

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

№ 4 (46) 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.

Адрес редакции

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

Ответственный за номер проф. Д.Е. Мацко

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

Издатель

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

Типография

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

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
Гузев 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)	Щербук Ю. А., д.м.н., проф., член-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
Горбунова В. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)	Arnold H., проф. (Lübeck)
Горелышев 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. (Toyooka)
Мацко Д. Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)	Marchac D., проф. (Paris)
Меликян А. Г., д.м.н. (Москва)	Samii M., проф. (Hannover)
<u>Орлов Ю. А.</u> , д.м.н., проф. (Киев)	Tomita T., проф. (Chicago)

Редакционный совет

Акшулаков С. К., д.м.н., проф. (Астана)	Мирсадыков Д. А., д.м.н. (Ташкент)
Балязин В. А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)	Музлаев Г. Г., д.м.н., проф. (Краснодар)
Белогурова М. Б., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)	Отеллин В. А., д.м.н., проф., член-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
Белопасов В. В., д.м.н., проф. (Астрахань)	Саввина И. А., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Ковтун О. П., д.м.н., проф. (Екатеринбург)	Семенова Ж. Б., д.м.н. (Москва)
Крюков Е. Ю., д.м.н. (Санкт-Петербург)	Стариков А. С., д.м.н., проф. (Рязань)
Кузенкова Л. М., д.м.н., проф. (Москва)	Талабаев М. В., к.м.н. (Минск)
Лазебник Т. А., к.м.н. (Санкт-Петербург)	Чмутин Г. Е., д.м.н. (Москва)
Ларионов С. Н., д.м.н. (Санкт-Петербург)	

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

№ 4 (46) 2015

Printed 19.10.2015

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 Mayakovsky 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 prof. B. V. Matsko

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 advertizing 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 Korea)

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)

E. Krjukov (St Petersburg, 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.



**Редакционная коллегия журнала
«Нейрохирургия и неврология детского возраста»
СЕРДЕЧНО ПОЗДРАВЛЯЕТ
ЕВГЕНИЯ НИКОЛАЕВИЧА КОНДАКОВА,
доктора медицинских наук, профессора,
лауреата Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники,
лауреата премии имени профессора А.Л. Поленова,
Почетного члена Московского общества нейрохирургов,
члена Правления Ассоциации нейрохирургов России,
инициатора создания и одного из учредителей журнала
«Нейрохирургия и неврология детского возраста»
С ЮБИЛЕЕМ!**

**Наши наилучшие пожелания — крепкого здоровья, благополучия
и долгих лет творческой деятельности!**

Редколлегия

СОДЕРЖАНИЕ*Неврология*

ВЛИЯНИЕ КОСТНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА УРОВНЕ БОЛЬШОГО ОТВЕРСТИЯ У ДЕТЕЙ С АНОМАЛИЕЙ КИАРИ 1 БЕЗ СИРИНГОМИЕЛИИ НА ТЕЧЕНИЕ СКОЛИОЗА
Н.В. Глаголев, Т.Н. Козлитина, К.П. Чекалин 7

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ
А.В. Минин, А.Б. Пальчик, К.И. Пшеничная 18

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)
С.М. Карпов, Н.И. Бурнусус, В.Б. Голованов, И.А. Вышлова,
А.В. Шатохин 28

Нейрохирургия

К ВОПРОСУ О МЯГКОТКАННОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ
А.В. Копцева, В.В. Мурга, Л.В. Кузнецова, Г.А. Сидоров,
Т.Л. Костюкова, Е.А. Близнцова, О.В. Баранова 35

ИНТРАДУРАЛЬНЫЕ АРАХНОИДАЛЬНЫЕ КИСТЫ СПИННОГО МОЗГА И ПЕРВИЧНЫЙ СИНДРОМ ФИКСИРОВАННОГО СПИННОГО МОЗГА
А.М. Ходоровская, М.Р. Маматханов, К.А. Самочерных,
В.А. Хачатрян 43

Обзоры

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
О.А. Медведева, С.К. Горелышев, Н.А. Мазеркина 50

РОЛЬ ГЛИОНЕЙРОНАЛЬНОГО АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ
Т.В. Соколова, Ю.М. Забродская, Е.Д. Бажанова,
Е.В. Казацкая 71

Некрологи

НЕКРОЛОГ ПРОФ. Ю.А. ОРЛОВУ 85

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «НЕЙРОХИРУРГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА» В 2015 г. 87

CONTENTS*Neurology*

EFFECT OF THE BONE ANATOMICAL CHANGES OF THE FORAMEN MAGNUM FOR THE SCOLIOSIS IN CHILDREN WITH THE MALFORMATION CHIARI 1 WITHOUT SYRINGOMYELIA
N.V. Glagolev, T.N. Kozlitina, K.P. Chekalin 7

FEATURES OF ARTERIAL ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN
A.V. Minin, A.B. Palchik, K.I. Pshenichnaya 18

ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD (CLINICAL CASE)
S.M. Karpov, N.I. Burnusus, V.B. Golovanov, I.A. Vishlova,
A.V. Shatochin 28

Neurosurgery

TO THE QUESTION OF INJURY TO THE CERVICAL SPINE IN INFANTS
A.V. Koptseva, V.V. Murga, L.V. Kuznetsova, G.A. Sidorov,
T.L. Kostyukova, E.A. Bliznetsova, O.V. Baranova 35

SPINAL INTRADURAL EXTRAMEDULLAR ARACHNOID CYSTS WITH PRIMARY TETHERED CORD
A.M. Khodorovskaya, M.R. Mamathanov, K.A. Samochernyh,
W.A. Khachatryan 43

Reviews

DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF MEDULLOBLASTOMAS IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)
O.A. Medvedeva, S.K. Gorelyshev, N.A. Mazerkina 50

THE ROLE OF GLIONEURONAL APOPTOSIS IN THE PATHOGENESIS OF PHARMACORESISTANT EPILEPSY
T.V. Sokolova, Yu.M. Zabrodskaya, E.D. Bazhanova,
E.V. Kazatskaya 71

Necrologues

NECROLOGUE TO THE PROFESSOR U.A. ORLOV 85

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «НЕЙРОХИРУРГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА» В 2015 г. 87

© Н.В. Глаголев, Т.Н. Козлитина, К.П. Чекалин, 2015

ВЛИЯНИЕ КОСТНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА УРОВНЕ БОЛЬШОГО ОТВЕРСТИЯ У ДЕТЕЙ С АНОМАЛИЕЙ КИАРИ 1 БЕЗ СИРИНГОМИЕЛИИ НА ТЕЧЕНИЕ СКОЛИОЗА

Н.В. Глаголев, Т.Н. Козлитина, К.П. Чекалин

Областная детская клиническая больница № 2, Воронеж, Россия

На фоне широкого обсуждения патогенеза развития сколиоза у пациентов с АК1 и сирингомиелией причины и механизмы развития клинической симптоматики и формирования сколиоза у детей с аномалией Киари 1 без сирингомиелии (АК1 без СМ) в литературе освещены недостаточно. В группе из 114 детей с АК1 без СМ и сколиозом 59 (51,8%) проводилось только консервативное лечение, а 55 (48,2%) были установлены показания к хирургическому лечению. Хирургическое лечение заключалось в декомпрессивной трепанации задней черепной ямки (ДЗЧЯ) без интрадуральных манипуляций. Изучена вариабельность анатомии костных структур большого отверстия (БО): передне-заднего диаметра большого отверстия, толщины края БО и глубины гребня затылочной кости у пациентов с АК1 и в контрольной группе. Были выделены две подгруппы пациентов с утолщенными и нормальными костными образованиями. Влияние обнаруженных при КТ анатомических изменений на уровне краниовертебрального перехода на течение сколиотической деформации у пациентов с АК1 без СМ мы оценивали при изучении динамики сколиоза в обеих группах лечения в зависимости от толщины костных образований БО. В группе хирургического лечения положительная динамика со стороны сколиоза была более достоверной у пациентов с выявленными анатомическими изменениями области БО. Изучение анатомических особенностей костей области БО и ЗЧЯ у детей с АК1 без СМ и сколиозом может оказать существенную помощь в выборе обоснованного метода лечения деформации позвоночника и при прогнозировании его течения.

Ключевые слова: аномалия Киари 1, сколиоз, костные аномалии задней черепной ямки, большое отверстие.

EFFEKT OF THE BONE ANATOMICAL CHANGES OF THE FORAMEN MAGNUM FOR THE SCOLIOSIS IN CHILDREN WITH THE MALFORMATION CHIARI 1 WITHOUT SYRINGOMYELIA

N.V. Glagolev, T.N. Kozlitina, K.P. Chekalin

Regional children hospital N 2, Voronezh, Russia

Despite the wide-ranging discussion of the pathogenesis of scoliosis in patients with malformation Chiari 1 (MC1) and syringomyelia (SM), there is not enough information in the literature on the causes and mechanisms of development of scoliosis in patients with MC1 without SM. Our study included 114 patients with MC1 without SM and scoliosis. 59 (51.8%) patients were operated on (the first group), and 55 (48.2%) patients were carried out decompression of the posterior fossa (the second group). The decompressive craniotomy of the posterior cranial fossa in all cases was without intradural manipulation. There was studied the variability of the anatomy of the bony structures of the level of the foramen magnum (FM): anteroposterior diameter FM, FM edge thickness and depth of the crest of the occipital bone in patients with MC1 and in the control group. The patients were identified in two subgroups: with thickened and normal bone formation. We evaluated the effect of the bone sizes of the FM area on course of scoliosis in patients with CA1 without SM we study of dynamics of the scoliosis in both treatment groups in this study. Positive dynamics from scoliosis more reliable in patients with identified anatomical changes FM area was in the surgery group. The study of the anatomical features of the bones FM area in children with scoliosis AK1 without SM and can provide substantial assistance in the selection of the method of the treatment and also predicting outcomes.

Key words: malformation Chiari 1, scoliosis, bone abnormalities of the posterior fossa, foramen magnum.

Введение

АК1 — порок развития краниовертебрального перехода (КВП), часто сочетается с патологией позвоночника и спинного мозга, такими как сирингомиелия и сколиоз [21]. Сколиоз встречается у 50–76% пациентов с АК1 [9], но может достигать 80% у пациентов с сопутствующей сирингомиелией [12]. В ряде случаев «идиопатический» сколиоз является первым проявлением скрытых пороков развития позвоночника [2]. Есть сообщение о том, что у 28% пациентов с изолированной АК1 и у 49% с АК1 в сочетании с сирингомиелией был выявлен сколиоз [15]. С другой стороны, у детей с ранними проявлениями идиопатического сколиоза и даже незначительным неврологическим дефицитом при МРТ выявляются нейрохирургические аномалии в 45% случаев, в том числе и АК1 [8].

Таким образом, пациенты с АК1 и сколиозом без сопутствующей сирингомиелии являются уникальной и всё еще недостаточно изученной группой больных.

В настоящей работе поставлена цель уточнить влияние анатомических костных изменений на уровне КВП у пациентов с АК1 без сирингомиелии на течение сколиоза после консервативного лечения детей с АК1 и после проведения им декомпрессивной трепанации ЗЧЯ.

Материал и методы

В исследование были включены 114 пациентов с АК1 без сирингомиелии с сопутствующим сколиозом. Пациентам проводилась магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга для диагностики сопутствующей и конкурирующей патологии головного мозга, определения уровня положения миндалин мозжечка относительно БО и выявления сирингомиелии.

Пациенты с наличием пороков развития позвоночника и спинного мозга (дермальный синус, диастематомиелия, синдром фиксированного спинного мозга и др.) из исследования были исключены. Дети с врожденными и синдромальными формами сколиоза в исследова-

ние не вошли. Обязательным критерием включения пациентов в исследование было наличие у них подтвержденного рентгенологически сколиоза. Для оценки деформации позвоночника использована классификация сколиоза по Ленке [13].

По данным КТ проводилось измерение костных образований области БО и ЗЧЯ: передне-задний и поперечный диаметр БО, толщина края БО и глубина гребня затылочной кости. В результате сравнения измерений костных образований БО с измерениями, полученными в контрольной группе, состоящей из 40 пациентов с легкой ЧМТ соответствующего возраста, дети были распределены на две подгруппы. Первая — с утолщенными костными образованиями БО и вторая — с нормальными костными образованиями БО.

Результаты течения сколиоза оценивали по следующим критериям: удовлетворительный — регресс и стабилизация сколиоза, неудовлетворительный — прогрессирование сколиоза.

Консервативное лечение проводилось 59 (51,8%) пациентам. Показания к хирургическому лечению устанавливались детям при сохранении и увеличении у них интенсивности головной боли, определяемой по визуально-аналоговой шкале. Хирургическое лечение было проведено 55 (48,2%) пациентам и заключалось в декомпрессивной трепанации задней черепной ямки (ДЗЧЯ) без интрадуральных манипуляций.

Статистический анализ включал расчет математического ожидания показателей в исследуемых группах, его ошибки и доверительного интервала. Также определяли дисперсию и нормальность распределения выборок. Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента для параметрических показателей и критерия Фишера для непараметрических, значимыми считали различия при значении коэффициентов менее 0,05. Анализ данных клинического исследования выполняли с использованием следующих пакетов статистического анализа: Statistica (StatSoft), Statgraphics (Manugistics Inc).

Таблица 1

Динамика изменения угла деформации позвоночника через три года после лечения The dynamic of the scoliosis angle change for three years after treatment		
Динамика сколиоза	Группы лечения	
	Консервативная	Хирургическая
Регресс	23 (40,0%)	35 (63,6%)
Стабилизация	16 (27,1%)	11 (20,0%)
Прогрессирование	12 (20,3%)	4 (7,3%)
Потребность в коррекции	8 (13,6%)	5 (9,1%)
Всего	59 (100%)	55 (100%)

Таблица 2

Средние значения морфометрических показателей ЗЧЯ у пациентов с АК1 обеих групп исследования по сравнению с нормой The average value of morphometric parameters of PCF in patients with MC1 both study groups compared to the norm				
Показатель морфометрии ЗЧЯ	Группа консервативного лечения, N = 59	Группа хирургического лечения, N = 55	Всего N = 114	Норма
Сфеноидальный угол	115,58±15	120,84±18	118,11	90–130
Индекс Клауса	38,12±8	37,24±6	37,69	Не менее 30
Длина Ската	40,6±9	40,5±9	40,56	32–51

Результаты

Статистически значимых различий о встречаемости клинических признаков, таких как головная боль, боль в шее, боль в спине и наличие очаговой неврологической симптоматики, а также по распределению пациентов со сколиозом по типам деформации (классификация Ленке) до начала лечения в группах не было. Динамика сколиотической деформации позвоночника после лечения была оценена через три года и представлена в табл. 1.

Для определения величины задней черепной ямки проводилось измерение общепринятых параметров (табл. 2).

Измерение средних значений этих показателей среди всех наших пациентов в обеих

группах не определило статистически значимого отклонения от нормального диапазона.

При сравнении полученных результатов с измерениями в контрольной группе (табл. 3) видно, что в большинстве измерений средние значения костных образований больше в группе исследования, чем у пациентов контрольной группы, но без статистической разницы ($p > 0,05$).

Мы выделили два анатомических варианта заднего края БО: «нормальный» и «утолщенный» (рис. 1). Анатомические варианты гребня затылочной кости также разделились на два — нормальные размеры гребня затылочной кости и увеличенные (рис. 2).

