОНД), не связанными с кровоизлиянием. В случае отсутствия кровоизлияния и/или ОНД пятилетний риск повторения эпилептических приступов после первого приступа составил 58 %. Авторы рекомендуют назначение длительной противосудорожной терапии, так как судороги могут повторяться и прогрессировать вплоть до медикаментозно-резистентных форм [76].

Лечение эпилептического синдрома при АВМ проводится общими принципами. При выборе препарата учитывается тип приступов и возможные побочные эффекты для конкретного пациента. Лечение обычно начинают монотерапией. Когда приступы повторяются даже на фоне максимальных терапевтических доз, то вводится второй препарат. При неконтролируемых приступах необходимо проверить уровень антиконвульсантного препара-

та в плазме крови, а также выполнять ЭЭГ. Не существует никаких данных или четких рекомендаций для выбора лучшего препарата при лечении эпилептического синдрома у больных с АВМ, хотя такие противоэпилептические средства, как карбамазепин и ламотриджин, часто применяются в качестве препарата первого ряда при фокальных приступах. Нет четких рекомендаций об отмене профилактических противоэпилептических препаратов после резекции АВМ у пациентов, которые никогда не отмечали судорог. До отмены препарата строго рекомендуется проводить амбулаторные рутинные или продолжительные ЭЭГ, чтобы определить динамику эпилептиформной активности. При наличии разрядных форм активности или приступов не рекомендуется отменять противоэпилептические препараты [18, 46, 47, 53, 59, 74].

Несмотря на то что целью лечения АВМ считается предотвращение кровоизлияния, некоторые ретроспективные исследования также показали пользу лечения АВМ (МХ, СРХ, ЭВЭ или комплексное лечение) относительно исходов приступов [35, 43, 47, 48, 55, 59, 78, 85, 89]. Существует мало исследований, сравнивающих методы лечения относительно контроля приступов, в частности у детей [1, 4, 6, 27, 35, 39, 41, 47].

Судороги после любого вмешательства при АВМ могут полностью пройти, урезаться, не меняться или учащаться [1, 3, 6, 13, 21, 28, 32, 73, 85, 91].

Многие исследования сообщают противоречивые результаты относительно контроля приступов после лечения АВМ: после МХ приступы урезались [32, 50, 73, 85, 89, 91], остались без изменений или становились чаще [23, 63, 71].

Частота уменьшения приступов после МХ АВМ составляет 86–95 % (самый высокий по сравнению с СРХ и ЭВЭ), а бесприступный исход – в 70–86 % случаев. В серии исследования Д. Ф. Бараноски (Jacob F. Baranoski) с соавт. (2013) [41] бесприступный исход на фоне отмены антиэпилептического препарата (АЭП) был достигнут в 21–94 % случаев, а появление новых случаев – в 5–13 % случаев.

В исследовании М.Д. Мёрфи (M.J. Murphy) (1985) [63] показано, что исход эпилептического синдрома в двух группах больных, получивших хирургическое или медикаментозное лечение, статистически не отличался друг от друга. Б.Д. Колин (B. Josephson Colin) с соавт. (2012) [47] сравнил риск эпилептических приступов у взрослых больных с АВМ на фоне медикаментозного лечения и после вмешательства (некомбинированное или комбинированное). В этой серии результаты были аналогичными.

МХ обычно ограничивается только резекцией патологического образования (АВМ, каверномы и т. д.), что обеспечивает хороший постлеоперационный контроль приступов у большинства пациентов [7, 18, 41, 43, 73, 85, 89, 91].

В исследовании Г.С. Йеха (H.S. Yeh) с соавт. 27 пациентов с АВМ головного мозга, проявляющимся эпилептическим синдромом, подвергались хирургическому лечению. Эти больные не имели анамнеза или верифицированного клинического проявления внутричерепного кровоизлияния. Все принимали противосудорожные средства, но становились нетрудоспособными из-за неадекватного контроля приступов и побочных эффектов противосудорожных средств. Возраст пациентов составлял от 13 до 61 лет. Всем пациентам была проведена предоперационная ЭЭГ и интраоперационная электрокортография (ЭКоГ). У больных с АВМ височной доли произведена интраоперационная запись электрической активности миндалины и гиппокампа с помощью глубоких электрородов. При локализации АВМ на поверхностных или задних отделах височной доли часто регистрировалась эпилептическая активность в отдаленных от АВМ зонах, включающих миндалину и гиппокамп. У 18 пациентов, основываясь на результатах ЭКоГ, произведено удаление не только АВМ, но и эпилептогенного очага. У семи пациентов с АВМ, расположенных в височной доле, идентифицирован и резецирован отдаленный эпилептический очаг. Отдаленная эпилептическая активность была особенно выражена при АВМ височной доли и, как правило, вовлекала медиальные височные структуры. Микроско-

ическое исследование резецированных эпилептогенных очагов показало глиозные изменения в 26 случаях, а отложение гемосидерина в мозговом веществе — у 14 больных. В среднем в течение 3 лет и 11 месяцев наблюдения исход эпилептических приступов был отличным — у 21 пациента, хорошим — у трех, удовлетворительным — у двух и неудовлетворительным — у одного больного. В тех случаях, когда эпилептический очаг не был полностью удален из-за расположения в функционально значимых зонах, исход эпилептических приступов был неудовлетворительным. Некоторым пациентам проведена повторная операция для удаления отдаленного очага эпилептическости. Все пациенты продолжали противосудорожную терапию в течение первого года после резекции АВМ и эпилептического очага. Авторы пришли к выводу, что удаление эпилептического очага показано при трудноизлечимых приступах и что АВМ и очаг эпилептической активности можно полностью удалить при приемлемом риске послеоперационных осложнений [89, 91].