В группах консервативного и хирургического лечения также обнаружена разница

Таблица 3

Средние размеры костных анатомических ориентиров большого отверстия у пациентов с АК1 и в контрольной группе The average dimensions of bony anatomical landmarks of the foramen magnum in patients with MC1 and in the control group			
Пациенты	Передне-задний диаметр большого отверстия (мм)	Толщина заднего края большого отверстия (мм)	Глубина гребня затылочной кости (мм)
Пациенты исследуемой группы N = 114	35,52±6	6,82±3,4	11,6±6
Контрольная группа N = 40	30,72±3,2	5,67±2,8	10,74±5

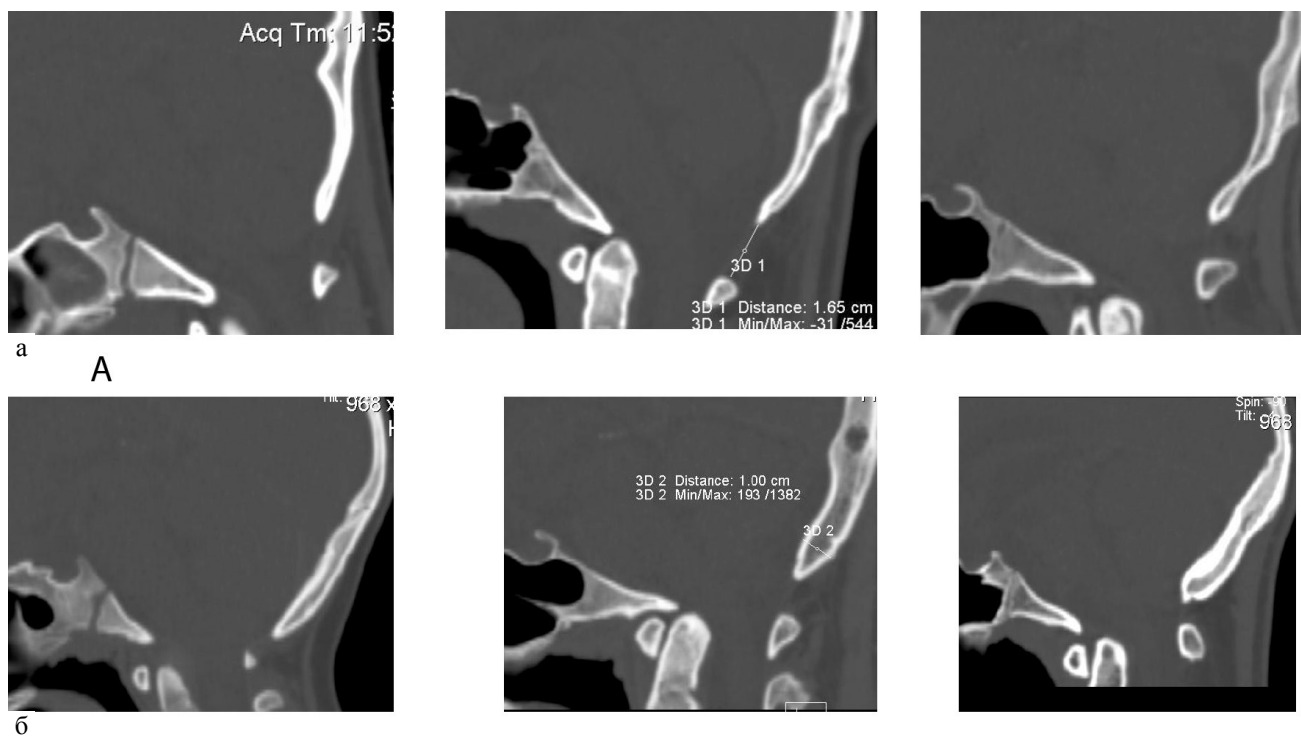


Рис. 1. Варианты края БО: а — нормальный; б — утолщенный

Fig. 1. Variants of the posterior edge of the foramen magnum: a — normal; б — thickened

в средних значениях размеров костных образований ЗЧЯ как в целом, так и по возрастам пациентов (рис. 3).

Из диаграммы видно, что в группе хирургического лечения толщина заднего края БО была больше, чем в группе консервативного лечения. Так, в возрастной группе до 6 лет толщина

заднего края БО составила в консервативной группе 5,5 мм, а в группе хирургического лечения — 6,49 мм. В группе от 7 до 11 лет толщина заднего края БО составила 5,8 мм в консервативной группе и 7,55 мм — в хирургической. В третьей возрастной группе толщина заднего края БО была равна 6,8 мм в консервативной

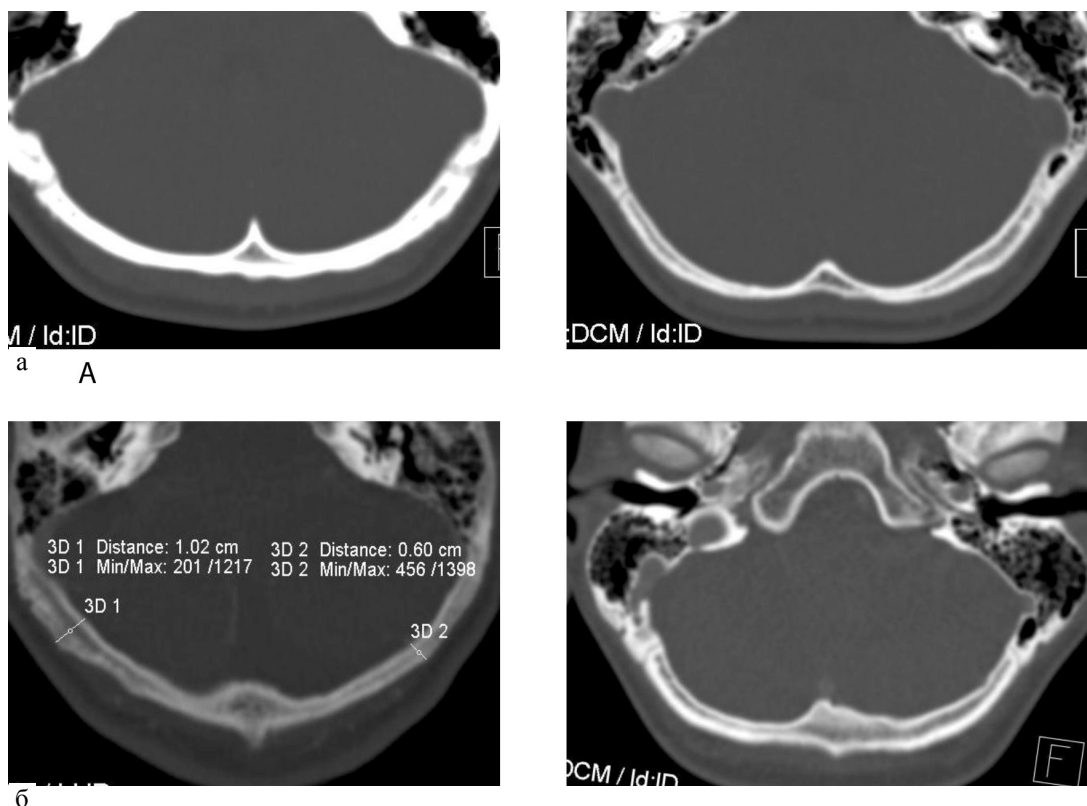


Рис. 2. Варианты гребня затылочной кости: а — нормальный гребень затылочной кости; б — увеличенный
Fig. 2. Variants of the crest of the occipital bone: a — normal; б — increased

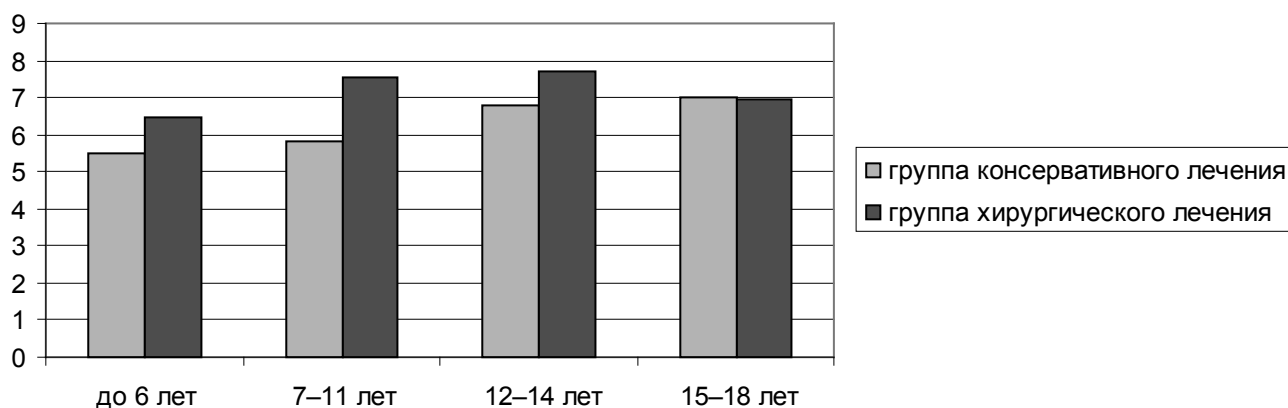


Рис. 3. Сравнение размера края большого отверстия в группах лечения по возрастам
Fig. 3. Compare of the size foramen magnum edge in the treatment groups by age

группе и 7,68 мм в группе хирургического лечения. В возрастной группе от 15 до 18 лет толщина заднего края БО разительно не отличалась и составила 7,02 мм в консервативной группе и 6,94 мм в группе хирургического лечения.

Средние размеры костных образований ЗЧЯ по группам лечения представлены в табл. 4.

Из полученных данных следует, что группы достоверно различались по величине по-

Таблица 4

Средние размеры костных образований ЗЧЯ по группам лечения The average dimensions of the posterior cranial fossa bone formation by treatment group			
Показатели морфометрии области большого отверстия и ЗЧЯ в мм	Группа консервативного лечения N = 59	Группа хирургического лечения N = 55	Достоверность различий в группах, <i>p</i>
Поперечный диаметр большого отверстия	32,39±4,8	30,91±3,5	1,81–05*
Передне-задний диаметр большого отверстия	36,73±6	35,1±4,5	4,06–05*
Толщина заднего края большого отверстия	6,28±3,4	6,47±2,25	0,519542
Глубина гребня затылочной кости	10,52±5,5	10,24±5,5	0,557594

**p*<0,05

перечного и передне-заднего диаметра БО (*p* < 0,05).

В результате проведенных измерений пациенты были распределены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с нормальными размерами заднего края БО. Во вторую — пациенты, у которых отмечался утолщенный задний край БО. В группе с нормальными размерами заднего края БО было 45 (39,5%) пациентов, а в группе с утолщенным задним краем большого отверстия было 69 (60,5%) пациентов.

При оценке динамики сколиоза во всей выборке пациентов было выявлено, что в группе с утолщенным задним краем БО удовлетворительный результат отмечался у 48 (69,6%) пациентов, а неудовлетворительный — у 21 (30,4%) пациента. В группе с нормальными размерами заднего края БО удовлетворительный результат по сколиозу был отмечен у 39 (86,7%) пациентов, а неудовлетворительный — у 6 (13,3%) (рис. 4).

Динамика сколиотической деформации по разным группам лечения в зависимости от толщины заднего края БО представлена в табл. 5, из которой видно, что у пациентов группы хирургического лечения утолщенные костные образования встречались чаще.

Обсуждение

В литературе есть данные об уменьшении искривления позвоночного столба у детей, особенно в возрасте 7–12 лет. Авторы исследования показали, что только один из четырех детей остается в своей первоначальной группе по степени деформации позвоночника, у остальных детей сколиоз спонтанно уменьшался или прогрессировал [3]. Мы предположили, что у детей с АК1 без сирингомиелии фактором, способствующим прогрессированию сколиоза, могут быть анатомические изменения области КВП [2]. Мы согласны с исследователями, которые считают, что нарушения анатомии могут быть вызваны последствиями родовой травмы или сопутствующими пороками развития КВП [4, 6]. Известно, что одним из патогенетических факторов развития АК1, особенно у больных с отсутствием сирингомиелии, является малый размер задней черепной ямки [5, 1]. Нудель (Noudel) с соавт. отметил, что гипоплазия затылочной кости была главной причиной уменьшения объема ЗЧЯ. Авторы определяли уменьшение ЗЧЯ по величине ее объема и высоты. Уменьшенный объем ЗЧЯ был чаще при врожденных аномалиях, таких как АК1. Недоразвитие затылочной кости

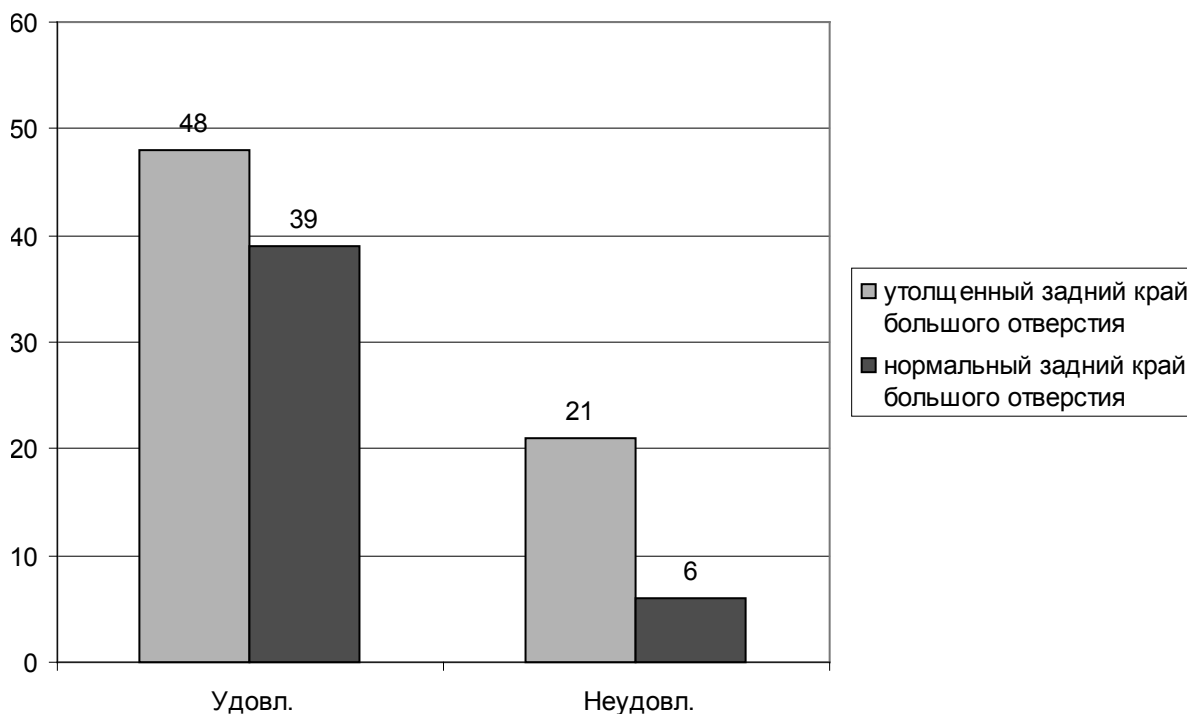


Рис. 4. Динамика сколиоза в зависимости от толщины заднего края большого отверстия во всей выборке пациентов

Fig. 4. The dynamics of scoliosis in depending on the thickness of the of the foramen magnum posterior edge in all the patients

Таблица 5

Динамика сколиоза в разных группах лечения в зависимости от толщины заднего края большого отверстия The dynamics of the scoliosis in the different treatment groups depending on the thickness of the foramen magnum posterior edge				
Динамика сколиоза	Группа консервативного лечения N = 59		Группа хирургического лечения N = 55	
	утолщенный край БО, N = 27	нормальный край БО, N = 32	Утолщенный край БО, N = 42	Нормальный край БО, N = 13
Удовлетворительный результат	13 (22%)	28 (47,5%)	35 (63,6%)	11 (20%)
Неудовлетворительный результат	14 (23,7%)	4 (6,8%)	7 (12,7%)	2 (3,6%)

как главную особенность мелкой ЗЧЯ авторы объясняют врожденным пороком мезодермы или преждевременным сфено-окципитальным синхондрозом [15]. Полученные нами сведения согласуются с данными Сгуроса (Sgouros)

с соавт., который сообщил, что у детей с изолированной АК1 нет уменьшения размеров ЗЧЯ. В их серии пациентов с АК1 и сирингомиелией размеры ЗЧЯ были значительно меньше нормы. Они также предположили, что в этих двух

случаях имеет место разный патогенез [16]. Сведения, полученные в серии больных Т. Тригилидасом (Т. Trigylidas) (2008), — что средний объем ЗЧЯ у всех пациентов с АК1 был статистически меньше, чем у пациентов контрольной группы, расходятся с большинством имеющихся данных [17]. Результаты, полученные Р.С. Туббсом (R.S. Tubbs) с соавт. (2008), показывают, что у пациентов с АК1 не всегда будет малый объем ЗЧЯ [18]. В нашем исследовании малый объем ЗЧЯ был у 18% больных. При изучении диаметра БО у пациентов с АК1 мы получили следующие данные: средний передне-задний размер был 35,5 мм (диапазон 30–39 мм), средний поперечный диаметр БО — 31,5 мм (диапазон 28–35 мм). Размеры БО, полученные в нашем исследовании, соответствуют размерам, указанным в работе Ланга (Lang) с соавт. [12]. С.В. Фуртадо (S.V. Furtado) с соавт. не обнаружил статистической разницы в линейных размерах затылочного отверстия у детей с АК1 и контрольной группы [10].

Наше первоначальное предположение о том, что анатомия КВП имеет отличительные особенности у больных АК1 и сирингомиелией от анатомии у пациентов с АК1 без сирингомиелии, согласуется с предположением Туббса с соавт. Следует отметить, что эти авторы не выявили морфометрических различий в объеме ЗЧЯ у пациентов с АК1 и сирингомиелией по сравнению с пациентами с АК1 без сирингомиелии [19]. Есть сведения, что у пациентов с АК1, у которых установлена деформация позвоночника, после декомпрессии КВП сколиоз уменьшился или стабилизировался в 44% случаев [21]. Авторами еще одного исследования отмечено, что нейрохирургическое лечение АК1 в 62% приводит к стабилизации или уменьшению сколиотической деформации [9].

Заключение

В нашей серии больных с АК1 и сколиозом без СМ уменьшенный объем ЗЧЯ отмечен только у 18%. У пациентов с АК1 и сколиозом мы смогли выделить две группы больных с утолщенными и нормальными костями

области БО и ЗЧЯ. Основным анатомическим различием между группами была толщина заднего края БО — с более выраженным утолщением в группе хирургического лечения. Регресс и стабилизация сколиоза были чаще у пациентов из группы хирургического лечения, у кого до операции задний край БО был утолщенным.

Выводы

Анатомические изменения в области КВП в виде утолщения заднего края БО могут влиять на течение сколиоза у пациентов с АК1 без сирингомиелии. У пациентов, которым проводилось удаление в ходе декомпрессивной трепанации только утолщенного края БО без проведения пластики твердой мозговой оболочки, результаты по течению сколиоза лучше, чем у пациентов с такими же анатомическими изменениями в группе консервативного лечения.