Д.Л. Эбсон-Кремер (Diana L. Abson Kraemer) с соавт. (1998) [18] представила результаты хирургического лечения пациентов с медикаментозно резистентными эпилептическими приступами, у которых удаляли сосудистые мальформации (АВМ или каверномы) с окружающей мозговой тканью (содержащей отложение гемосидерина) без ЭКоГ контроля. Резекция была весьма эффективна у пациентов с корковыми сосудистыми мальформациями (за исключением веретенообразной дольки височной доли — латеральной затылочно-височной извилины), когда локализация судорожной активности на ЭЭГ соответствовала локализации мальформации на МРТ даже среди тех пациентов, у которых анамнез эпилептических приступов был длительным. Такой успех лечения (приступы у всех больных прошли) подразумевает, что ЭЭГ адекватно выявляет эпилептическую зону и хирургическое лечение может быть направлено на резекцию структурного поражения, когда локализация разрядов на ЭЭГ совпадает с локализацией мальформаций. В этом исследовании также рассмотрены

те факторы, которые могут отрицательно влиять на результаты хирургического лечения. В таких случаях авторы считают, что необходимо более тщательное предоперационное обследование больных (функциональные методы МРТ, ПЭТ). В этой серии пациентов неудовлетворительные результаты хирургического лечения сочетались с нечеткой или диффузной локализацией разрядов на ЭЭГ, наличием нескольких структурных поражений (множественные сосудистые мальформации, атрофия гиппокампа). Это объяснялось расположением очага рядом с лимбической системой, не совпадающим с зоной интериктального гипометаболизма глюкозы по данным ПЭТ-изображения. В этой группе у трех пациентов (из четырех) выявлены множественные внутриречные поражения. У двух пациентов ПЭТ обнаружила гипометаболизм глюкозы в области коры, не соответствующей локализации структурного поражения. Авторы пришли к выводу, что сохранение приступов может быть связано с неадекватной резекцией эпилептического очага, наличием мультифокальной эпилепсии из-за множественных повреждений или неадекватной верификацией эпилептогенного очага.

В других работах сообщается, что новые приступы после МХ наблюдались в 62 % случаев (до операции не отмечались) [8, 23, 32, 44, 73, 85].

Частота благоприятных исходов по эпилептическим приступам в послеоперационном периоде выше у пациентов с менее резистентными формами приступов и экстраптемпоральными локализациями АВМ. При локализации сосудистой мальформации в височной доле, сопровождающейся резистентной формой приступов, резекция поражения без медиальных структур височной доли часто не приводит к прекращению приступов (только 20–45 % случаев) [11, 45, 61]. При экстраптемпоральной локализации сосудистой мальформации только ее резекция приводит к прекращению приступов в 65–95 % случаев [9, 11, 15, 19, 45, 61].

При МХ-лечении АВМ, сопровождающихся эпилептическими приступами, резекция может включать только АВМ или АВМ с эпилеп-

тическим очагом. В некоторых случаях выполняют «поэтапную» резекцию (так называемая *tailored* резекция, границы которой определяются ЭКоГ и функциональным картированием), чтобы избежать повреждения функционально значимой коры. Более хороший исход по эпилептическим приступам после удаления только сосудистой мальформации отмечается, если приступы нечастые, анамнез приступов не длительный и если они хорошо контролируются АЭП [91]. Но резекции только АВМ не всегда бывает достаточно для прекращения приступов, особенно при их рефрактерных формах [11, 91]. Резекция АВМ и эпилептического очага может привести к хорошим результатам и исключить необходимость второго хирургического вмешательства для контроля эпилептических приступов. Но при этом должны учитываться функциональные последствия дополнительной резекции мозговой ткани. Некоторые авторы выполняют резекцию под контролем ЭКоГ, которая изображает границы эпилептического очага [42, 64, 90].

Множественные поперечные субпиальные транссекции в основном применяются для хирургии парциальной фокальной эпилепсии, при которой эпилептический очаг расположен в функционально значимой зоне коры [81]. Этой методикой рассекаются горизонтальные волокна серого вещества, находящиеся в функционально значимой коре, что ограничивает синхронизацию и распространение судорожной активности, и при этом в меньшей степени повреждаются функционально значимые зоны коры (вертикальные волокна) [62]. У большинства пациентов, у которых произведены множественные субпиальные поперечные транссекции в функционально значимой зоне коры, в послеоперационном периоде наблюдается невыраженный преходящий неврологический дефицит [17, 38, 70, 77, 80].

В исследовании А. Раабе (A. Raabe) с соавт. (2012) [75] ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения 80 пациентов с сосудистыми мальформациями головного мозга (АВМ и кавернома), сопровождающимися фармакорезистентными эпилептическими приступами. Рассмотрена корреляция

между отложением дериватов гемосидерина и скоплением астроцитарного альбумина с клиническими проявлениями. У 70,3% пациентов с кавернозой и у 75% с АВМ после операции был достигнут результат Engel-I. Хирургические вмешательства включали резекцию сосудистого поражения и окружающей ткани, содержащей гемосидерин ($n = 15$) или резекцию сосудистого поражения с *tailored* (поэтапной или расширенной) резекцией ($n = 65$). У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией выявлен высокий уровень отложения астроцитарного альбумина в удаленной паренхиме мозга, окружающей кавернозу или АВМ. Однако по сравнению с сосудистыми мальформациями при контрольной аутопсии в мозговой ткани (умерших от разных несосудистых заболеваний), не выявлено существенной иммuno-реактивности астроцитарного альбумина. Также в контрольных группах больных с эпилепсией несосудистого генеза (пациенты с ФКД IIa) и сосудистыми мальформациями без приступов и тяжелых кровоизлияний не выявлено значительного поглощения альбумина астроцитами.

Многие авторы пришли к выводу, что при наличии следующих факторов риск развития эпилептических приступов в послеоперационном периоде больше: начало приступов в возрасте < 30 , анамнез приступов до операции > 12 месяцев, размер АВМ > 3 см, расположение АВМ в непосредственной близости от медиальной височной или пери-Роландической коры, кровоизлияние и глиоз в окружающей АВМ мозговой ткани, наличие генерализованных тонико-клонических судорог. Напротив, локализация АВМ в задней черепной ямке и глубоких структурах, а также полная хирургическая резекция АВМ сочетаются с низким риском развития послеоперационных приступов [1, 3–7, 15, 18, 27, 30, 34, 35, 43, 51, 75, 79, 85, 86, 90, 91].

Существует много исследований, сообщающих об эффективности стереотаксической радиохирургии (СРХ) для контроля эпилептических приступов при АВМ (в 50–70% случаев приступы прекращаются, а в 73–85% случаев – отмечается улучшение). Сообщается о по-

явлении новых приступов в 3–8% случаев [1, 2, 20, 28, 39, 48, 52, 55, 78, 83, 84], хотя встречаются сообщения и о поздних учащениях приступов [40]. В обзорной статье Д. Ф. Бараноски с соавт. (2013) [41] сообщил, что после СРХ ремиссия приступов отмечена у 19,6–58% пациентов с АВМ (без приема АЭП).

По-видимому, во многих сериях высокая эффективность СРХ относительно контроля приступов в целом не зависит от степени облитерации узла АВМ, и эффект наблюдается раньше, чем развиваются морфологические изменения [20, 28, 31, 48, 52, 83]. На основании этого предполагается, что при СРХ происходят вторичные изменения в окружающей АВМ эпилептогенной зоне непосредственно под действием облучения [22, 31, 88]. С другой стороны, многие авторы сообщают, что у пациентов с ангиографически верифицированной облитерацией АВМ, как правило, приступы проходят чаще, чем у пациентов с частичной облитерацией АВМ (90,5 и 64,3% соответственно) [2, 20, 39, 48, 52, 55, 88].

В исследовании Е. Р. Хейккинен (E. R. Heikkinen) с соавт. (1989) 129 пациентов с АВМ головного мозга проходили лечение СРХ. У 22,5% пациентов (29) отмечались эпилептические приступы до СРХ, после лечения лишь в 16 наблюдениях приступы прошли [31].

В исследовании Х. Куриты (H. Kurita) с соавт. (1998) [52] сообщается о результатах СРХ у 35 больных (от 12 до 50 лет) с неразорвавшимися АВМ головного мозга, проявляющимися эпилептическими приступами (катамнез в среднем 43 месяцев) и у 22 пациентов с АВМ без приступов (катамнез в среднем 30 месяцев). Авторы пришли к выводу, что существует связь между частотой и длительностью приступов до СРХ и исходами по приступам после лечения. Результаты были более хороши при нечастых приступах с недлительным анамнезом. У четырех (11,4%) больных из 35 с приступами до СРХ отмечались ранние приступы после СРХ (в течение первых 24 часов), но только у одного (4,5%) из 22, у которых приступы до СРХ не были отмечены, начались приступы после СРХ. В общем, у четырех из этих пяти пациентов (с судорогами после

СРХ), АВМ были расположены в коре головного мозга. У всех этих пациентов в дальнейшем приступы прошли, кроме одного, у которого в течение нескольких месяцев после СРХ приступы учащались. 34 пациента после СРХ принимали противоэпилептические препараты в среднем в течение 2,9 года.

Ранние приступы после СРХ описывают и другие авторы [12, 25, 58, 84].

В большой серии больных ($n = 462$) И. Кида (Y. Kida) с соавт. (2000) [48] представил результаты СРХ относительно приступов. У 79 из 462 (17,1%) пациентов с АВМ был анамнез эпилептических приступов: у 58 больных судороги были начальным проявлением (группа А), а у 21 — в основном после перенесенного кровоизлияния (группа Б). Частота судорог в большинстве случаев уменьшилась (средний катамнез 24 месяца) в зависимости от степени облитерации АВМ: у 94,7% пациентов с полной облитерацией АВМ приступы хорошо контролировались, но только у 77,1% больных с неполной облитерацией АВМ получен хороший результат. У пациентов группы А приступы контролировались лучше, чем в группе (Б). В группах (А) и (Б) у 91,6 и 62,5% больных соответственно, судороги либо урезались, либо прошли. В целом исход по эпилептическим приступам в этом исследовании был следующим: урежение в 85,5%, без изменения в 11,6% и учащение в 2,9% случаев.

П. К. Герстцен (P. C. Gerszten) с соавт. (1996) [28] представил результаты СРХ у 72 больных с АВМ головного мозга (возраст пациентов до 18 лет). У 15 пациентов (21%) были судороги. В среднем периоде наблюдения (в 47 месяцев после СРХ) у 11 (85%) из 13 пациентов приступы прошли без приема АЭП. 2 (3%) пациентов из 72 после лечения испытывали приступы и долгое время применяли АЭП. В этой серии исход приступов не был связан с локализацией или полной облитерацией АВМ.

В серии исследований Ф. Натафа (F. Nataf) (2003) [65] 57 больным детского возраста проведена СРХ. 6 пациентов (12,5%) из 57 имели анамнез приступов. У пяти (80%) больных после СРХ приступы прошли без приема АЭП.

По данным многоцентрового исследования у больных с АВМ головного мозга, получавших СРХ, новые эпилептические приступы или их учащение наблюдалось у 1,8% (22/1255) пациентов [22].

Многие авторы пришли к выводу, что факторами, влияющими на хорошие исходы по приступам после СРХ, являются: короткий анамнез приступов до начала лечения [37, 48, 52], маленький размер АВМ [1, 2, 37, 78], старший возраст пациента [2, 37, 39], локализация АВМ в теменной доле [31], отсутствие кровоизлияния в анамнезе [2, 48], степень облитерации АВМ [2, 48, 52, 55].

Существует мало данных о влиянии эндоваскулярной эмболизации (ЭВЭ) АВМ на исход эпилептических приступов, особенно у детей, потому что ЭВЭ считается адьювантным методом лечения АВМ и в сериях исследований невелико количество больных, которые получили лечение только ЭВЭ [24, 56, 57, 59].