Глаголев Николай Владимирович, к.м.н.,
Главный детский нейрохирург
Воронежской области,
Областная детская
клиническая больница №2
e-mail: nglag@mail.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воронов В.Г., Потемкина Е.Г., Сырчин Э.Ф. и др. Значение МРТ и СКТ-АГ в обосновании показаний к хирургическому лечению мальформации Киари I типа у взрослых и детей // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2010. — №1 (23). — С. 9–21.
2. Воронов В.Г., Сырчин Э.Ф., Зябров А.А. и др. Синдром фиксированного спинного мозга: современные представления об этиологии и патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении (обзор научных публикаций) // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2011. — №2 (28). — С. 53–65.
3. Глаголев Н.В., Козлитина Т.Н., Шоломов И.И. Роль задней атлантоокипитальной мембраны в развитии гемодинамических нарушений при аномалии Киари I // *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2012. — №6. — С. 36–39.

4. Дудин М.Г., Пинчук Д.Ю. Идиопатический сколиоз: диагностика, патогенез. — СПб.: Человек, 2009.
5. Крупина Н.Е., Белодед В.М. Комплекс аномалий основания черепа и шейного отдела позвоночника и мальформация Киари I типа // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — № 8. — С. 3–7.
6. Менделевич Е.Г., Богданов Э.И., Михайлов М.К. Сравнительная характеристика вариантов сирингомиелии, сочетанных и не сочетанных с мальформацией Арнольда–Киари // Медицинская визуализация. — 2002. — № 2. — С. 24–28.
7. Ратнер А. Ю. Родовые повреждения нервной системы: учеб. пособие. — Казань: Изд-во Казанского университета, 1985.
8. Benli I.T., Uzumcugil O., Aydin E. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities of neural axis in Lenke type 1 idiopathic scoliosis // *Spine (PhilaPa 1976)*. — 2006. — Vol. 31 (16). — P. 1828–1833.
9. Bertrand S.L., Drvaric D.M., Roberts J.M. Scoliosis in syringomyelia // *Orthopedics*. — 1989. — Vol. 12. — P. 335–337.
10. Brockmeyer D., Gollogly S., Smith J.T. Scoliosis associated with Chiari 1 malformations: the effect of suboccipital decompression on scoliosis curve progression: a preliminary study // *Spine (PhilaPa 1976)*. — 2003. — Vol. 28 (22). — P. 2505–2509.
11. Furtado S.V., Thakre D.J., Venkatesh P.K. et al. Morphometric analysis of foramen magnum dimensions and intracranial volume in pediatric Chiari I malformation // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2010. — Vol. 152 (2). — P. 221–227; discussion 227.
12. Krieger M.D., Falkinstein Y., Bowen I.E. et al. Scoliosis and Chiari malformation Type I in children // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2011. — Vol. 7 (1). — P. 25–29.
13. Lang J. *Clinical anatomy of the posterior cranial fossa and its foramina*. — Stuttgart: Thieme, 1991.
14. Lenke L.G., Betz R.R., Haheer T.R. et al. Multi-surgeon assessment of surgical decision-making in adolescent idiopathic scoliosis: curve classification, operative approach, and fusion levels // *Spine*. — 2001. — Vol. 26 (21). — P. 2347–2353.
15. Milhorat T.H., Chou M.W., Trinidad E.M. et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients // *Neurosurgery*. — 1999. — Vol. 44 (5). — P. 1005–1017.
16. Noudel R., Jovenin N., Eap C. et al. Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. *Clinical article* // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111 (5). — P. 1046–1052.
17. Sgouros S., Kountouri M., Natarajan K. Posterior fossa volume in children with Chiari malformation Type I // *J. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 105 (2 Suppl.). — P. 101–106.
18. Trigylidas T., Baronia B., Vassilyadi M. et al. Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations // *Child's Nerv. Syst.* — 2008. — Vol. 24 (3). — P. 329–336.
19. Tubbs R.S., Hill M., Loukas M. et al. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2008. — Vol. 1 (1). — P. 21–24.
20. Tubbs R.S., Bailey M., Barrow W.C. et al. Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia // *Child's Nerv. Syst.* — 2009. — Vol. 25 (6). — P. 689–692.
21. Tubbs R.S., Beckman J., Naftel R.P. et al. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2011. — Vol. 7 (3). — P. 248–256.
22. Zerah M. Syringomyelia in children // *Neurosurg.* — 1999. — Vol. 45; Suppl. 1. — P. 37–57.

REFERENCES

- Benli I.T., Uzumcugil O., Aydin E. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities of neural axis in Lenke type 1 idiopathic scoliosis. *Spine (PhilaPa 1976)*. 2006. Vol. 31 (16). P. 1828–1833.
- Bertrand S.L., Drvaric D.M., Roberts J.M. Scoliosis in syringomyelia. *Orthopedics*. 1989. Vol. 12. P. 335–337.
- Brockmeyer D., Gollogly S., Smith J.T. Scoliosis associated with Chiari 1 malformations: the effect of suboccipital decompression on scoliosis curve progression: a preliminary study. *Spine (PhilaPa 1976)*. 2003. Vol. 28 (22). P. 2505–2509.
- Dudin M.G., Pinchuk D.Y. Idiopathic scoliosis: diagnosis, pathogenesis. Saint-Petersburg: Chelovek, 2009. P. 336.
- Furtado S.V., Thakre D.J., Venkatesh P.K. et al. Morphometric analysis of foramen magnum dimensions and intracranial volume in pediatric Chiari I malformation. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2010. Vol. 152 (2). P. 221–227; discussion 227.
- Glagolev N.V., Kozlitina T.N., Sholomov I.I. The impact of posterior atlantooccipital membrane on blood flow alterations in Chiari I malformation patients. *Vopr. Neurokhir. im. N.N. Burdenko*. 2012. Vol. 76 (6). P. 36–38.

Krieger M.D., Falkenstein Y., Bowen I.E. et al. Scoliosis and Chiari malformation Type I in children. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2011. Vol. 7 (1). P. 25–29.

Krupina N.E., Beloded V.M. Complex anomalies of the skull base and cervical spine and malformations I type. *Journal of neurology and psychiatric im. S.S. Korsakova.* 2002. № 8. P. 3–7.

Lang J. Clinical anatomy of the posterior cranial fossa and its foramina. Stuttgart: Thieme, 1991. P. 35–39.

Lenke L.G., Betz R.R., Haheer T.R. et al. Multisurgeon assessment of surgical decision-making in adolescent idiopathic scoliosis: curve classification, operative approach, and fusion levels. *Spine.* 2001. Vol. 26 (21). P. 2347–2353.

Mendelevich E.G., Bogdanov Je.I., Mihajlov M.K. Comparative characteristics of options syringomyelia, combined and not combined with Arnold–Chiari malformation. *Medicinskaja vizualizacija.* 2002. № 2. P. 24–28.

Milhorat T.H., Chou M.W., Trinidad E.M. et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery.* 1999. Vol. 44 (5). P. 1005–1017.

Noudel R., Jovenin N., Eap C. et al. Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. *Clinical article. J. Neurosurg.* 2009. N 111 (5). P. 1046–1052.

Ratner Ju. Birth injuries of the nervous system: Tutorial. Kazan: Izd-vo Kazanskogo universiteta, 1985. P. 333.

Sgouros S., Kountouri M., Natarajan K. Posterior fossa volume in children with Chiari malformation Type I. *J. Neurosurg.* 2006. Vol. 105 (2 Suppl.). P. 101–106.

Trigylidas T., Baronia B., Vassilyadi M. et al. Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations. *Child's Nerv. Syst.* 2008. Vol. 24 (3). P. 329–336.

Tubbs R.S., Hill M., Loukas M. et al. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2008. Vol. 1 (1). P. 21–24.

Tubbs R.S., Bailey M., Barrow W.C. et al. Morphometric analysis of the craniovertebral junction in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia. *Child's Nerv. Syst.* 2009. Vol. 25 (6). P. 689–692.

Tubbs R.S., Beckman J., Naftel R.P. et al. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2011. Vol. 7 (3). P. 248–256.

Voronov V.G., Potemkina E.G., Syrchin E.F., Glagolev N.V., Ivanov A.A. Role of MRI and SCT-AG in basing indication for surgery in Chiari type I malformation in adults and Children. *J. Pediatric. Neurosurgery and Neurology.* 2010. N 1 (23). P. 9–21.

Voronov V.G., Syrchin E.F., Zyabrov A.A., Ivanov A.A., Potemkina E.G., Pershin V.A. Immobile spinal cord syndrome: etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment (a review of contemporary publications). *J. Pediatric Neurosurgery and Neurology.* 2011. N 2 (28). P. 53–65.

Zerah M. Syringomyelia in children. *Neurochirurgie.* 1999. Vol. 45. Suppl. 1. P. 37–57.

Комментарии на статью «Влияние костных анатомических изменений на уровне большого затылочного отверстия у детей с аномалией Киари 1 без сирингомиелии»

Проблема диагностики и взаимосвязи патологии краниовертебрального перехода и позвоночника хорошо известна и не решена до настоящего время. В течение последних двух десятилетий в связи с широким внедрением в клиническую практику современных методов интроскопии и главным образом МРТ проблема получила значительное освещение в литературе. Представленное исследование выделяется из общей цепи не столько оригинальностью, сколько специфическим и не очень понятным взглядом авторов на проблему и предложенные решения.

С чем же это связано? В первую очередь с тем, что нейрохирургия, как правило, не занимается лечением сколиоза, а для ортопедии непонятна причинно-следственная связь сколиоза и мальформации Киари первого типа, и используемые авторами принципы морфометрического исследования.

Более того, важно подчеркнуть, что хорошо известно о сочетании сирингомиелии, как и мальформации Киари, с деформацией позвоночника, а именно со сколиозом, а реконструкция краниовертебрального сочленения при мальформации Киари нередко приводит и к нивелированию проявлений сколиоза. В ортопедии при сочетании сколиоза и мальформации Киари первого типа первым эта-

пом выполняется краниовертебральная реконструкция, а затем оперативное лечение сколиоза. Этапность такого лечения оправдана профилактикой респираторных и неврологических осложнений, имеющих место при тракции позвоночника и спинного мозга при наложении стабилизирующей конструкции.

Роль деформации образований задней черепной ямки, как и костных изменений в области большого затылочного отверстия, также вызывает интерес и при изучении патологии проходит несколько этапов — описательный, лучевой и интроскопической диагностики (МСКТ- и МРТ-исследований). В настоящее время всё чаще проводятся комплексные исследования, которые позволяют правильно оценить не только волюмометрические характеристики, но и их роль и взаимосвязь в формировании патологии.

Авторы построили свою работу на определении линейных параметров, а именно: переднезадний и поперечный диаметр большого затылочного отверстия, толщина края большого затылочного отверстия, глубина гребня затылочной кости. На основании полученных результатов они делают выводы об объемных показателях и наличии или отсутствии диспропорции между объемом невральных образований и вместимостью задней черепной ямки. К сожалению, приходится признать некорректность таких заключений.

Основываясь на полученных данных и своих выводах, авторы принимают решение о хирургическом лечении пациентов с мальформацией Киари первого типа в сочетании со сколиозом. Объем хирургического вмешательства определен как декомпрессивная трепанация задней черепной ямки.

Результаты лечения авторы оценивают как таинстически, по динамике изменения угла деформации позвоночника.

Закономерно возникает вопрос: что же лечим? Если сколиоз — то это новый метод лечения и необходима его сертификация, если мальформацию Киари первого типа — каковы показания (авторы указывают только на визуально-аналоговую шкалу), где результаты лечения и почему использован именно этот метод, есть или нет импрессия атланта, выполнялась или нет его резекция, как и атлантозатылочной мембраны?

Но это не все проблемные точки исследования, нужно обратить внимание, что в ряде работ, на которые ссылается автор, использованы другие методики исследования, в этой связи сравнение с ними некорректно (С. Туббс: волюмометрия основана на методе Cavalieri; в другой работе Туббса и коллег изучаются размеры затылочного отверстия у больных с мальформацией Киари I и сирингомиелией, а вторую группу составляют пациенты и с сирингобульбией).

Было бы неправильным не отметить, что современная литература, как и опыт хирургического лечения пациентов детского возраста с мальформацией Киари первого типа, позволяют всё шире использовать для их лечения краниовертебральную декомпрессию без вскрытия твердой мозговой оболочки. Почему? Во-первых, практически отсутствуют осложнения, и во-вторых, полученные результаты схожи с таковыми при методиках с интрадуральной реконструкцией.

Профессор, д.м.н. Ларионов С.Н.



© А.В. Минин, А.Б. Пальчик, К.И. Пшеничная, 2015

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ

А.В. Минин, А.Б. Пальчик, К.И. Пшеничная

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

Цель проведенного исследования — изучение клинических особенностей ишемических инсультов в детском возрасте. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи общемозговой симптоматики и выраженности очаговых неврологических нарушений, оцененных по шкалам pedNIHSS и PSOM. Сравнение показателей коагулограммы при различных значениях оценки по шкале pedNIHSS показало тенденцию МНО и ПТИ к гипokoагуляции и повышение фибриногена в острейшем периоде. По данным нейровизуализации кроме ишемических изменений выявлены дополнительные изменения в виде кальцинатов белого вещества головного мозга. Нелакунарные инсульты в вертебробазилярном бассейне имели наиболее тяжелое течение.

Ключевые слова: инсульты у детей, шкалы инсульта, вторичная геморрагия, кальцинаты головного мозга, диагностика инсульта у детей.

FEATURES OF ARTERIAL ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

A.V. Minin, A.B. Palchik, K.I. Pshenichnaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

The aim of this study was to analyze the clinical features of ischemic strokes in children. Data about cerebral symptoms and neurological disorder were correlated with pedNIHSS and PSOM score. Comparison of blood coagulation parameters at various values of an assessment with pedNIHSS score demonstrated a tendency of INR and PTI to hypocoagulation and increased level of fibrinogen in peracute period. According to neurovisualization calcification of white matter of a brain was found among children with ischemic brain injury. Nonlacunar strokes in posterior circulation have most heavy clinical course.

Key words: strokes at children, scales of the stroke, the secondary haemorrhage, calcification of a brain, diagnostic of a stroke in children.

Введение

Инсульты у детей могут быть причиной возникновения выраженных неврологических нарушений, вызывающих снижение качества жизни ребенка [8, 9, 14]. Динамика клинических проявлений при инсультах у детей противоречива: от регресса симптоматики до ее нарастания, что обусловлено рядом факторов [2, 3, 16, 21]. Согласно данным различных популяционных исследований, на долю ишемических инсультов (ИИ) приходится более половины всех случаев нарушений мозгового кровообращения в детском возрасте [6, 11, 13], что диктует необходимость дальнейших исследований, направленных на совершенствование диагностики и лечения данной патологии.

При ведении детей с инсультами встает вопрос точной оценки динамики возникших неврологических нарушений, чему способствуют стандартизированные шкалы. Полученные данные клинической оценки являются основой в принятии тактики лечения детей с нарушениями мозгового кровообращения, как в остром, так и в восстановительном периодах инсульта.

Цель исследования: изучение динамики клинических проявлений ишемического инсульта у детей.

Материалы и методы

В условиях нейрохирургического отделения ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга было обследовано 47 детей с ар-

Таблица 1

Распределение обследованных детей по возрасту и полу Distribution of the observed children by age and sex					
Пол	От 6 мес до 1 года	От 1 года до 3 лет	От 3 до 7 лет	От 7 до 12 лет	От 12 до 18 лет
Мужской	7	10	6	1	2
Женский	5	6	5	1	4

териальными ишемическими инсультами (АИИ), среди которых было 26 мальчиков и 21 девочка в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Большая часть детей имело возраст до 7 лет (39 из 47–82%), меньше всего детей в возрастной группе от 7 до 12 лет (2 ребенка).

Распределение детей по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Критерием постановки диагноза являлось наличие в клинической картине остро развившейся очаговой неврологической симптоматики, сохранявшейся дольше 24 часов, а также наличие изменений, соответствующих АИИ [12, 24] по данным нейровизуализации (КТ, МРТ).

Все обследованные дети прошли рутинный соматоневрологический осмотр в динамике, был изучен анамнез жизни и болезни с детализацией оценки факторов беременности, родов и неонатального периода.

Для количественной оценки выраженности неврологического дефицита в остром периоде использовали педиатрическую модификацию шкалы инсульта национального института здравоохранения США — pedNIHSS (pediatric National Institutes of Health Stroke Scale) [5]. Данная шкала применяется у детей в возрасте старше 2 лет, вследствие чего была применена у 22 детей из 47. Мышечная сила оценивалась при помощи пятибалльной британской системы [19], оценка в 5 баллов означает отсутствие парезов, 0 баллов — парезы. Динамическую оценку сохраняющейся неврологической симптоматики в восстановительном периоде проводили при помощи педиатрической шкалы исхода инсульта PSOM

(Pediatric Stroke Outcome Measure) [18]. Посредством PSOM определяли неврологические нарушения в 5 сферах: левосторонний и правосторонний сенсомоторный дефицит, речевые нарушения, понимание речи, когнитивные и поведенческие нарушения. Оценка в 0,5 баллов означает минимальный дефицит, но без функциональных нарушений, 1,0 — умеренный дефицит с незначительными функциональными нарушениями, 2,0 — выраженный дефицит с выпадением функции. Глубину угнетения сознания оценивали по шкале Глазго [23].