В опубликованных исследованиях после применения только ЭВЭ в 32–67% случаев судороги полностью прошли, в целом улучшение состояния больных относительно приступов отмечено в 50–83% случаев. Появление новых приступов наблюдалось в 8–68% случаев [24, 39, 41, 54, 59].

Существует только одно исследование, в котором представленные больные с АВМ, сочетающимися с эпилептическими приступами, лечились только ЭВЭ; и в послеоперационном периоде, во время последнего осмотра все больные еще продолжали получать АЭП [16].

В исследовании Д. Фурнье (D. Fournier) с соавт. (1991) [24] 33 из 49 пациентов проведена только ЭВЭ с применением жидких адгезивных материалов, а у остальных кроме ЭВЭ проведены МХ-резекция или СРХ. Через несколько часов после эмболизации АВМ у четырех (14,3%) из 28 больных без приступов развились ранние фокальные приступы (возможно, вторичного генеза, из-за ишемии в здоровых тканях, прилегающих к АВМ, а ишемия в свою очередь, вероятно, была связана с эмболизацией мелких проникающих артерий и/или венозным тромбозом). После эмболизации на КТ кровоизлияния ни у кого не выявлено.

При длительном наблюдении у 9 (42,85%) из 21 (43%) пациентов состояние улучшилось: у 23,8% (5) пациентов наблюдалось значительное снижение частоты приступов, а у 19% (4) приступы легко контролировались АЭП.

В исследовании К. Лю, И. Ли (X. Lu, Y. Li) с соавт. (2010) [59] 109 пациентов с АВМ головного мозга лечились ЭВЭ. 30 пациентов (27,5%) до лечения имели эпилептические приступы без анамнеза кровоизлияния. Возраст пациентов колебался от 8 до 55 лет. Средний период наблюдения после ЭВЭ составлял 80 месяцев, в течение которого у 21 пациентов (70%) отмечался отличный результат по приступам, у 4 (13,34%) — хороший, у 2 (6,67%) — удовлетворительный, а у трех (10%) — неудовлетворительный. Все пациенты применяли АЭП, у которых трудоспособность была ограничена из-за неадекватного контроля над приступами (в том числе редкие приступы, влияющие на профессиональную деятельность) и/или из-за побочных эффектов АЭП. Анамнез приступов варьировал от 1 месяца до 20 лет (в среднем 5 лет). У четырех пациентов маленькие АВМ полностью были эмболизированы с отличным результатом. У 18 пациентов приступы прошли после первой эмболизации, у двух — после второй, а у одного — после третьей. Авторы пришли к выводу, что при неудовлетворительных результатах имеет место формирование вторичных эпилептических очагов.

В литературе мало сведений относительно исхода эпилептических приступов после ЭВЭ АВМ разными жидкими эмболическими материалами. Б.Л. Хох (B. L. Hoh) с соавт. (2002) [35] сообщил о 5,7%-ной частоте выявления новых приступов в серии больных, получивших ЭВЭ АВМ с применением *nBCA* (*n-butyl cyanoacrylate*). В серии больных, представленных Д. Фурнье с соавт. (1991) [24] после ЭВЭ АВМ изобутил-2-цианокрилатом или *nBCA* у четырех пациентов (8,2%) развились ранние новые фокальные судороги, которые легко контролировались АЭП.

В исследовании К. де Лос Рейеса (K. De Los Reyes) с соавт. (2011) [16] 20 пациентам с супратенториальными АВМ проведена ЭВЭ

Onyx'ом. Средний возраст пациентов составлял 35 лет (от 11 до 67), 40% ($n = 8$) пациентов в анамнезе имели кровоизлияние, а 50% ($n = 10$) до ЭВЭ имели приступы в анамнезе. До эмболизации *Onyx*'ом 12 пациентов (60%) амбулаторно применяли в среднем один (от 0 до 2) АЭП для контроля приступов или их профилактики (при кровоизлиянии). Приступы после ЭВЭ *Onyx*'ом наиболее часто отмечались при больших размерах АВМ и небольшом объеме облитерации. У 9 из 20 (45%) пациентов после ЭВЭ *Onyx*'ом развились судороги, у четырех (20%) из 9 больных до ЭВЭ судороги не наблюдались, у одного (5%) из четырех больных после ЭВЭ *Onyx*'ом наблюдалось сопутствующее кровоизлияние, другой пациент (5%) после ЭВЭ проходил СРХ. У 50% ($n = 5$) больных дооперационные судороги после эмболизации продолжались несмотря на лечение АЭП. У двух пациентов комплексные парциальные приступы после эмболизации АВМ стали простыми парциальными, 2 пациента с генерализованными тонико-клоническими приступами после эмболизации имели сложные парциальные приступы, а у одного больного с простыми парциальными приступами до эмболизации были подобные простые парциальные приступы. Поскольку не была проведена ЭЭГ до и после эмболизации, невозможно с уверенностью сказать, связаны ли были приступы с одним и тем же очагом или нет. В течение одного месяца после эмболизации *Onyx*'ом в 75% случаев на МРТ выявлен отек вокруг узла АВМ, что могло быть возможной причиной приступов. В этом исследовании частота приступов после эмболизации *Onyx*'ом была выше, чем сообщают при ЭВЭ *nBCA*. Неясно, являются ли постэмболизационные приступы рецидивом старых или проявлением вновь сформированных эпилептических очагов. С помощью гистологических исследований показано, что *Onyx* и *DMSO* (диметилсульфоксид) являются триггерами для интракризиваскулярного воспаления после эмболизации [10]. С. К. Натараян (S. K. Natarajan) с соавт. (2009) [66] исследовал образцы удаленных АВМ 22 больных, у которых была проведена дохирургическая эмболизация *Onyx*'ом

($n = 12$) и $nBCA$ ($n = 10$) и выявили аналогичные изменения сосудов и периваскулярной ткани (хроническое воспаление в 54,5 и 40% случаев и ангионекроз в 59,1 и 18,2% случаев соответственно). Но такие изменения после эмболизации могут развиться и вследствие ишемии и тромбоза вокруг узла АВМ [14, 16].

Таким образом, можно сказать, что все методы лечения АВМ дают положительный результат относительно приступов, а полная облитерация и/или удаление АВМ дает наилучший результат. На сегодняшний день МХ-резекция АВМ является наиболее эффективным методом для одномоментной ее эрадикации, таким образом, она исключает риск кровоизлияния и контролирует приступы. СРХ не дает быстрого эффекта, и требуются несколько месяцев или лет для окончательной облитерации АВМ [29, 68], поэтому риск кровоизлияния в течение этого периода сохраняется. Сразу после СРХ отмечается положительная динамика относительно приступов, которую можно связывать с повреждением эпилептогенной мозговой ткани вокруг АВМ, но при достижении полной облитерации в течение времени приступы урежаются больше [88]. Результаты лечения АВМ относительно приступов оказались самыми низкими после ЭВЭ, когда этот метод применяли в качестве монотерапии [59]. ЭВЭ сочетается со значительно большим риском развития новых приступов, а после хирургического лечения новые приступы развились чаще, чем после СРХ [36, 43].

Многие исследования сообщают о результатах лечения АВМ относительно приступов в основном одним методом (открытая хирургия, радиохирургия или эмболизация). В таких сериях рассматриваются только те АВМ, которые подходят для данного метода лечения (определенных размеров, расположения и клинических и анатомических характеристик), что ограничивает анализ различных факторов, влияющих на исход лечения. Комбинированный подход в лечении АВМ подразумевает включение более широкого спектра АВМ головного мозга с разными характеристиками, поэтому такой подход дает наиболее хороший результат относительно приступов

по сравнению с монотерапией. При таком подходе увеличивается эффективность лечения, уменьшается риск осложнений и смертности. Хирургический метод лечения обеспечивает одномоментную, полную эрадикацию АВМ, радиохирургия позволяет избежать возможных осложнений, которые могут отмечаться при хирургическом лечении АВМ высокой градации, а эмболизация может служить полезным адьювантным методом поэтапного лечения АВМ перед хирургическим лечением или радиохирургией [35, 36, 39, 43, 72, 82].

Тадевосян Арсен Рустамович,
аспирант отделения нейрохирургии
детского возраста
РНХИ им. проф. А.Л. Поленова
e-mail: arstruyan@gmail.com

REFERENCES

1. Гармашов Ю.А. Стереотаксический метод в диагностике и лечении сосудистых заболеваний головного мозга и эпилепсии: Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1990. (Garmashov Yu. A. Stereotaksicheskij metod v diagnostike i lechenii sosudistykh zabolевaniy golovnogo mozga i jepilepsii: Dis. ... d-ra med. nauk. Leningrad, 1990).
2. Маряшев С.А., Голанов А.В., Коновалов А.Н. и др. Радиохирургическое облучение пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга на аппарате Гамма-нож. Вопросы нейрохирургии. 2013. № 5. (Maryashev S.A., Golanov A.V., Konovalov A.N. et al. Radiokhirurgicheskoe obluchenie pacientov s arteriovenoznimi malformaciyami golovnogo mozga na apparate Gamma-nozh. Voprosy nejrokhirurgii. 2013. № 5).
3. Панунцев В.С., Воронов В.Г., Никитин П.И. Современные представления о церебральных артериовенозных мальформациях: Монография. СПб.: Синтез Бук, 2013. (Panuncev V.S., Voronov V.G., Nikitin P.I. Sovremennye predstavleniya o cerebralnykh arteriovenoznykh malformaciyakh: Monografiya. Sankt Peterburg: Sintez Buk, 2013).
4. Самочерных К.А. Комплексное лечение артериовенозных мальформаций у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2011. № 4. С. 38–50. (Samochernykh K.A. Kompleksnoe lechenie arteriovenoznykh malformaciy u detey. Nejrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta. 2011. № 4. S. 38–50).

(Samochernykh K.A. Kompleksnoe lechenie arteriovenoznykh malformaciy u detej. Nejrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta. 2011. № 4. S. 38–50).

5. Самочерных К.А. Артериовенозные мальформации субтенториальной локализации головного мозга у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2001. № 3. С. 49–53.

(Samochernykh K.A. Arteriovenoznye malformacii subtentorialnoj lokalizaciigolovnogo mozga u detej. Nejrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta. 2001. № 3. S. 49–53).

6. Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Трофимова Т.Н. Цереброваскулярная патология у детей: Монография. СПб., 2006.

(Khachatryan V.A., Samochernykh K.A., Trofimova T.N. Cerebralnaya patologiya u detej: Monografiya. Sankt Peterburg, 2006).

7. Цимейко О.А., Яковенко Л.Н., Орлов М.Ю. и др. Особенности хирургического лечения и противосудорожной терапии больных с АВМ головного мозга эпилептиформного типа течения. Вестник эпилептологии. 2003. № 1 (3–4).

(Cimejko O.A., Yakovenko L.N., Orlov M. Yu. et al. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniya i protivosudorozhnoj terapii bolnykh s AVM golovnogo mozga epileptoformnogo tipa techeniya. Vestnik epileptologii. 2003. № 1 (3–4)).

8. Abad J.M., Alvarez F., Manrique M., Garcia-Blazquez M. Cerebral arteriovenous malformations: comparative results of surgical vs conservative treatment in 112 cases. J Neurosurg Sci. 1983. N27 (3). P. 203–210.

9. Awad I.A. et al. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. Epilepsia. 1991. N32 (2). P. 179–186.

10. Ayad M., Eskioglu E., Mericle R.A. Onyx: a unique neuroembolic agent. Expert Rev. Med. devices. 2006. N3. P. 705–715.

11. Cascino G.D. et al. Long-term follow-up of stereotactic lesionectomy in partial epilepsy: predictive factors and electroencephalographic results. Epilepsia. 1992. N33 (4). P. 639–644.

12. CoVey R.J., Nichols D.A., Shaw E.G. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. Mayo Clin. Proc. 1995. N70. P. 214–222.