Характер и объем инсульта изучали методами визуализации. Компьютерная томография была проведена у 40 детей на аппарате Siemens Somatom Emotion. Магнитно-резонансная томография головного мозга изучена у 25 детей на аппарате Toshiba excelart vantage 1,5 T, 12 детей — на аппарате Hitachi «Aperto» 0,4 T в режимах T1, T2, DWI. 28 детям проведена фазово-контрастная МР-ангиография, 4 детям проведена МР-ангиография в режиме 3D TOF. Параметры мозгового кровотока, а также тонуса сосудов исследовали посредством транскраниальной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) на аппарате Nicolet Companion Pioneer EME с оценкой максимальной систолической амплитуды (S_{max}), максимального диастолического пика (D_{max}), индекса спектрального расширения (SB), индекса пульсации (PI), индекса циркуляторного сопротивления (индекс Пурселло, IR).

В остром периоде заболевания для оценки гемостаза у всех больных проведена скрининг-

Таблица 2

Общемозговые симптомы в остром периоде АИИ у детей Cerebral symptoms in children with AIS in acute period			
№	Симптом	Количество детей, чел.	%
1	Вялость	28	59,6
2	Сонливость	19	40,4
3	Нарушение сознания	9	19
4	Головная боль	7	15
5	Тошнота, рвота	7	15
6	Головокружение	4	8,5

коагулограмма на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro Instrumentation Laboratory, включающая протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена, этаноловый тест.

Обработку материалов проводили пакетом прикладных программ Statistica 10.0 for Windows с использованием непараметрических методов статистики (критерия χ^2 , корреляционного анализа Спирмана и Манна–Уитни).

Результаты исследования

При анализе клинической картины у 3 детей (7,5%) из группы исследования (40 чел.) в анамнезе отмечались приступы преходящего нарушения мозгового кровообращения.

У 26 детей из 47 (55,3%) документирован факт травмы головы, предшествующий развитию ишемического инсульта (ИИ). Латентный период с момента травмы головы до появления первых симптомов составил от 1 до 24 часов ($5,1 \pm 8,1$ ч). Общемозговая симптоматика во многих случаях (30 детей, 64%) сопровождала появление очаговых нарушений, частота встречающихся симптомов приведена в табл. 2. Наиболее частыми симптомами были вялость и сонливость. У 4 больных нару-

шение мозгового кровообращения протекало с нарушением сознания. Минимальное значение по шкале комы Глазго составило 9 баллов.

Судорожные приступы в остром периоде отмечались у 11 пациентов из 47 (23,4%), что потребовало добавления в терапию антиконвульсантов. На фоне противосудорожного лечения судороги не возобновлялись. У 5 детей в анамнезе были судороги различного генеза (фебрильные, на фоне интранатальной асфиксии, неутонченные) до возникновения нарушения мозгового кровообращения, лишь только у одного из них острый период ишемического инсульта сопровождался появлением судорожного синдрома.

Тяжелое состояние в остром периоде, сопровождавшееся нарушениями глотания и функции жевательной мускулатуры, отмечено у 6 детей, что потребовало постановки назогастрального зонда, использования парентерального питания.

Большинство ИИ отмечалось в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА), лишь у 4 детей нарушение мозгового кровообращения было в вертебробазилярной системе, в одном случае в зоне смежного кровообращения средней мозговой и задней мозговой артерий. В связи с этим в клинической картине у обследованных детей с АИИ преобладали двигательные нарушения в виде гемипареза, пареза мимической мускулатуры, реже отмечались

Таблица 3

Очаговые нарушения у детей с АИИ Focal symptoms in children with AIS			
№	Вид нарушения	Число детей, чел.	%
1	Гемипарез	38	95
2	Парез мимической мускулатуры	29	72,5
3	Моторная афазия	4	10
4	Атаксия	3	7,5
5	Квадрантная гемианопсия	2	5
6	Нарушение чувствительности	2	5
7	Глазодвигательные нарушения	1	2,5
8	Апраксия	1	2,5

атаксия, зрительные расстройства и нарушение чувствительности (табл. 3).

При поступлении в стационар была проведена оценка состояния по шкале redNIHSS (22 ребенка старше 2 лет), среднее значение составило $6,6 \pm 5,9$ при минимальном значении 2, максимальном — 29. Повторную оценку по данной шкале проводили перед выпиской на амбулаторное лечение, среднее значение: $2,2 \pm 4,0$ с минимальным и максимальным значениями 0 и 20 соответственно.

При помощи шкалы исходов детского инсульта PSOM-SNE произведена оценка в пяти сферах (левый и правый сенсомоторный дефицит, нарушение речевой продукции, нарушение понимания речи, когнитивные или поведенческие нарушения) у 40 детей с АИИ в день выписки и через 1 год после проведенного лечения. Среднее значение баллов по шкале PSOM при выписке на амбулаторное лечение составило $1,4 \pm 0,9$, при минимальном значении 0,5, максимальном — 5,0. Динамическая оценка через 1 год показала средние показатели $0,7 \pm 0,7$.

По данным нейровизуализации выявлены очаги ишемического поражения серого и белого вещества различной локализации, но наибольшее количество изменений соответствовало зонам кровоснабжения лентикюлостри-

арных артерий. Проведение КТ, МРТ и УЗИ в динамике в течение острого периода позволило определить геморрагические изменения в зонах ишемии у 14 пациентов (29,8%). Дополнительно оценивали структурные особенности головного мозга, важно отметить, что у 16 детей с АИИ выявлены двухсторонние кальцинаты в белом веществе головного мозга, преимущественно в области базальных ганглиев (34%). Сопоставление клинической оценки по шкалам redNIHSS, PSOM и нейровизуализационных признаков приведено в табл. 4.

В подавляющем большинстве (в 15 случаях из 16) кальцинаты в белом веществе головного мозга были выявлены при ишемических инсультах в бассейне лентикюлостриарных артерий. Оценка по шкалам инсульта показала, что клиническая картина при данной локализации сосудистого поражения имеет в целом более благоприятное течение в сравнение с другими уровнями сосудистых нарушений.

Наиболее тяжелая клиническая картина отмечена при тромбозе в бассейне парамедианных артерий у пациента с множественными аневризмами сосудов головного мозга. Оценка неврологического дефицита по шкале PSOM-SNE также имеет наиболее высокие показатели при инсульте в вертебробазилярном бассейне.

Таблица 4

Показатели pedNIHSS и PSOM у детей с АИИ в зависимости от бассейна нарушения кровообращения, особенности нейровизуализационной картины (N – число детей) PedNIHSS and PSOM score in children with AIS depending on circulation origin, neurovisualization features (N – number of children)								
Бассейн, тип инсульта, ветви, сегмент	Число детей (%)	PedNIHSS при поступлении (перед выпиской)	PSOM перед выпиской (через 1 год)	Кальциаты в белом в-ве, N детей	Вторичная геморрагия	Расширение желудочков головного мозга	Расширение САП	Отек в зоне ишемии с компрессией желудочка
ВСА, лакунарный, лентикулостриарные артерии	35 (74%)	4,8 ± 1,9 (1,1 ± 0,8) N = 13	1,2 ± 0,5 (0,5 ± 0,5) N = 35	15	11	8	13	2
ВСА, лакунарный, передняя ворсинчатая	3 (6,3%)	7 ± 2,8 (3 ± 1,4) N = 2	1,3 ± 0,5 (0,3 ± 0,5) N = 3	0	1	2	1	1
Смежная зона СМА/ЗМА, лакунарный, М3, М4/Р3, Р4	1 (2,1%)	3,0 (1,0)	0,5 (0)	0	0	0	0	0
ВСА, полушарный, М2–М5 сегменты СМА	4 (8,5%)	9,6 ± 5,7 (2,0 ± 1,0) N = 3	2,5 ± 1,0 (1,0 ± 0,4) N = 4	1	1	2	1	3
ПМА, нелакунарный, А1–А2	1 (2,1%)	3,0 (1,0)	1,5 (0,5)	0	0	0	1	0
ЗМА, нелакунарный, Р3, Р4	1 (2,1%)	7,0 (2,0)	2,0 (1,0)	0	0	0	1	0
ОА, нелакунарный, парамедианные, передняя нижняя мозжечковая артерии	2 (4,3%)	16 ± 18,3 (10,5 ± 13,4) N = 2	3,5 ± 2,1 (2,5 ± 2,1) N = 2	0	0	1	2	0

С учетом того, что у основной части детей отмечен лакунарный инсульт в бассейне ВСА с поражением базальных ганглиев, внутренней капсулы, таламуса и лобной доли, клинические проявления были преимущественно

в виде двигательных нарушений. Произведена динамическая оценка глубины парезов в остром периоде АИИ с использованием пятибалльной британской шкалы, данные приведены в табл. 5.

Таблица 5

Динамика восстановления двигательных нарушений у детей с АИИ при различных локализациях ишемических очагов								
Dynamic recovery of motor disturbance in children with AIS in different ischemic localization								
Локализация ишемии		N	Глубина пареза, баллы					
			При поступлении		Через 7 дней		Через 14 дней	
			рука	нога	рука	нога	рука	нога
Базальные ганглии	хвостатое ядро	22	1,9 ± 1,3	2,1 ± 1,5	3,2 ± 1,0	3,4 ± 0,9	3,8 ± 1	4,2 ± 0,8
	лентиккулярное ядро	19	2 ± 1,2	2,2 ± 1,5	3,2 ± 0,9	3,6 ± 0,6	3,9 ± 1	4,3 ± 0,5
Семиовальный центр		2	3,5 ± 0,7	4 ± 0	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,7	5 ± 0
Внутренняя капсула		18	2,1 ± 1,1	2,3 ± 1,4	3,3 ± 0,7	3,4 ± 0,7	4 ± 0,8	4,3 ± 0,6
Таламус		22	2 ± 1,1	2,2 ± 1,4	3,2 ± 0,7	3,4 ± 0,8	4,1 ± 0,7	4,3 ± 0,6
Лобная кора и прилегающее белое вещество		4	1,8 ± 1,7	1,5 ± 1,3	2,8 ± 1,2	3,3 ± 1	3,3 ± 1	3,5 ± 0,6
Мост головного мозга		1	0	0	1	1	2	1

Таблица 6

Значения показателей коагулограммы при разных диапазонах оценки по шкале pedNIHSS ($\mu \pm \sigma$)						
Coagulogram mean values in different ranges pedNIHSS score ($\mu \pm \sigma$)						
Диапазон оценки по шкале pedNIHSS, в баллах	Число детей	ПТИ	АПТВ	МНО	ТВ	Фибриноген
От 0 до 5	16	94,0 ± 13,7	30,8 ± 5,5	1,1 ± 0,1	17,9 ± 2,5	3,7 ± 1,5
От 6 до 9	6	83,8 ± 17,6	33,3 ± 12,6	1,2 ± 0,1	16,3 ± 3,5	4,2 ± 1,5
От 10 и больше	3	72,3 ± 22,3	32,6 ± 8,4	1,3 ± 0,04	17,1 ± 2,8	4,7 ± 0,6

Наименьшая степень двигательных нарушений выявлена при ишемическом поражении в области семиовального центра. У детей с полусферными инсультами с тромбозом проксимальных сегментов СМА, ПМА, а также при поражении основной артерии развивались наиболее глубокие парезы с более медленным восстановлением.

Учитывая большое значение патологии свертывающей системы в генезе инсультов

у детей, проведена оценка показателей коагулограммы в острейшем периоде АИИ (в течение первых 5 дней), сопоставление полученных показателей гемостаза и балльной оценки тяжести неврологического дефицита приведено в табл. 6.

Результаты оценки в баллах были ранжированы на 3 диапазона, что позволило выявить тенденцию ПТИ и МНО (рис. 1, 2) к изменению в сторону гипокоагуляции и повышение уровня

Таблица 7

Взаимосвязи между общемозговыми симптомами и оценкой по шкале pedNIHSS в острейшем периоде (метод ранговой корреляции Спирмана) Correlation between cerebral symptoms and pedNIHSS score in acute period (Spearman range correlation method)		
Симптомы	R-коэффициент	Значение <i>p</i>
pedNIHSS & тошнота	0,651	0,00188
pedNIHSS & нарушение сознания	0,589	0,006325
pedNIHSS & рвота	0,506	0,022869
pedNIHSS & вялость	0,439	0,046614

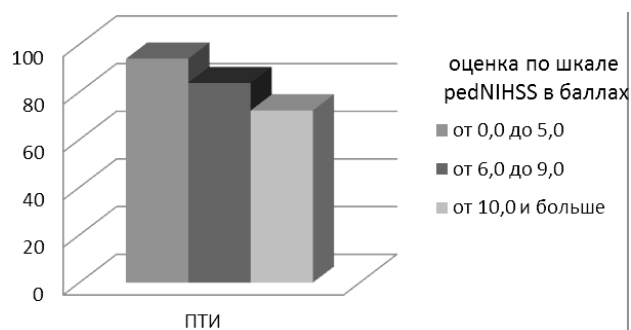


Рис. 1. Средние значения протромбинового индекса (ПТИ) при разных диапазонах оценки по шкале pedNIHSS

Fig. 1. Prothrombin index (PTI) mean values in different ranges pedNIHSS score

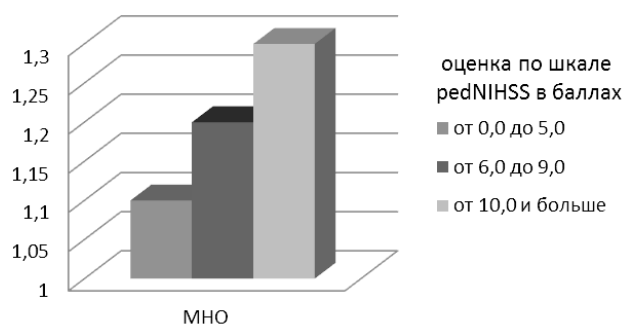


Рис. 2. Средние значения международного нормализованного отношения (МНО) при разных диапазонах оценки по шкале pedNIHSS

Fig. 2. International Normalization Ratio (INR) mean values in different ranges pedNIHSS score

фибриногена (рис. 3) при более тяжелых неврологических нарушениях у детей с ИИ.

Статистический анализ показал взаимосвязи между общемозговыми симптомами и оценкой по pedNIHSS в острейшем периоде (табл. 7).

Также методом корреляционного анализа Спирмана вычислена обратная взаимосвязь с высоким уровнем статистической значимости между возникновением вторичной геморрагии в зоне ишемических изменений и уровнем фибриногена в остром периоде ($p = 0,0037$).

У 25 детей (53%) в остром периоде АИИ отмечено наличие инфекции: в 7 случаях — гастроэнтерит ротавирусной этиологии, в 3 случаях — гастроэнтерит неуточненной этиологии, у остальных 15 детей поставлен диагноз

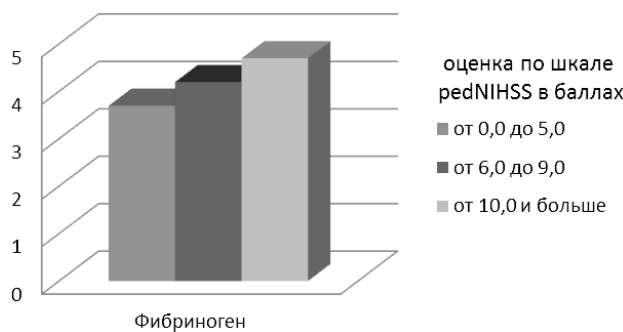


Рис. 3. Средние значения уровня фибриногена (г/л) при разных диапазонах оценки по шкале pedNIHSS

Fig. 3. Fibrinogen mean values (gram/liter) in different ranges pedNIHSS score

ОРВИ. Методом χ^2 Пирсона определена значимая зависимость между наличием инфекции в остром периоде заболевания и изменениями на ЭКГ в виде нарушения внутрижелудочкового проведения ($p = 0,012$).

Обсуждение

Большинство детей с АИИ (64%) в дебюте заболевания демонстрируют сочетание очаговой неврологической симптоматики и общемозговых явлений, что, скорее всего, связано с глобальным дефицитом мозгового кровообращения, включением механизмов компенсации нарушения церебральной гемодинамики за счет активации коллатерального кровотока [1, 4, 7, 25]. Взаимосвязи, выявленные между тяжестью неврологического дефицита и появлением общемозговой симптоматики, позволяют сделать выводы о ее большом значении в оценке состояния ребенка с ишемическим инсультом.

Черепно-мозговая травма в большинстве случаев (55,3%) являлась пусковым механизмом для развития ишемического инсульта у детей с формированием лакунарного инфаркта в подкорковых узлах, что позволяет предположить поражение сосудов головного мозга по типу диссекции. Оценка данных нейровизуализации у детей с АИИ позволила выявить в 16 случаях (34%) наличие кальцинатов в белом веществе головного мозга, в основном в области базальных ганглиев, что может объяснить уязвимость сосудов этой области для травматического воздействия. В большей степени кальцинаты в подкорковых образованиях головного мозга наблюдались у детей с ишемическим поражением лентикюлостриарных ветвей СМА, участвующих в кровоснабжении этих же областей.