13. Crawford P.M., West C.R., Chadwick D.W. et al. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1986. N49 (1). P. 1–10.

14. Cronqvist M., Wirestam R., Ramgren B. et al. Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous

malformations: procedural safety, complications, and results evaluated by MR imaging, including diffusion and perfusion imaging. Am. J. Neuroradiol. 2006. N27. P. 162–176.

15. Englot D.J., Young W.L. et al. Seizure Predictors and Control After Microsurgical Resection of Supratentorial Arteriovenous Malformations in 440 Patients. Neurosurgery. 2012. N71. P. 572–580.

16. De Los Reyes K., Patel A., Doshi A. et al. Seizures after Onyx embolization for the treatment of cerebral arteriovenous malformation. Interv. Neuroradiol. 2011. N17. P. 331–338.

17. Devinsky O. et al. Multiple subpial transsections in the language cortex. Brain. 1994. N117 (Pt 2). P. 255–265.

18. Abson Kraemer D.L., Griebel M.L. et al. Surgical Outcome in Patients with Epilepsy with Occult Vascular Malformations Treated with Lesionectomy. Epilepsia. 1998. Vol. 39 (6). P. 600–607.

19. Dodick D. W., Cascino G.D., Meyer F.B. Vascular malformations and intractable epilepsy: outcome after surgical treatment. Mayo Clin. Proc. 1994. N69. P. 741–745.

20. Eisenschenk S., Gilmore R.L., Friedman W.A., Henchey R.A. The effect of LINAC stereotactic radiosurgery on epilepsy associated with arteriovenous malformations. Stereotact. Funct. Neurosurg. 1998. N71. P. 51–61.

21. Falkson C.B. et al. Stereotactic multiple arc radiotherapy. III – Influence of treatment of arteriovenous malformations on associated epilepsy. Br. J. Neurosurg. 1997. Vol. 11 (1). P. 12–15.

22. Flickinger J. C., Kondziolka D., Lunsford L. D. et al. A multiinstitutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. N44. P. 67–74.

23. Forster D.M., Steiner L., Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain: a long-term clinical study. J. Neurosurg. 1972. N37 (5). P. 562–570.

24. Fournier D., TerBrugge K. G., Willinsky R. et al. Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: experience in 49 cases. J. Neurosurg. 1991. N75 (2). P. 228–233.

25. Friedman W.A., Bova F.J., Mendenhall W.M. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. J. Neurosurg. 1995. N82. P. 180–189.

26. Fullerton H.J., Achrol A.S., Johnston S. C. et al. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. Stroke. 2005. N36 (10). P. 2099–2104.

27. *Galletti F., Costa C., Cupini L.M. et al.* Brain arteriovenous malformations and seizures: an Italian study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014. Vol. 85 (3); Mar. P. 284–288. doi:10.1136/jnnp2013-305123.

28. *Gerszten P.C., Adelson P.D., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D.* Seizure outcome in children treated for arteriovenous malformations using gamma knife radiosurgery. *Pediatr. Neurosurg.* 1996. N 24. P. 139–144.

29. *Gross B.A., Du R.* Surgical and radiosurgical results of the treatment of cerebral arteriovenous malformations. *J. Clin. Neurosci.* 2012. N 19. P. 1001–1004.

30. *Guo W.Y., Lindquist C., Karlsson B., Kihlstrom L., Steiner L.* Gamma knife surgery of cerebral arteriovenous malformations: serial MR imaging studies after radiosurgery. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1993. N 25. P. 315–323.

31. *Heikkinen E.R., Konnov B., Melnikov L. et al.* Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1989. N 53. P. 157–166.

32. *Heros R.C., Korosue K., Diebold P.M.* Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery.* 1990. N 26. P. 570–578.

33. *Hofmeister C., Stumpf C., Hartmann A. et al.* Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2000. N 31. P. 1307–1310.

34. *Hoh B.L., Carter B.S., Ogilvy C.S.* Incidence of residual intracranial AVMs after surgical resection and efficacy of immediate surgical reexploration. *Acta Neurochir. (Wien).* 2004. N 146 (1). P. 1–7; discussion 7.

35. *Hoh B.L., Chapman P.H., Loeffler J.S. et al.* Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes. *Neurosurgery.* 2002. N 51. P. 303–311.

36. *Hoh B.L., Ogilvy C.S., Butler W.E. et al.* Multimodality treatment of nongenetic arteriovenous malformations in pediatric patients. *Neurosurgery.* 2000. N 47 (2). P. 346–57; discussion: 357–358.

37. *Huang C.F., Somaza S., Lunsford L.D. et al.* Radiosurgery in the management of epilepsy associated with arteriovenous malformations. 2nd International Stereotactic Radiosurgery Society Meeting, Boston Massachusetts June 1995. *Radiosurgery.* 1996. Vol. 1. P. 195–200.

38. *Hufnagel A. et al.* Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: effectiveness and safety. *Epilepsia.* 1997. N 38 (6). P. 678–688.

39. *Hyun Seung-Jea, Kong Doo-Sik et al.* Cerebral arteriovenous malformations and seizures: differential impact on the time to seizure-free state according to the treatment modalities. *Acta Neurochir.* 2012. N 154. P. 1003–1010.

40. *Izawa M., Hayashi M., Chernov M., et al.* Long-term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 2005. N 102 (Suppl.). P. 34–37.

41. *Baranoski J.F., Grant R.A. et al.* Seizure control for intracranial arteriovenous malformations is directly related to treatment modality: a meta-analysis. *J. NeuroIntervent. Surg.* 2014. Vol. 6 (9). P. 684–690.

42. *Jafar J., Awad I.A., Huang P.* Intracranial vascular malformations: clinical decision and multimodality management strategies. *Jafar J., Awad I.A., Rosenwasser R. (eds.) Vascular Malformations of the Central Nervous System.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. P. 219–232.

43. *Wang J.Y., Wuyang Yang B.A. et al.* Impact on Seizure Control of Surgical Resection or Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery.* 2013. N 73. P. 648–656.

44. *Jomin M., Lesoin F., Lozes G.* Prognosis for arteriovenous malformations of the brain in adults based on 150 cases. *Surg. Neurol.* 1985. N 23 (4). P. 362–366.

45. *Jooma R. et al.* Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures. *J. Neurosurg.* 1995. N 83 (2). P. 231–236.

46. *Josephson C.B., Leach J.P., Duncan R., Roberts R.C., Counsell C.E., Al-Shahi S.R.* On behalf of the Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMs) steering committee and collaborators. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. *Neurology.* 2011. N 76. P. 1548–1554.

47. *Josephson C.B., Bhattacharya J.J. et al.* Seizure risk with AVM treatment or conservative management. *Neurology.* 2012. N 79. August 7.

48. *Kida Y., Kobayashi T. et al.* Seizure control after radiosurgery on cerebral arteriovenous malformations. *J. Clin. Neurosci.* 2000. N 7 (Suppl. 1). P. 6–9.

49. *Kondziolka D., Humphreys R.P., Hoffman H.J., Hendrick E.B., Drake J.M.* Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty year experience. *Can. J. Neurol. Sci.* 1992. N 19. P. 40–45.

50. *Korosue K., Hara Y., Tamaki N., Heros R.C.* Long-term prognosis of seizures after complete surgical resection of AVMs of the brain. *Jpn. J. Neurosurg.* 1994. N 3. P. 10–17.

51. *Kraemer D.L., Awad I.A.* Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms. *Epilepsia.* 1994. N 35 (Suppl. 6). S30–43.

52. *Kurita J., Kawamoto S. et al.* Control of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations

after radiosurgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998. N 65. P. 648–655.

53. *Kwan J., Wood E.* Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. Is. 1: CD005398.

54. *Le Feuvre D., Taylor A.* Target embolization of AVMs: identification of sites and results of treatment. *Interv. Neuroradiol.* 2007. N 13. P. 389–394.

55. *Lim Y.J., Lee C.Y. et al.* Seizure control of Gamma Knife radiosurgery for nonhemorrhagic arteriovenous malformations. *Acta Neurochir. Suppl.* 2006. N 99. P. 97–101.

56. *Lin G., Gao F., Hu S.* Endovascular treatment of brain arteriovenous malformation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1997. N 35. P. 117–118.

57. *Lundqvist C., Wikholm G., Svendsen P.* Embolization of cerebral arteriovenous malformations. P. II: Aspects of complications and late outcome. *Neurosurgery.* 1996. N 39. P. 460–467.

58. *Lunsford L.D., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al.* Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J. Neurosurg.* 1991. N 75. P. 512–524.

59. *Lu X., Li Y., Jiang C., Yang X., Wu Z.* Brain arteriovenous malformations and endovascular treatment: effect on seizures. *Interv. Neuroradiol.* 2010. N 16. P. 39–45.

60. *Marson A., Jacoby A., Johnson A., Kim L., Gamble C., Chadwick D.* Immediate versus deferred anti-epileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005. N 365. P. 2007–2013.

61. *Moore J., Cascino G., Trexerry M.* A comparative study of lesionectomy versus corticectomy in patients with temporal lobe lesional epilepsy. *J. Epilepsy.* 1999. N 6. P. 239–242.

62. *Mountcastle V.B.* The columnar organization of the neocortex. *Brain.* 1997. N 120. (Pt. 4). P. 701–722.

63. *Murphy M.J.* Long-term follow-up of seizures associated with cerebral arteriovenous malformations: results of therapy. *Arch. Neurol.* 1985. N 42. P. 477–479.

64. *Nagata S., Morioka T. et al.* Retrospective analysis of the surgically treated temporal lobe arteriovenous malformations with focus on the visual field defects and epilepsy. *Surg. Neurol.* 2006. N 66 (1). P. 50–55.

65. *Nataf F., Schlienger M., Lefkopoulos D., Merienne L., Ghossoub M., Foulquier J.N. et al.* Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations in children: a series of 57 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. N 57. P. 184–195.

66. *Natarajan S.K., Born D., Ghodke B. et al.* Histopathological changes in brain arteriovenous malformations after embolization using Onyx or N-butyl cyanoacrylate. Laboratory investigation. *J. Neurosurg.* 2009. N 111. P. 105–113.

67. *Ogilvy C.S., Stieg P.E., Awad I. et al.* Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Circulation.* 2001. N 103 (21). P. 2644–2657.

68. *Ogilvy C.S.* Radiation therapy for arteriovenous malformations: a review. *Neurosurgery.* 1990. N 26. P. 725–735.

69. *Ondra S.L., Troupp H., George E.D., Schwab K.* The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J. Neurosurg.* 1990. N 73 (3). P. 387–391.

70. *Pacia S.V., Devinsky O., Perrine K.* Multiple subpial transsections for intractable partial seizures: seizure outcome. *J. Epilepsy.* 1997. N 10. P. 86–91.

71. *Parkinson D., Bachers G.* Arteriovenous malformations. Summary of 100 consecutive supratentorial cases. *J. Neurosurg.* 1980. N 53 (3). P. 285–299.

72. *Pasqualin A., Scienza R., Cioffi F. et al.* Treatment of cerebral arteriovenous malformations with a combination of preoperative embolization and surgery. *Neurosurgery.* 1991. N 29. P. 358–368.

73. *Pieprgas D.G., Sundt T.M.Jr., Ragoowansi A.T., Stevens L.* Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 1993. N 78. P. 5–11.

74. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients: summary statement: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996. N 47. P. 600–602.

75. *Raabe A., Schmitz A.K., Pernhorst K., Grote A., von der Brelie C., Urbach H., Friedman A., Becker A., Elger C.E., Niehusmann P.* Clinico-neuropathologic correlations show astroglial albumin storage as a common factor in epileptogenic vascular lesions. *Epilepsia.* 2012. N 53. P. 539–548.