Как дополнительный патогенетический фактор, влияющий на процессы тромбоза церебральных артерий, может выступать инфекция в остром периоде АИИ у детей. В настоящий момент ряд исследований демонстрируют важную роль инфекционного агента в развитии цереброваскулярных нарушений у детей [10, 15, 20]. Статистически значимая корреляция между изменениями на ЭКГ и наличием инфекции у детей с ИИ с большой вероятностью отража-

ет мультифакторную природу ишемического поражения головного мозга в детском возрасте.

Оценка по стандартизированным шкалам позволяет более объективно оценивать динамику неврологических нарушений, сравнивать пациентов с поражением разных бассейнов мозговых сосудов. При сравнительном анализе результатов оценки по шкале *pedNIHSS* детей с АИИ в различных бассейнах кровоснабжения более высокие баллы у детей с полушарными инсультами в бассейне ВСА и нелакунарными инсультами в ВББ связаны с большей территорией ишемии и поражением важных проводящих путей головного мозга [17, 22].

Лакунарные инсульты в бассейне ВСА имели в большинстве случаев благоприятное течение с хорошей положительной динамикой на фоне проведенного лечения. Существенной разницы в выраженности двигательных нарушений у пациентов с изменениями ишемического характера по данным нейровизуализации в различных подкорковых образованиях не получено, за исключением более благоприятной картины поражения семиовального центра. Близость этих структур объясняет схожесть клинической картины при их поражении. Также данный факт можно связать с неполным отображением всей области «ишемической полутени» в обычных режимах МРТ и КТ, что возможно при дополнительных режимах, таких как, например, перфузионный.

Заключение

Большое количество детей с травмой головы в качестве пускового механизма АИИ предполагает наличие травматических изменений в стенке сосуда, что требует выполнения МР-или КТ-ангиографии в первые сутки заболевания и во многом позволяет выбрать правильную тактику в лечении, провести своевременное эндоваскулярное вмешательство. Полученные данные исследования демонстрируют множественность факторов, лежащих в основе возникновения инсульта у детей, с наличием как травмы в качестве триггера, так и морфологических особенностей головного мозга сопутствующей инфекции. Динамическая оценка тяжести

неврологических нарушений в остром периоде при помощи шкалы redNIHSS и PSOM в восстановительном периоде позволяет проводить сравнение различных групп детей с АИИ и является приемлемой для дальнейших широкомасштабных исследований.

Минин Алексей Владимирович,
ассистент кафедры психоневрологии
СПбГПУ
e-mail: aleksey_minin@mail.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

1. Белкин А.А., Шкирькова К.В., Алашеев А.М. Функциональная пластичность моторных корковых структур. Навигационное картирование мозга пациентов с инсультами и ЧМТ // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2013. — Т. 38, № 4. — С. 27–34.
2. Билютин-Асланян Р.В., Васильев А.Г., Родичкин П.В. и др. Комбинированные атеросклеротические повреждения сосудов головного мозга и сердца: факторы риска // *Педиатр*. — 2015. — Т. 6, № 1. — С. 105–113.
3. Ковтун О.П., Львова О.А., Гусев В.В. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте и у детей: Особенности факторов риска и этиологии // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2011. — Т. 30, № 4. — С. 32–38.
4. Марченко С.П., Хубулава Г.Г., Наумов А.Б. и др. Патофизиологические принципы и подходы к оценке гемодинамики // *Педиатр*. — 2014. — Т. 5, № 4. — С. 110–115.
5. Beslow L.A., Kasner S.E., Smith S.E. Concurrent Validity and Reliability of Retrospective Scoring of the Pediatric NIH Stroke Scale // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43. — P. 341–345.
6. Chung B., Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects // *Pediatrics*. — 2004. — Vol. 114. — P. 206–212.
7. Derdeyn C.P., Videen T.O., Yundt K.D. et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral hemodynamic impairment revisited // *Brain*. — 2002. — Vol. 125. — P. 595–607.
8. deVeber G.A., MacGregor D., Curtis R. et al. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis // *J. Child Neurol*. — 2000. — Vol. 15. — N 5. — P. 316–324.
9. Fox C.K., Johnston S.C., Sidney S. et al. High critical care usage due to pediatric stroke: Results of a population-based study // *Neurology*. — 2012. — Vol. 79, N 5. — P. 420–427.
10. Fullerton H.J., Elkind M.V., Barkovich J.A. et al. Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke (VIPS) Study // *J. Child Neurol*. — 2011. — Vol. 26. — P. 1101–1110.
11. Fullerton H.J., Wu Y.W., Zhao S. et al. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities // *Neurology*. — 2003. — Vol. 61. — P. 189–194.
12. Gemmete J.J., Davagnanam I., Toma A.K. et al. Arterial ischemic stroke in children // *Neuroimaging Clin. N. Am.* — 2013. — Vol. 23, N 4. — P. 781–798.
13. Giroud M., Lemesle M., Gouyon J.B. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993 // *J. Clin. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 48. — P. 1343–1348.
14. Goldenberg N.A., Bernard T.J., Fullerton H.J. et al. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study // *Lancet Neurol*. — 2009. — Vol. 8, N 12. — P. 1120–1227.
15. Hills N.K., Johnston S.C., Sidney S. et al. Recent trauma and acute infection as risk factors for childhood arterial ischemic stroke // *Ann. Neurol*. — 2012. — Vol. 6. — P. 850–880.
16. Jordan L.C., Hillis A.E. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke // *J. Nat. Rev. Neurol*. — 2011. — Vol. 7, N 4. — P. 199–208.
17. Lagman-Bartolome A.M., Pontigon A.M., Moharir M. et al. Basilar artery strokes in children: good outcomes with conservative medical treatment // *Dev. Med. Child Neurol*. — 2013. — Vol. 55. — P. 434–439.
18. Lo W., Gordon A.L., Hajek C. Pediatric stroke outcome measure: predictor of multiple impairments in childhood stroke // *J. Child Neurol*. — 2014. — Vol. 29, N 11. — P. 1524–1530.
19. Medical Research Council (Great Britain) Aids to the examination of the peripheral nervous system. — Memorandum N 45. — London: Her Majesty's Stationery Office, 1976.
20. Numis A.L., Fox C.K. Arterial Ischemic Stroke in Children: Risk Factors and Etiologies // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2014. — Vol. 1. — P. 422–436.
21. Pappachan J., Kirkham F.J. Cerebrovascular disease and stroke // *Arch. Dis. Child*. — 2008. — Vol. 93, N 10. — P. 890–898.
22. Steinlin M., Pfister I., Pavlovic J. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors // *Neuropediatrics*. — 2005. — Vol. 36. — P. 90–97.
23. Teasdale G.M., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale // *Lancet*. — 1974. — Vol. 304. — P. 81–84.

24. Tong E., Hou Q., Fiebach J.B. et al. The role of imaging in acute ischemic stroke // *Neurosurg Focus*. — 2014. — Vol. 36, N 1. — P. 3.

25. Vernieri F., Pasqualetti P., Matteis M et al. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion // *Stroke*. — 2001. — P. 1552–1558.

REFERENCES

Belkin A.A., Shkirkova K.V., Alashaev A.M. Functional plasticity of motor cortical structures. Navigation mapping of patients brain with stroke and head trauma. *Pediatric neurosurgery and neurology*. 2013. T. 38, № 4. S. 27–34.

Beslow L.A., Kasner S.E., Smith S.E. Concurrent Validity and Reliability of Retrospective Scoring of the Pediatric NIH Stroke Scale. *Stroke*. 2012. T. 43. S. 341–345.

Bilutin-Aslanian R.V., Vasilieva A.G., Rodichkin P.V. et al. Combined atherosclerotic cerebral and cardiac arteries lessons: Risk factors. *Pediatr*. 2015. T. 6, № 1. S. 105–113.

Chung B., Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics*. 2004. Vol. 114. P. 206–212.

Derdeyn C.P., Videen T.O., Yundt K.D. et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral hemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002. Vol. 125. P. 595–607.

deVeber G.A., MacGregor D., Curtis R. et al. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J. Child Neurol*. 2000. Vol. 15, N 5. P. 316–324.

Fox C.K., Johnston S.C., Sidney S. et al. High critical care usage due to pediatric stroke: Results of a population-based study. *Neurology*. 2012. Vol. 79, N 5. P. 420–427.

Fullerton H.J., Elkind M.V., Barkovich J.A. et al. Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke (VIPS) Study. *J. Child Neurol*. 2011. Vol. 26. P. 1101–1110.

Fullerton H.J., Wu Y.W., Zhao S. et al. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology*. 2003. Vol. 61. P. 189–194.

Gemmete J.J., Davagnanam I., Toma A.K. et al. Arterial ischemic stroke in children. *Neuroimaging Clin. N. Am*. 2013. Vol. 23, N 4. P. 781–798.

Giroud M., Lemesle M., Gouyon J.B. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J. Clin. Epidemiol*. 1995. Vol. 48. P. 1343–1348.

Goldenberg N.A., Bernard T.J., Fullerton H.J. et al. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognos-

tic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8, N 12. P. 1120–1227.

Hills N.K., Johnston S.C., Sidney S. et al. Recent trauma and acute infection as risk factors for childhood arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol*. 2012. Vol. 6. P. 850–880.

Jordan L.C., Hillis A.E. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke. *J. Nat. Rev. Neurol*. 2011. Vol. 7, N 4. P. 199–208.

Kovtun O.P., Lvova O.A., Gusev V.V. et al. Ischemic stroke in young and children: Features of risk factors and etiology. *Pediatric neurosurgery and neurology*. 2011. Vol. 30, N 4. P. 32–38.

Lagman-Bartolome A.M., Pontigon A.M., Moharir M. et al. Basilar artery strokes in children: good outcomes with conservative medical treatment. *Dev. Med. Child Neurol*. 2013. Vol. 55. P. 434–439.

Lo W., Gordon A.L., Hajek C. Pediatric stroke outcome measure: predictor of multiple impairments in childhood stroke. *J. Child. Neurol*. 2014. Vol. 29, N 11. P. 1524–1530.

Marchenko S.P., Hubulava G.G., Naumov A.B. et al. Pathophysiological principles and approach of hemodynamics assessment. *Pediatr*. 2014. Vol. 5, N 4. P. 110–115.

Medical Research Council (Great Britain) Aids to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum N 45. London: Her Majesty's Stationery Office, 1976.

Numis A.L., Fox C.K. Arterial Ischemic Stroke in Children: Risk Factors and Etiologies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2014. Vol. 1. P. 422–436.

Pappachan J., Kirkham F.J. Cerebrovascular disease and stroke. *Arch. Dis. Child*. 2008. Vol. 93, N 10. P. 890–898.

Steinlin M., Pfister I., Pavlovic J. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics*. 2005. Vol. 36. P. 90–97.

Teasdale G.M., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*. 1974. Vol. 304. P. 81–84.

Tong E., Hou Q., Fiebach J.B. et al. The role of imaging in acute ischemic stroke. *Neurosurg. Focus*. 2014. Vol. 36, N 1. P. 3.

Vernieri F., Pasqualetti P., Matteis M et al. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke*. 2001. P. 1552–1558.

© Коллектив авторов, 2015

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.М. Карпов, Н.И. Бурнусус, В.Б. Голованов, И.А. Вышлова, А.В. Шатохин

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Острое нарушение мозгового кровообращения в детском возрасте является крайне редкой патологией. Это частая причина неправильной трактовки симптомов, а следовательно, и некорректной постановки диагноза. В данной статье мы приводим клинический случай, произошедший с ребенком в возрасте 3 лет, с подробным описанием жалоб, а также данных дополнительных методов исследования, что позволило нам провести дифференциальную диагностику ОНМК и ушиба головного мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ушиб головного мозга, детский возраст.

ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD (CLINICAL CASE)

S.M. Karpov, N.I. Burnusus, V.B. Golovanov, I.A. Vishlova, A.V. Shatochin

Stavropol State Medical University, Stavropol', Russia

Acute ischemic stroke in childhood is an extremely rare disease. This is a frequent cause of incorrect interpretation of symptoms and incorrect diagnosis. In this memoir, we present a clinical case description a child under the age of three years with a detailed description of complaints, as well as additional methods that allowed us to make a differential diagnosis of stroke and brain injury.

Key words: ischemic stroke, brain injury, childhood.

Длительное время в изучении проблемы инсульта акцент был смещен на исследование причин нарушения мозгового кровообращения у взрослых, в то время как ОНМК у детей считалось крайне редким явлением. В настоящее время информация о детских инсультах претерпела некоторые изменения. В частности, по данным Канадского педиатрического регистра инсульта, частота детского ишемического инсульта (ИИ) составляет 2,7 на 100 000 в год, а по данным NHDS (National Hospital Discharge Survey) — 7,8 на 100 000 [5]. По результатам эпидемиологического исследования длительностью в 10 лет было выявлено определенное процентное соотношение частоты встречаемости детского ишемического инсульта. Так, у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет заболеваемость составила 0,63 случая на 100 000 детей в год (Schoenberg B.S., 1978). Согласно обобщенным данным различных авторов, летальный исход ИИ отмечается в 12% случаев. Повторный ИИ развивается у 20–30% детей, что коррелирует с процентом рецидива инсульта у взрослых [2].

Попытки определить среднюю возрастную группу привели к выводам, что ИИ чаще развивается у детей в возрасте 6 лет, а геморрагический инсульт — в 7,5 лет. При этом имеется явная гендерная зависимость: чаще нарушения мозгового кровообращения обоих типов развиваются у мальчиков (соотношение 2:1 по сравнению с девочками) [5].

Ишемический инсульт у детей сопровождается изменениями гемостаза с тенденцией к гипокоагуляции в острейшем периоде, что нужно учитывать при использовании в терапии антикоагулянтов и дезагрегантов; можно с большой вероятностью ожидать тяжелых тромбоцитарных нарушений и последующих геморрагических осложнений, особенно в старших детских возрастных группах [6].

Причины ИИ в детском возрасте разнообразны. Различные авторы выделяют пять основных групп этиологических факторов: болезни системы крови (Шенляйн–Геноха, апластическая анемия, гемофилия, гемоглобинопатия, лейкозы, ДВС-синдром, синдром Гипшеля–Ландау), различные виды тромбоцитопатий

и тромбоцитопений, коагулопатии, васкулопатии, болезни сердца, врожденные нарушения метаболизма и васкулиты (ревмоваскулит, первичный церебральный васкулит, болезнь моя-моя, васкулит при АФС-синдроме, болезни Такаюсу, Бехчета, Сьергена и др.). В Европе и Америке около 20% ИИ у детей остаются криптогенными. В России причина заболевания остается неуточненной в 60% случаев в связи с трудностями диагностики и отсутствием единых стандартов в постановке диагноза. С развитием молекулярной генетики особое место стала занимать врожденная патология системы гемостаза, могущая приводить к гиперкоагуляции и тромбообразованию, что зачастую и является элементом патогенетического процесса, ведущего к исходу в виде ИИ [3].

Классификация инсультов детского возраста весьма разнообразна и неоднородна. Работы, посвященные данной проблеме, немногочисленны, и единого мнения о природе патологии на данный момент не существует. В данной работе мы приведем наиболее объективную, по нашему мнению, классификацию, которая включает самые распространенные на практике случаи [5]:

1. По характеру сосудистых поражений:

– ишемический инсульт (ИИ) у детей и подростков неоднороден, он включает следующие подтипы: тромботический (тромбоэмболический), гемодинамический, лакунарный (глубинный мелкоочаговый инфаркт мозга), инсульт по типу гемореологической микроокклюзии, атеротромботический;

– геморрагический инсульт (ГИ) подразделяют на субарахноидальное, субарахноидально-паренхиматозное, паренхиматозное, вентрикулярное кровоизлияние; кроме того, выделяют нетравматическую субдуральную и эпидуральную гематомы [8, 9].

2. По возрастным критериям:

– перинатальный — при развитии заболевания между 28-й неделей гестационного возраста и 1-м месяцем жизни ребенка (после рождения);

– фетальный (пренатальный, внутриутробный) — до рождения ребенка;

– детский — в возрасте от 1 месяца до 18 лет [7, 8, 10].

Существуют различные факторы риска развития данной патологии в детском возрасте. Среди основных: кардиальная патология (врожденная, приобретенная), инфекции (общие, интракраниальные), гемоглинопатии, церебральные сосудистые аномалии (патологическая извитость, гипоплазия, аплазия крупных сосудов, питающих головной мозг, би- и трифуркация средних мозговых артерий — «разрыв» Веллизиева круга) и многие другие. Классифицировать процессы, приводящие к нарушению мозгового кровообращения в детском возрасте, пытались многие ученые; несмотря на множество вариантов, причины развития «катастрофы» в головном мозге у каждого ребенка индивидуальны, но чаще всего на первый план выступают инфекционные заболевания и легкая травма головы, что нередко приводит к диагностическим ошибкам, когда неврологическую симптоматику расценивают как проявление клещевого энцефалита или ушиба мозга [3, 4].

Важнейшая роль в ранней диагностике ишемических инсультов в настоящее время отводится современным методам нейровизуализации: КТ, МРТ головного мозга и НСГ как скрининговому методу исследования [1].