76. *Al-Shahi R.S.* The outlook for adults with epileptic seizure(s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations. *Epilepsia.* 2012. N 53 (Suppl. 4). P. 34–42.

77. *Sawhney I.M. et al.* Multiple subpial transsection: a review of 21 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995. N 58 (3). P. 344–349.

78. *Schauble B., Cascino G.D., Pollock B.E. et al.* Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurology*. 2004. N 63 (4). P. 683–687.

79. *Shimamoto Y., Asada H., Onozuka S. et al.* Natural history for residual intracranial AVM: compared with that for conservatively treated AVM. *No Shinkei Geka*. 1992. N 20 (9). P. 931–936 (in Japanese).

80. *Shimizu H. et al.* Multiple subpial transection (MST) for the control of seizures that originated in unresectable cortical foci. *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 1991. N 45 (2). P. 354–356.

81. *Smith M.C.* Multiple subpial transection in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1998. N 39 (Suppl. 4). P. 81–89.

82. *Steinberg G.K., Chang S.D., Levy R.P. et al.* Surgical resection of large incompletely treated intracranial arteriovenous malformations following stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg.* 1996. N 84 (6). P. 920–928.

83. *Steiner L., Lindquist C. et al.* Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 1992. N 77. P. 1–8.

84. *Sutcliffe J.C., Forster D.M., Walton L., Dias P.S., Kemeny A.A.* Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Br. J. Neurosurg.* 1992. N 6. P. 177–185.

85. *Thorpe M., Cordato D., Morgan M., Herkes G.* Postoperative seizure outcome in a series of 114 patients with supratentorial arteriovenous malformations. *J. Clin. Neurosci.* 2000. N 7 (2). P. 107–111.

86. *Turjman F., Massoud T.F. et al.* Epilepsy Associated with Cerebral Arteriovenous Malformations: A Multivariate Analysis of Angioarchitectural Characteristics. *AJNR*. 1995. N 16, February.

87. *Wilkins R.H.* Natural history of intracranial vascular malformations: a review. *Neurosurgery*. 1985. N 16 (3). P. 421–430.

88. *Yang S.Y., Kim D.G., Chung H.T. et al.* Radiotherapy for unruptured cerebral arteriovenous malformations: long-term seizure outcome. *Neurology*. 2012. N 78. P. 1292–1298.

89. *Yeh H.S. et al.* Surgical management of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 1990. N 72 (2). P. 216–223.

90. *Yeh H.S., Privitera M.D.* Secondary epileptogenesis in cerebral arteriovenous malformations. *Arch. Neurol.* 1991. N 48. P. 1122–1124.

91. *Yeh H.S., Tew J.M. Jr, Gartner M.* Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 1993. N 78 (1). P. 12–18.



ДАНИЁР АБДУЛХАЕВИЧ МИРСАДЫКОВ: К 50-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ

Мысль рождает слова. Слова — действие, действие — жизнь. Мыслить — значит жить.

А. Никонов

25 мая 2015 г. исполняется 50 лет Даниёру Абдулхаевичу Мирсадыкову, доктору медицинских наук, преданному своему делу нейрохирургу.

В 1993 г. он окончил клиническую ординатуру при кафедре детской нейрохирургии (г. Москва). В 1995–1998 гг. обучался в аспирантуре на кафедре детской нейрохирургии Российской медицинской академии последипломного образования. В 1998 г. (на диссертационном совете при НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко) под руководством профессора А. А. Артаряна успешно защитил диссертацию на соис-

кание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Гидроцефалия у детей (клинические и биохимические исследования)».

В последующие годы (1999–2000) принимал активное участие, а затем заведовал отделением нейрохирургии детского возраста Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (Республика Узбекистан).

С 2000 по 2004 г. являлся докторантом Российской научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова. В мае 2004 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Диагностика и лечение нормотензивной гидроцефалии» — идеальный руководитель профессор В. А. Хачатрян.

В 2004 г. Даниёр Абдулхаевич возглавил курс нейрохирургии при кафедре травматологии, ортопедии с нейрохирургией Ташкентского педиатрического медицинского института. Во время его заведования в разы повысился уровень преподавания предмета. По его инициативе в 2010 г. была принята программа подготовки магистров по специальности нейрохирургия. Также студентам в дополнение к существующей программе начинают преподавать новый предмет — медицину катастроф. Под его руководством создаются новые базы в крупнейших республиканских, городских и много-профильных центрах. В 2007 и 2010 гг. он организовывал международные научно-практические конференции.

В декабре 2010 г. при активном участии Д. А. Мирсадыкова было создано региональное (по Ташкентской области) отделение ассоциации нейрохирургов Узбекистана.

С 2013 г. Д. А. Мирсадыков является главным внештатным нейрохирургом Ташкентского областного многопрофильного медицинского центра и куратором Ташкентской области по проблемам нейрохирургии. Оказывает консультативно-лечебную помощь больным из всех регионов и стран СНГ. Постоянно внедряет в клинику современные методы и обучает персонал сложнейшим нейрохирургическим



операциям, выезжая в регионы республики для оказания консультативной и лечебной помощи больным с различной нейрохирургической патологией.

Д. А. Мирсадыков является автором более 160 научных работ, 48 журнальных статей, 2 монографий, 2 учебников, 18 методических рекомендаций для студентов, 5 приоритетных справок на изобретение и 5 рационализаторских предложений.

Даниёр Абдулхаевич входит в состав редакционного совета журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста».

Д. А. Мирсадыков — нейрохирург, обладающий высоким гуманизмом, большой жизнен-

ной мудростью и инновационным мышлением. Он постоянно повышает уровень профессиональных знаний и навыков. Даниёр Абдулхаевич является не только учителем, наставником, коллегой, но и надежным человеком и другом.

Коллеги, соратники, ученики, сотрудники кафедры от всей души поздравляют Даниёра Абдулхаевича с юбилейной датой и желают ему крепкого здоровья, творческих свершений и долгих лет плодотворной работы!

*Коллектив сотрудников кафедры
и редколлегия*