Клинические проявления развиваются остро и с существенными отличиями от течения ИИ у взрослых. В частности, в остром периоде наблюдаются гемипарез, парез мимической мускулатуры по центральному типу, моторная афазия, локальная головная боль, нарушения сознания, судороги, мерцающие скотомы. То есть, в отличие от инсультов взрослых, для которых характерно преобладание общемозговой симптоматики в остром периоде, у детей более распространены очаговые симптомы, соответствующие пораженному бассейну головного мозга. Например, возможен такой вариант клиники в остром периоде ишемического инсульта: сонливость, мозжечковая симптоматика, периферический парез отводящей мышцы глаза на стороне инсульта [3].

Топическая диагностика того или иного типа инсульта представляет весьма серьезную проблему. Ниже мы приводим основные

симптомы при различной локализации патологического очага [5]:

— при окклюзии средней мозговой артерии (СМА) развиваются контралатеральные гемиплегия и гемигипестезия, гомонимная гемианопсия (синдром «трех геми-»); контралатеральный парез зрения; афазия (при поражении доминантного полушария); апраксия, агнозия, асоматогнозия и анозогнозия (при поражении недоминантного полушария); при поражении ветвей СМА возникают неполные синдромы: моторная афазия + контралатеральный парез руки и лицевого нерва (при окклюзии верхних ветвей СМА); сенсорная афазия (при окклюзии нижних ветвей СМА);

— при окклюзии передней мозговой артерии (ПМА) возникает паралич контралатеральной ноги, контралатеральный хватательный рефлекс, спастичность с непроизвольным сопротивлением пассивным движениям, абulia, абазия, персеверации и недержание мочи;

— при нарушениях кровотока в бассейне внутренней сонной артерии возможны различные варианты течения инсульта: бессимптомное, недостаточность кровотока в системе СМА, снижение кровотока в зонах смежного кровоснабжения (чаще между ПМА и СМА), слабость или парестезии в контралатеральной руке, центральный контралатеральный парез лицевого и подъязычного нервов, переходящая монокулярная слепота;

— варианты клинической картины при окклюзии задней мозговой артерии: контралатеральная гомонимная гемианопсия + амнезия + дислексия без дисграфии + легкий контралатеральный гемипарез с гемианестезией; поражение ипсилатерального глазодвигательного нерва + контралатеральные непроизвольные движения + контралатеральная гемиплегия или атаксия;

— при нарушении кровотока в вертебробазиллярном бассейне клиническая картина зависит от уровня поражения сосудов. Например, при окклюзии ветвей базилярной артерии (в зависимости от уровня поражения) могут развиваться ипсилатеральная атаксия, контралатеральная гемиплегия и гемианестезия, ипсилатеральный парез зрения с контралатеральной

гемиплегией, поражение ипсилатерального лицевого нерва, межъядерная офтальмоплегия, нистагм + головокружение + тошнота и рвота, шум в ушах и потеря слуха, нёбная миоклония и осциллопсия;

— при окклюзии ствола базилярной (основной) артерии или обеих позвоночных артерий характерны тетраплегия, двусторонний горизонтальный парез зрения, кома или синдром изоляции;

— окклюзия внутрочерепного (интракраниального) отдела позвоночной или задне-нижней мозжечковой артерии проявляется различными синдромами поражения продолговатого мозга. Латеральный синдром продолговатого мозга наиболее распространен в клинической практике (нистагм, головокружение, тошнота, рвота, дисфагия, охриплость голоса); ипсилатеральные нарушения чувствительности на лице, синдром Горнера и атаксия; контралатеральное нарушение болевой и температурной чувствительности.

Лакунарные инсульты (глубинные мелкоочаговые инфаркты мозга) развиваются у детей вследствие поражения мелких пенетрирующих артерий мозга в результате их липогиалиноза, чаще при сахарном диабете и артериальной гипертензии. Для лакунарных инсультов характерны такие клинические синдромы, как изолированные моторный и сенсорный инсульты, синдром «дизартрия / неловкая кисть», ипсилатеральная атаксия с парезом ноги.

Лечение ИИ остается серьезной проблемой. На сегодняшний день существуют международные рекомендации по ведению данной патологии в детском возрасте (Pediatric Stroke Working Group, 2004) основанные на немногочисленных педиатрических исследованиях и попытках применения терапевтических подходов лечения взрослых пациентов у детей. В остром периоде ИИ необходимыми являются антитромбоцитарные препараты, в частности ацетилсалициловая кислота и тиагопиридины (тиклопидин, клопидогрел). Последнее целесообразнее использовать при наличии у ребенка сопутствующей патологии в виде желудочно-кишечных расстройств, бронхиальной астмы и аллергических реакций на пре-

параты ацетилсалициловой кислоты. Помимо антитромбоцитарных средств рекомендуется использовать антикоагулянты: нефракционированный и низкомолекулярный гепарины, пероральные антикоагулянты. Следует подчеркнуть, что применение тех или иных средств терапии ИИ в детском возрасте должно быть сопоставлено с результатами детального инструментального исследования с целью выявления этиологии процесса. В частности, ацетилсалициловая кислота назначается в дозе 5 мг/кг/сут. всем больным, кроме пациентов с признаками интракраниального кровоизлияния и больных серповидно-клеточной анемией (СКА). Кроме того, у пациентов с наличием СКА, осложнившейся ИИ, необходимо переливание крови для уменьшения концентрации гемоглобина S (HbS) до уровня ниже 30% и повышения концентрации нормального гемоглобина до 100–125 г/л. Антикоагулянты назначаются также с большой осторожностью, обязательно после предварительной визуализации в тех случаях, когда данными дополнительных методов исследования подтверждается наличие артериальной диссекции или тромбоза церебральных венозных синусов при отсутствии признаков внутрочерепного кровоизлияния, и обязательно после консультации с кардиологом (в случае предполагаемой причины ишемического инсульта в виде кардиальной эмболии). Возможно применение нейрохирургических методов лечения с целью декомпрессии в остром периоде развития ИИ и при появлении признаков внутрочерепной гипертензии и нарушения сознания [3].

Приводим описание собственного клинического наблюдения, в котором потребовалась дополнительная дифференциация с ушибом головного мозга.

Пациент С., 3 года, поступил с жалобами (со слов матери) на головную боль, слабость в правых конечностях, нарушения речи.

Анамнез: в этот день, со слов родителей, ребенок упал, споткнувшись на лестнице, после чего появились перечисленные выше жалобы. Нарушение сознания родителями не отмечено. Был доставлен в приемный покой ГКБ СМП г. Ставрополя с подозрением на черепно-моз-

говую травму. В приемном покое был осмотрен нейрохирургом, после чего с предварительным диагнозом: ЧМТ, ушиб головного мозга, был госпитализирован в нейрохирургическое отделение больницы.

При объективном обследовании: уровень сознания — умеренно оглушен, сонлив, заторможен. Зрачки D=S, фотореакция живая. Слабость конвергенции с двух сторон. Чувствительность на лице сохранена. Парез мимической мускулатуры по центральному типу справа (сглаженность носогубной складки). Моторная афазия. Умеренный правосторонний гемипарез преимущественно в ноге. Сухожильно-периостальные рефлексы с верхних конечностей — D>S, оживлены справа, с нижних конечностей D>S, высокие справа. Конъюнктивальные, глоточные рефлексы сохранены. В позе Ромберга неустойчив. Ригидности затылочных мышц нет. Симптом Кернига отрицательный. Симптом Бабинского положительный справа.

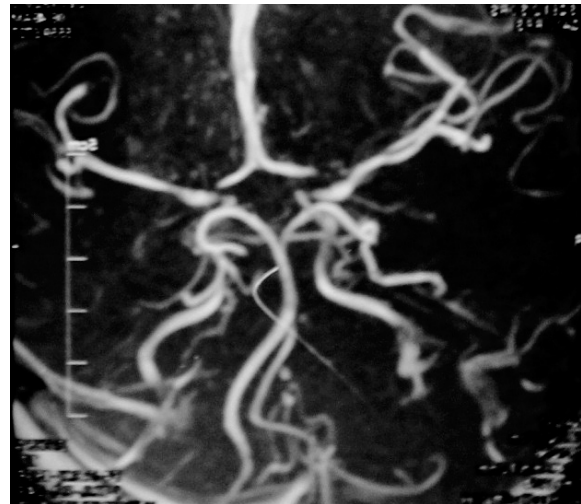
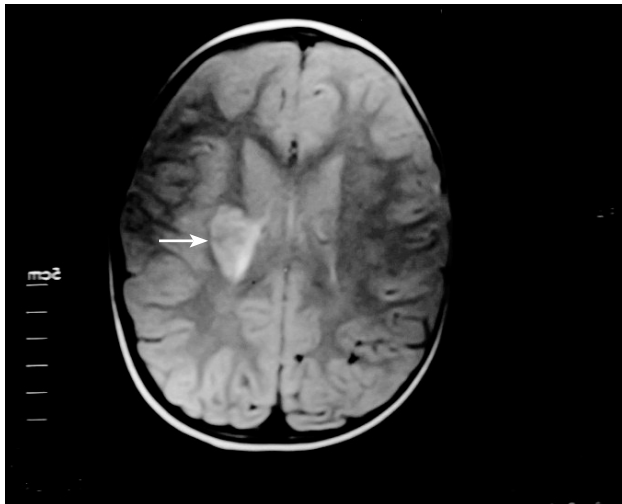
Данные дополнительных методов исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без особенностей.

Консультация офтальмолога: ангиоспазм сетчатки обоих глаз.

Компьютерная томография: патологических макроструктурных изменений головного мозга не выявлено. КТ-признаки пансинусита (вероятно, катаральный).

Магнитно-резонансная томография: МР-признаки острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне левой СМА. Дугообразный изгиб базилярной артерии. Извитость интракраниальных сегментов обеих позвоночных артерий. Сужение просвета и снижение сигнала от тока крови по интракраниальному сегменту правой позвоночной артерии. Результаты МРТ представлены на рис.

Принимая во внимание данные МРТ, ребенка срочно перевели в специализированное сосудистое отделение для дальнейшего обследования и лечения. Впоследствии пациент был выписан со значительной положительной динамикой с благоприятным прогнозом.



МРТ и МР-ангиограмма головного мозга в сагиттальной и аксиальной проекциях: зона гиперинтенсивного МР-сигнала (стрелка) в области заднего отдела чечевицеобразного ядра, хвоста хвостатого ядра и прилежащего отдела белого вещества

MRI and MR angiogram of the brain in sagittal and axial projection: hyperintense area MP signal (arrow) in the rear of lenticular nucleus, the caudate nucleus and the adjacent white matter

**Дифференциально-диагностические критерии ишемического инсульта
и ушиба головного мозга**
Differential diagnostic criteria of ischemic stroke and brain contusion

Признак	Ишемический инсульт	Ушиб головного мозга
Потеря сознания	Нет	Есть
Головная боль	Есть	Есть
Тошнота, рвота	Нет	Есть
Нарушения речи	Может присутствовать	Нет
Амнезия	Нет	Есть
Нарушения функции мозжечка (нистагм, неустойчивость в позе Ромберга и пр.)	Может присутствовать	Есть
Менингеальные симптомы	Нет	Есть
МРТ (основные режимы + FLAIR)	Гиперинтенсивный МР-сигнал в зоне ИИ	Неинформативно

Представленный случай характеризуется развитием нетипичной для ИИ симптоматики, что потребовало проведения дополнительных исследований для дифференциальной диагностики патологии с ушибом головного мозга, при котором также встречаются подобные

изменения. Доступных отечественных и зарубежных источников литературы, специально посвященных дифференциальной диагностике ИИ и ушиба головного мозга, мы не обнаружили. Имеются описания отдельных случаев ИИ у детей, проявляющихся развитием перво-

начально общемозговой симптоматики с постепенным нарастанием очаговых изменений. Ушиб головного мозга легкой степени имеет ту же симптоматику и прогресс клиники, что и делает сложным правильную дифференциальную диагностику этих двух патологий. Кроме того, в данном случае мы сталкиваемся с неинформативностью компьютерной томографии, что, возможно, связано с размерами очага ишемии. В то же время результаты МРТ позволили выявить достоверное наличие очага ишемического инсульта, что дало возможность поставить правильный диагноз и своевременно перевести пациента в специализированное отделение.

Исходя из вышеизложенного и данных литературы, можно представить основные дифференциально-диагностические критерии ИИ и ушиба головного мозга (см. табл.).

Таким образом, объективно существуют сложности в дифференциальной диагностике острого периода ишемического инсульта и ушиба головного мозга у детей младшего возраста. Данные анамнеза и клинической картины заболевания предполагают в большей мере наличие ЧМТ, так как ОНМК у детей считается крайне редким явлением. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга позволяют наиболее достоверно установить наличие ОНМК и исключить ушиб головного мозга.

Карпов Сергей Михайлович,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
неврологии, нейрохирургии, медицинской
генетики СГМУ, Ставрополь
e-mail: Karpov25@rumbler.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гузева В.И., Глебовская О.И., Понятишин А.Е., Егиазарова И.И. Поздняя клиническая манифестация перинатальных церебральных инсультов у детей // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2014. — № 3. — С. 16–28.
2. Евтушенко С.К. Инсульты у детей // *Современная педиатрия*. — 2010. — № 3 (31). — С. 175–182.
3. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б. Ишемический инсульт в детском возрасте // *Лечебное дело*. — 2009. — № 9. — С. 12–20.

4. Зыков В.П., Черкасов В.Г., Степанищев И.Л. и др. Популяционное исследование церебрального инсульта у детей в Москве // *Альманах клинической медицины*. — 2005. — Т. 8, № 3. — С. 5–9.

5. Комарова И.Б., Зыков В.П. Классификация CASCADE артериального ишемического инсульта в детском возрасте // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2013. — № 5. — С. 10–15.

6. Минин А.В., Пшеничная К.И., Пальчик А.Б. Динамика показателей гемостаза у детей с артериальными ишемическими инсультами // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2014. — № 4. — С. 21–29.

7. Abram H., Knepper L., Warty V., Painter M. Natural history, prognosis and lipid abnormalities of idiopathic ischemic childhood stroke // *J. Child Neurol.* — 1996. — Vol. 11. — P. 276–282.

8. Johnson C.J., Kittner S.J., McCarter R.J. et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26. — P. 46–51.

9. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31. — P. 1283–1288.

10. Kittner S.J., Adams R.J. Stroke in children and young adults // *Curr. Opin. Neurol.* — 1996. — Vol. 9. — P. 53–56.

REFERENCES

Abram H., Knepper L., Warty V., Painter M. Natural history, prognosis and lipid abnormalities of idiopathic ischemic childhood stroke. *J. Child Neurol.* 1996. Vol. 11. P. 276–282.

Evtushenko S.K. Insultы u detey. *Sovremennaya pediatriya*. 2010. № 3 (31). S. 175–182.

Guzeva V.I., Glebovskaja O.I., Pnjatishin A.E., Egiazarova I.I. Pozdnjaja klinicheskaja manifestacija perinatal'nyh cerebral'nyh insul'tov u detej // *Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta*. 2014. № 3. S. 16–28.

Johnson C.J., Kittner S.J., McCarter R.J. et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke*. 1995. Vol. 26. P. 46–51.

Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke*. 2000. Vol. 31. P. 1283–1288.

Kittner S.J., Adams R.J. Stroke in children and young adults. *Curr. Opin. Neurol.* 1996. Vol. 9. P. 53–56.

Komarova I.B., Zykov V.P. Klassifikatsiya CASCADE arterialnogo ishemicheskogo insulta v detskom vozraste. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2013. № 5. S. 10–15.

Minin A.V., Pshenichnaja K.I., Pal'chik A.B. Dinamika pokazatelej gemostaza u detej s arterial'nymi ishemičeskimi insultami // Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta. 2016. № 4. S. 21–29.

Zykov V.P., Vasilyev S.A., Komarova I.B. Ishemičeskij insult v detskom vozraste. Lechebnoye delo. 2009. № 9. S. 12–20.

Zykov V.P., Cherkasov V.G., Stepanishchev I.L. et al. Populyatsionnoye issledovaniye tserebralnogo insulta u detej v Moskve. Almanakh kliničeskoj meditsiny. 2005. № 8 (3). S. 5–9.

Комментарий на статью «Ишемический инсульт в детском возрасте (клинический случай)»

Проблема диагностики сосудистой патологии в детском возрасте, без сомнения, актуальна и нуждается в широком освещении на страницах специальных изданий.

Работа состоит из двух частей, первая — реферат, в котором освещены хорошо известные данные по эпидемиологии, классификации, синдромальной и топической диагностики ишемического инсульта у детей. Пытаясь скомпоновать имеющиеся данные, авторы применяли сложные фразеологические обороты, с противоречивыми смысловыми идиомами. Например: *«В частности, в остром периоде наблюдаются гемипарез, парез мимической мускулатуры по центральному типу, моторная афазия, локальная головная боль, нарушения сознания, судороги, мерцающие скотомы. То есть, в отличие от инсультов взрослых, для которых характерно преобладание общемозговой симптоматики в остром периоде, у детей преобладают очаговые симптомы, соответствующие*

пораженному бассейну головного мозга». К сожалению, головную боль, как и нарушения сознания, нельзя отнести к очаговым симптомам.

В статье много сложных для трактовки предложений, одновременно затрагивающих классификацию, клинические проявления и дифференциальный диагноз нарушений мозгового кровообращения.

Можно отметить, что при обсуждении генетических причин ишемических инсультов у детей слово «генетические» явилось единственным свидетельством изучения генома, различных вариантов мутаций, изменений организации хроматина и транскрипции генов при инсультах у детей.

Вторая часть, завершающая статью, представляет клинический случай с описанием неврологических проявлений острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии слева у ребенка 3 лет. Дифференциальная диагностика проведена с черепно-мозговой травмой, дана таблица наиболее значимых клинических симптомов и синдромов. Нужно подчеркнуть, что не представлены результаты лабораторной и параклинической диагностики, позволяющие уточнить причину инсульта, определить тактику лечения.

Если авторы примут во внимание предложенный комментарий, это может существенно улучшить итоги их работы в дальнейшем.

Ведущий научный сотрудник
НКО нейрохирургии ФГБНУ ИНЦХТ
д.м.н. Ларионов С.Н.

© Коллектив авторов, 2015

К ВОПРОСУ О МЯГКОТКАННОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ

А.В. Копцева, В.В. Мурга, Л.В. Кузнецова, Г.А. Сидоров, Т.Л. Костюкова, Е.А. Близнецова, О.В. Баранова
ВПО Тверская ГМА, Тверь, Россия

В статье обсуждается недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) как предрасполагающий фактор осложненного течения беременности и родов у женщин, родовой травмы шейного отдела позвоночника у новорожденных. Выявлено, что у детей с натальной травмой шейного отдела позвоночника более половины матерей (61,4%) и более одной трети отцов (34,1%) имели внешние признаки соединительнотканной дисплазии. Следует сказать, что сопряженность мезенхимальной несостоятельности и мягкотканной травмы шейного отдела позвоночника четко прослеживается в системе «мать–плацента–плод–новорожденный». Следует рекомендовать акушерам-гинекологам и неонатологам I этапа учитывать высокую частоту соматических заболеваний, акушерских и фенотипических маркеров НДСТ со стороны матери как показание к исследованию маточно-плацентарно-плодового кровотока, что впоследствии определяет тактику ведения беременности, а также выбор способа родоразрешения.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, новорожденные, роды, травма шейного отдела позвоночника, фенотипические признаки ДСТ.

TO THE QUESTION OF INJURY TO THE CERVICAL SPINE IN INFANTS

A.V. Koptseva, V.V. Murga, L.V. Kuznetsova, G.A. Sidorov, T.L. Kostyukova, E.A. Bliznetsova, O.V. Baranova
Tver State Medical Academy, Tver, Russia

The article discusses the undifferentiated connective tissue dysplasia as a predisposing factor for the complicated pregnancy and childbirth in women, birth trauma of the cervical spine in newborn. It was found that children with natal trauma of cervical spine more than half of the mothers (61.4%) and more than one third of fathers (34.1%) had the outward signs of connective tissue dysplasia. It should be noted that the dual mesenchymal insolency and soft tissue injuries of the cervical spine can clearly be seen in the “mother–placenta–fetus–newborn”. Should be advised obstetricians and gynecologists, and neonatologists stage I take into account the high frequency of somatic diseases, obstetric and phenotypic markers connective tissue dysplasia mother’s side as an indication to the study of utero-placental-fetal blood flow, which then determines the tactics of pregnancy, as well as the choice of mode of delivery.

Key words: connective tissue dysplasia, newborn, childbirth, trauma of the cervical spine, the phenotypic characteristics of the CTD.

Исследования последних лет убедительно доказывают, что недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) и беременность не являются простым сочетанием двух состояний организма женщины [6]. У 87,5% женщин с НДСТ отмечается осложненное течение беременности и родов, определяя тем самым высокий процент перинатальной заболеваемости и смертности [5]. Гестационные изменения гемодинамики, метаболизма, водно-электролитного обмена оказывают повышенную нагрузку на мезенхимальные струк-

туры и нередко отягощают течение беременности и родов, определяя высокий процент перинатальной заболеваемости, а это уже ставит проблему на медико-социальный уровень [3].

Интранатальный период является самым коротким в онтогенезе, но очень ответственным не только для матери, но и для рождающегося ребенка, а биохимические изменения, которые происходят в его организме, способны изменить онтогенетическую адаптацию.

Исследования, начатые в 80–90-х гг. школой О.М. Юхновой (1988) и А.Ю. Ратнера (2005),

показали, что к родовой травме приводит патологическое течение родового процесса [12, 16].

Однако многочисленные работы, опубликованные в последнее десятилетие показывают, что даже при физиологических родах отмечаются клинические признаки повреждения шейного отдела позвоночника, но носят уже мягкотканый характер и связаны, по мнению М.К. Михайлова (2001) и М.И. Скоробогач (2006), с особенностями развития краниовертебральной зоны и мышечного аппарата шейного отдела самого ребенка [9, 13].

Мягкотканная травма — растяжение связочных структур или мышечной ткани. Они могут происходить на фоне диспластических изменений позвоночного столба или без них. В последних случаях мягкотканые повреждения возникают и при нормально протекающих родах. Клиническая картина родовых мягкотканых повреждений шейного отдела позвоночника скудна и маскируется симптомами ишемического поражения ЦНС. В результате патологические изменения на уровне шейного отдела позвоночника не привлекают внимания медиков или им не придается должного значения, и своевременное ортопедическое лечение не проводится.

В настоящее время до конца не определены последствия нарушений морфофункциональной синхронизации матери и плода в интранатальный период. Требуют дальнейшего изучения особенности реализации генетической информации в период раннего постнатального развития в условиях мезенхимальной несостоятельности.

Цель исследования: дать клинико-неврологическую характеристику новорожденных с признаками мягкотканной травмы шейного отдела позвоночника для совершенствования системы наблюдения на первом году жизни.

Материалы и методы исследования

Обследовано 82 новорожденных ребенка. Основную группу исследования составили новорожденные с мягкотканной травмой шейного отдела позвоночника (МТШОП) — 44 ребенка. Мягкотканное сегментарное пора-

жение на шейном уровне диагностировалось при наличии клинических признаков родовой травмы у новорожденных детей в случае отсутствия структурных костных изменений по данным рентгенологического исследования шейного отдела позвоночника.

Клинически у детей отмечали снижение мышечного тонуса верхних конечностей, на фоне которого определялось напряжение мышц шейного отдела позвоночника, асимметричное положение головы и тела. На осторожную пальпацию дети реагировали плачем. В положении на боку отмечалось запрокидывание головы. Выявлялся синдром «укороченной шеи» за счет спазма мышц шейного отдела позвоночника, имела место скошенность теменно-затылочной области.

Оценка краниоцефальных стигм включала: МАР черепа (макроцефалия, ладьевидный череп, долихоцефалия, брахицефалия, асимметрия черепа, нависающая затылочная кость, уплощенный затылок, нависающий лоб, увеличенные надбровные дуги, врожденный дефект теменных костей (*foramina parietalia*), черепно-лицевая асимметрия и др.); МАР лица (асимметрия лица, «птичье» лицо, «кукольное» лицо, мелкие черты лица, прямая линия скошенного лба и носа, щели лица срединные, раздвоение подбородка); МАР глаз и век (эпикант, телекант, монголоидный и антимонголоидный разрезы глаз, гипертелоризм, гипотелоризм, дакриоцистит, глубокие глазницы, микрофтальмия, асимметрия глазной щели, голубые склеры, гипертрихоз, нарушения пигментации глаз, увеличение слезного мясца, неправильная форма зрачков, узкая глазная щель); МАР носа («седловидный» нос, «клювовидный» нос, плоское переносье, узкая переносица, широкие ноздри, короткий нос, искривленная носовая перегородка, искривленный нос, вывернутые ноздри, расширение спинки носа, раздвоение кончика носа); МАР челюстей (прогнатия, микрогнатия, микрогения, прогения, агнатия); МАР ушных раковин (разновеликие, асимметричные ушные раковины, низко расположенные ушные раковины, приросшие мочки, дисплазия ушных раковин, оттопыренные уши, насечки на мочках, анома-

лия развития завитка и противозавитка, приращенные мочки ушей, добавочные козелки, кожные периаурикулярные придатки уха и периаурикулярные ямки).

Контрольная группа была представлена 38 относительно здоровыми доношенными новорожденными без признаков дисплазии шейного отдела позвоночника. По половой принадлежности дети распределились следующим образом: мальчиков — 36 (43,9%), а девочек — 46 (56,1%). Соотношение мальчиков и девочек во всех группах также было одинаковым и достоверно не различалось.

Средняя масса тела детей с мягкоткаными сегментарными поражениями на шейном уровне — $3230,78 \pm 100,39$ г; средняя длина тела — $50,4 \pm 2,04$ см; окружность головы — $33,96 \pm 1,35$ см; окружность груди — $33,55 \pm 1,28$ см. Средняя масса тела детей из группы контроля составила $3589,46 \pm 90,6$ г; средняя длина тела — $49,5 \pm 2,29$ см; окружность головы — $35,15 \pm 1,81$; окружность груди — $35,50 \pm 1,59$ см. Морфологическая и функциональная зрелость детей соответствовала их гестационному возрасту. Дети из основной группы не имели тяжелых заболеваний со стороны внутренних органов, центральной нервной системы, грубых пороков развития. Все исследования, включая оценку неврологического профиля, проводились в динамике при рождении, в возрасте 1, 3, 6 месяцев и в 1 год жизни.

О состоянии новорожденных детей судили по данным общего клинического и неврологического обследования. Оценка физического развития детей проводили на основании методических рекомендаций, разработанных Г.М. Дементьевой (1984).

В работе использованы критерии НДСТ Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1987); рекомендации по выявлению малых аномалий развития (Попов И.В., 2005); метод разделения стигматизации (Хацкель С.Б., 1994).

Для оценки патологии нервной системы применялась классификация перинатальных поражений нервной системы у детей раннего возраста, предложенная Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (2000).

При проведении обследования, кроме общеклинических, использовались методы: нейросонография, спинальная ультрасонография [8] в режиме реального времени (LOGIQ 400, датчик 5–7 МГц), доплерометрия мозгового кровотока (СМА, IR). Все исследования, включая оценку неврологического профиля, проводились в динамике при рождении (в ранний неонатальный период) и в возрасте 1 месяца жизни. Для определения характера мозгового кровотока использовались доплерометрические параметры — систолический и диастолический кровотоки в средней мозговой артерии, индекс резистентности (IR).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Exel с функцией «Анализ данных».

Результаты и обсуждение исследования

Дебютом исследования послужила оценка факторов, определяющих здоровье — генеалогических, биологических и социально-средовых. Анализ генеалогического анамнеза у детей с мягкотканой травмой проводился с учетом главных и второстепенных признаков НДСТ у родителей (рис. 1).

Так, более половины матерей (61,4%) и более одной трети отцов (34,1%) детей основной группы имели внешние признаки соединительнотканной дисплазии. Наличие признаков НДСТ у матери, а также присутствие главных признаков у отца являлись неблагоприятными факторами генеалогического анамнеза.

Анализ данных антенатального анамнеза показал, что наиболее значимыми риск-факторами периода внутриутробного развития у детей основной группы являлись такие как фетоплацентарная недостаточность (ФПН), синдром задержки развития плода, медикаментозное сопровождение и наличие стресса во время беременности, представленные в табл. 1.

Следует обратить внимание на высокую частоту встречаемости признаков ФПН, что согласуется с исследованиями, проведенными А.В. Клемёновым (2005) и Т.Ю. Смольновой

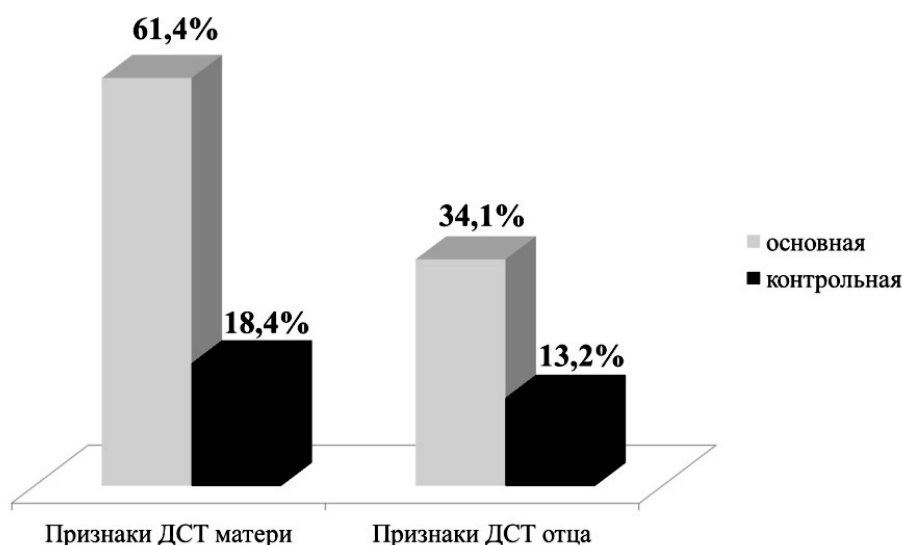


Рис. 1. Частота встречаемости признаков НДСТ у родителей обследованных детей, %

Fig. 1. Frequency of symptoms CTD parents and children examined, %

Таблица 1

Частота антенатальных факторов риска у обследованных новорожденных, n и % The frequency of antenatal risk factors examined newborns, n and %			
Патологический фактор во время родов	Группы обследования		P
	Основная n = 44	Контроля n = 38	
Медицинское сопровождение	42 (95,5)	15 (39,5)	<0,01
Стресс во время беременности	42 (95,5)	28 (73,6)	Нет данных
Фетоплацентарная недостаточность	36 (81,8)	13 (34,2)	<0,05
Синдром задержки развития плода	16 (36,4)	5 (13,2)	<0,05

(2010), и подтверждает, что внутриутробная гипоксия является «универсальным» патогенетическим механизмом в пренатальном периоде [1, 3].

У обследованных новорожденных с мягкой травмой шейного отдела позвоночника визуально были обнаружены 64 вида стигм дизэмбриогенеза из 11 анатомо-топографических зон (рис. 2). Дети группы контроля имели в 3 раза меньше малых аномалий развития —

22 стигмы из 8 анатомо-топографических зон, что является отражением процессов дизонтогенеза плода [15].

По данным наших исследований, у детей основной группы имела место наибольшая представленность краниоцефальных фенотипов (100%), а также аномалий ушной раковины и глаз (61,4%), что согласуется с исследованиями, проведенными С.Б. Хацкель (2005), и доказывает общность их происхождения из одного

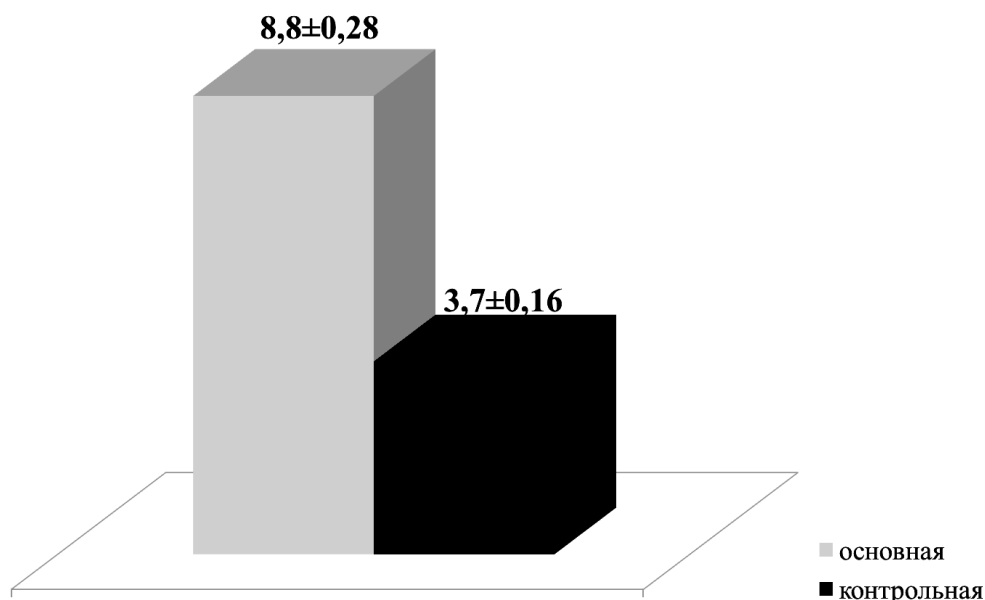


Рис. 2. Среднее количество стигм у обследованных детей, ед.

Fig. 2. The average number of stigmas of the examined children, un.

эмбрионального листка [14]. Выявленная особенность позволяет предположить формирование диспластических изменений краниоспинального отдела на фоне внутриутробной гипоксии, что и объясняет относительную «недостаточность» мягкотканного каркаса на этом уровне, и еще до рождения «предрасполагает» к родовой травме.

В группе детей с МТТШОП у 83,78% новорожденных зарегистрированы МАР кожи, что почти в 2,5 раза больше, чем у детей контрольной группы ($\chi^2 = 6,805$, $p_{6,5} = 0,009$). В основной группе у 47 (90,38%) новорожденных отмечены МАР конечностей и пальцев рук, что в 3,3 раза больше, чем у детей из группы контроля, где указанный показатель составил 35,71% ($\chi^2 = 15,570$, $p_{9,8} = 0,000$). Среди детей основной группы диагностировались симптомы, свидетельствующие о цервикальной неполноценности: симптом «короткой шеи» — у 34,1%, «тюленьих лапок» — у 18,2%, кривошея — в 11,4% случаев, защитное напряжение шейно-затылочных мышц — у 22,7% детей. Ведущим клиническим синдромом среди обследованных основной группы являлась мышечная гипотония,

преимущественно верхнего плечевого пояса, которая диагностировалась в 100% случаев (против 15,8% в контроле). У новорожденных с диспластическими поражениями шейного отдела позвоночника наиболее грубо страдали безусловные рефлексы: хватательный не вызывался у 15,9%, Робинсона — у 27,3%.

При динамическом наблюдении мышечная гипотония сменялась физиологическим мышечным тонусом в 3 месяца жизни у 34,1% детей основной группы, в 6 месяцев — у 56,8%, к 1 году — у 90,9%. У 9 детей с мягкотканной дисплазией шейного отдела позвоночника в 3 месяца жизни выявлен гипертонус мышц ног в виде опоры на «цыпочки», подошвенной флексии пальцев, оживлении сухожильных рефлексов. К 1 году у 3 пациентов диагностирован синдром пирамидной недостаточности.

На УЗИ шейного отдела позвоночника отмечались признаки нарушенных соотношений на уровне С1–С2, выявлялись признаки отека мягких тканей ШОП. На рентгенограммах картина в большинстве случаев была неинформативной в силу нечеткости структур шейного отдела позвоночника. Выявлялась

гиперэкстензия затылочной кости, примыкание ее к задней дуге атланта, асимметрия сочленения С1–С2 в результате небольшого расхождения боковых масс атланта по ширине.

Почти у всех новорожденных основной группы исследования отмечались признаки перинатального поражения ЦНС (90,9%), симптомы которого появлялись к концу раннего неонатального периода и доминировали в клинической картине, «маскируя» тем самым проявления травматического поражения, что и создает определенные диагностические трудности. В то время как у детей группы контроля частота церебральной ишемии составила всего 15,8%. Структура церебральных нарушений была представлена в основном гипоксически-ишемическим поражением ЦНС I–II степени с ведущим синдромом гипервозбудимости, который, по мнению А.Б. Пальчика (2011), считается более легким проявлением церебральной ишемии и часто рассматривается как адаптационный синдром [11]. Однако выявленные высокие показатели индекса резистентности средней мозговой артерии (рис. 3), которые сохранялись на протяжении первого месяца жизни у детей с МТШОП, могут свидетельствовать о снижении мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии и об отсутствии оптимального восстановления церебральной гемодинамики в этой зоне.

Вышеизложенные клинические изменения подтверждаются результатами биохимического исследования уровня магния в сыворотке крови новорожденных детей. У каждого четвертого ребенка (25,0%) с МТШОП отмечено погранично низкое значение этого внутриклеточного катиона, а именно менее 0,75 ммоль/л. Н.П. Шабаловым с соавт. (2004) отмечено, что основной причиной гипомagneмии в неонатальный период является малое поступление магния от матери к плоду, и в 30–50% случаев это заболевание является признаком перенесенной хронической внутриутробной гипоксии [11]. Следует отметить, что, по мнению многих исследователей, даже транзиторная гипомagneмия в этот возрастной промежуток способна существенно повлиять на процессы первичной адаптации

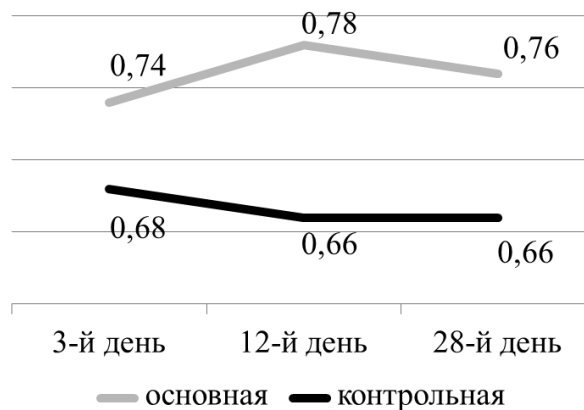


Рис. 3. Показатели индекса резистентности средней мозговой артерии у обследованных детей, ед.

Fig. 3. The resistance index of middle cerebral artery of the examined children, un.

новорожденного ребенка и требует безотлагательной коррекции [2, 10].

Подводя предварительный итог, следует сказать, что сопряженность мезенхимальной несостоятельности и мягкотканной травмы шейного отдела позвоночника четко прослеживается в системе «мать–плацента–плод–новорожденный». В связи с этим особое значение приобретает необходимость использования онтогенетических (биологических) принципов исследования этих двух состояний, особенно на начальных этапах постнатального развития, требующих этапного мониторинга [7].

В основе медицинского сопровождения процессов роста, развития, питания и воспитания ребенка лежит система динамического наблюдения за детьми, направленная на обеспечение оптимального уровня здоровья ребенка. Профилактическая работа врача-педиатра начинается с дородовых патронажей и зависит от преемственности акушеров-гинекологов и неонатологов.

Одной из ведущих рекомендаций следует считать мероприятия по антенатальной, т.е. первичной профилактике мягкотканной травмы на фоне диспластических изменений шейного отдела позвоночника и рекомендовать акушерам-гинекологам и неонатологам I этапа рассматривать высокую частоту соматических

заболеваний, акушерских и фенотипических маркеров НДСТ со стороны матери как показание к исследованию маточно-плацентарно-плодового кровотока, что впоследствии определит тактику ведения беременности, а также выбор способа родоразрешения.

Детям с соединительнотканной дисплазией шейного отдела позвоночника на 1-м году жизни целесообразно проведение мероприятий, направленных на стимуляцию развития мышечного корсета: массаж общий стимулирующий 4 раза в год, лечебная физкультура по 20 минут 2 раза в день ежедневно, плавание, физиолечение, профилактика и лечение рахита.

Выводы

Проведенное исследование показало высокую информативность оценки фенотипических признаков диспластического поражения шейного отдела позвоночника у новорожденных с признаками мягкотканной травмы ШОП с учетом основных принципов онтогенетического развития. Необходим мультидисциплинарный подход к формированию здоровья детей с диспластическими изменениями шейного отдела позвоночника и натальной мягкотканной травмой шейного отдела.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую информативность оценки фенотипических признаков диспластического поражения шейного отдела позвоночника у новорожденных.

Кузнецова Лариса Владимировна,
к.м.н., доц. кафедры педиатрии и детской хирургии Петрозаводского государственного университета,
главный внештатный детский невролог МЗ РК
e-mail: lora5075@mail.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Лешко Е.С. Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии // *Российский медицинский журнал*. — 2010. — № 6. — С. 41–46.

2. Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных / Прил. к *Российскому вестнику перинатологии и педиатрии*. — М., 2000.

3. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. — М.: Информтех, 2006.

4. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. — М., 2005.

5. Козина О., Ищенко А., Федорова Е., Россейкина М., Долгушина Л. Комплексное лечение беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Врач*. — 2008. — № 10. — С. 92–94.

6. Копцева А.В., Виноградов А.Ф. Формирование задержки внутриутробного развития, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57, № 2. — С. 84–90.

7. Копцева А.В., Виноградов А.Ф., Мурга В.В., Рассказов Л.В., Костюкова Т.Л. Клинико-функциональные особенности травматического поражения мягких тканей шейного отдела позвоночника у новорожденных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — № 6. — С. 17–21.

8. Кузнецова Л.В., Тимонен С.В., Крылов А.А., Мельников А.В. Возможности спинальной ультрасонографии в диагностике перинатальных поражений шейного отдела позвоночника и спинного мозга у новорожденных // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2005. — № 2. — С. 33–40.

9. Михайлов М.К. Рентгенодиагностика родовых повреждений позвоночника. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.

10. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володиной. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — (Серия «Национальные руководства»).

11. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. — 2-е изд., доп. — М.: Медпресс-информ, 2011.

12. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения. — 2-е изд. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2005.

13. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. — М.: Бином, 2006.

14. Скоробогач М.И. Особенности диагностики и лечения последствий родовой травмы шейного отдела позвоночника у детей (клинико-анатомическое, экспериментальное и нейрофизиологическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.

15. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., Тиссен Т.П. Спинальная ангионеврология: Руководство для врачей. — СПб.–М.: Медпресс-информ, 2003.

16. Хацкель С.Б. Возможности прогнозирования степени нарушения развития детей с перинатальными повреждениями головного мозга на основании оценки уровня стигматизации // *Международ. мед. обзоры.* — 1994. — № 3. — С. 194–197.

17. Ходос Х.Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение. — Иркутск: Вост.-Сиб. кн. изд-во, 1984.

18. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебн. пособие: В 2 т. — Т. I. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Медпресс-информ, 2004.

19. Юхнова О.М., Моисеенко С.П., Лангофер М.С. и др. Клиника, диагностика и лечение и профилактики натальных травм позвоночного столба и спинного мозга у новорожденных: Методические рекомендации. — Тюмень, 1988.

REFERENCES

Adamyan L.V., Smolnova N.Yu., Leshko E.S. Diagnostika i taktika vedeniya bolnykh s displaziej soedinitelnoj tkani v akusherstve i ginekologii. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2010. № 6. S. 41–46.

Dementjeva G.M., Veltishhev Yu.E. Profilaktika narushenij adaptacii i boleznij novorozhdennykh. *Pril. k Rossijskomu vestniku perinatologii i pediatrii.* Moscow, 2000.

Khackel S.B. Vozmozhnosti prognozirovaniya stepeni narusheniya razvitiya detej s perinatalnymi povrezhdeniyami golovnogogo mozga na osnovanii ocenki urovnya stigmatizacii. *Mezhdunar. med. obzory.* 1994. № 3. S. 194–197.

Khodos Kh.G. Malye anomalii razvitiya i ikh klinicheskoe znachenie. *Irkutsk: Vost.-Sib. kn. izd-vo,* 1984.

Klemenov A.V. Nedifferencirovannaya displaziya soedinitelnoj tkani. *Moscow: Informteh,* 2006.

Klemenov A.V. Nedifferencirovannye displazii soedinitelnoj tkani. *Moscow,* 2005.

Kopceva A.V., Vinogradov A.F. Formirovanie zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya, associirovannoj s nedifferencirovannoj displaziej soedinitelnoj tkani. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2012. T. 57, № 2. S. 84–90.

Kopceva A.V., Vinogradov A.F., Murga V.V., Rasskazov L.V., Kostyukova T.L. Kliniko-funkcionalnye oso-

bennosti travmaticheskogo porazheniya myagkih tkanej shejnogo otdela pozvonochnika u novorozhdyonykh. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2012. № 6. S. 17–21.

Kozinova O., Ishhenko A., Fedorova E., Rossejkina M., Dolgushina L. Kompleksnoe lechenie beremennykh s nedifferencirovannoj displaziej soedinitelnoj tkani. *Vrach.* 2008. № 10. S. 92–94.

Kuznetsova L.V., Timonen S.V., Krilov A.A., Melnikov A.V. The possibilities of spinal ultrasonography in diagnosing of perinatal cervical cord and spine damage in newborns. *Neurosurgery and Neurology of Pediatric.* 2005. № 2. P. 33–40.

Mikhajlov M.K. Rentgenodiagnostika rodovyh povrezhdenij pozvonochnika. *Moscow: Geotar-med,* 2001.

Neonatologiya: nacionalnoe rukovodstvo / Pod red. N.N. Volodina. *Moscow: Geotar-Media,* 2009. (Seriya «Nacionalnye rukovodstva»).

Palchik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Nevrologiya nedonoshennyh detej. 2-e izd., dop. *Moscow: Medpress-inform,* 2011.

Ratner A.Yu. Nevrologiya novorozhdennykh: Ostryj period i pozdnie oslozhneniya. 2-e izd. *Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy,* 2005.

Ratner A.Yu. Nevrologiya novorozhdennykh. *Moscow: Binom,* 2006.

Shabalov N.P. Neonatologiya: Uchebn. posobie: V 2 t. T. I. 3-e izd., ispr. i dop. *Moscow: Medpress-inform,* 2004.

Skorobogach M.I. Osobennosti diagnostiki i lecheniya posledstvij rodovoj travmy shejnogo otdela pozvonochnika u detej (kliniko-anatomicheskoe, eksperimentalnoe i nejrofiziologicheskoe issledovanie): Dis. ... d-ra med. nauk. *Moscow,* 2006.

Skoromec A.A., Skoromec A.P., Skoromec T.A., Tischen T.P. Spinalnaya angionevrologiya: Rukovodstvo dlya vrachej. *Saint Peterburg — Moskva: Medpress-inform,* 2003.

Yukhnova O.M., Moiseenko S.P., Langofer M.S. et al. Клиника, диагностика и лечение и профилактика натальных травм позвоночного столба и спинного мозга у новорожденных: Методические рекомендации. *Тюмень,* 1988.

© Коллектив авторов, 2015

ИНТРАДУРАЛЬНЫЕ АРАХНОИДАЛЬНЫЕ КИСТЫ СПИННОГО МОЗГА И ПЕРВИЧНЫЙ СИНДРОМ ФИКСИРОВАННОГО СПИННОГО МОЗГА

А.М. Ходоровская¹, М.Р. Маматханов², К.А. Самочерных², В.А. Хачатрян²

¹Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

²СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Арахноидальные кисты пояснично-крестцового отдела спинного мозга выявляются редко. Для данных кист характерно бессимптомное течение заболевания, однако они могут обуславливать симптоматику компрессии спинного мозга и его корешков. Сочетание данных кист с врожденными аномалиями развития спинного мозга может указывать на врожденный генез арахноидальных кист. В нашей работе мы представляем три клинических наблюдения интрадуральных экстрамедуллярных арахноидальных кист пояснично-крестцового отдела, клиническое течение которых осложнилось развитием первичного синдрома фиксированного спинного мозга, и обсуждаем вопросы патогенеза и методы хирургического лечения при данной патологии.

Ключевые слова: арахноидальные интрадуральные кисты пояснично-крестцового отдела, первичный синдром фиксированного спинного мозга.

SPINAL INTRADURAL EXTRAMEDULLAR ARACHNOID CYSTS WITH PRIMARY TETHERED CORD

A.M. Khodorovskaya¹, M.R. Mamathanov², K.A. Samochernyh², W.A. Khachatryan²

¹Children's Hospital N 5, Saint Petersburg, Russia

²Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Spinal arachnoid cysts in the lumbosacral region is relatively rare. These cysts are usually asymptomatic but may produce symptoms by compressing the spinal cord or nerve roots. The association of such cysts with other congenital anomalies lends evidence to the developmental origin of arachnoid cysts. We report of 3 cases of lumbosacral intradural extramedullar arachnoid cyst with primary tethered cord and discuss the etiopathogenesis and management options.

Key words: lumbosacral intradural extramedullar arachnoid cysts, primary tethered cord.

Арахноидальные кисты спинного мозга (АКСМ) являются редкой патологией у детей [5, 13, 31 и др.]. Среди экстрамедуллярных кист спинного мозга, выявляющихся в детском возрасте, чаще встречаются эпидуральные и дорсальные АКСМ [11, 29]. Клиническая картина АКСМ не специфична [40]. Мы представляем обзор литературы и три наблюдения больных с интрадуральными АКСМ, клиническое течение которых было осложнено первичным синдромом фиксированного спинного мозга.

Клиническое наблюдение 1

Больной П., 17 лет, поступил в РНХИ в 2012 г. с жалобами на недержание мочи как в дневное, так и в ночное время, боли в поясничном отделе позвоночника. Из анамнеза извест-

но, что ребенок наблюдался урологом по поводу нейрогенного мочевого пузыря. За два года до госпитализации недержание мочи стало постоянным. При ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря был выявлен двухсторонний уретрогидронефроз, значительный объем остаточной мочи (450 мл). В 2011 г. больному была проведена эпицистостомия. В течение года перед госпитализацией больного периодически стала беспокоить боль в спине, появилась быстрая утомляемость при ходьбе. При поступлении клиническая картина была представлена недержанием мочи, нижним парапарезом, болевым синдромом. На КТ спинного мозга определяется истончение, деформация дужек крестцовых позвонков S1–S4. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника:

на уровне L4–S3 определяется дорсальная интрадуральная киста размерами 37×63×140 мм с ровными четкими контурами, оттесняющая корешки спинного мозга кпереди. При проведении стимуляционной нейромиографии определяется нарушение проводимости спинного мозга на уровне L4–L5 S>D. На операции: ламинотомия L4–S5. Вскрывалась слабо пульсирующая твердая мозговая оболочка. Выявлено бледно-серого цвета плотноэластической консистенции образование (киста), полностью заполняющее терминальную цистерну. Стенки кисты спаяны с корешками спинного мозга; проводился радикулолиз. В рану поступает ликвор из проксимальных отделов позвоночного канала. Фрагменты дужек и остистых отростков уложены на место. На контрольном МРТ (на 13-е сутки после операции) киста не визуализируется. В послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика в виде регресса болевого синдрома, появление ощущения наполнения мочевого пузыря. Больной в компенсированном состоянии был выписан.

Клиническое наблюдение 2

Больная А., 17 лет, поступила в РНХИ в 2011 г. с жалобами на частые императивные позывы к мочеиспусканию, нарушение чувствительности в правой ноге, слабость в нижних конечностях, деформацию пальцев правой стопы. Из анамнеза известно, что считает себя больной с 2006 г., когда после прыжков в длину на уроке физкультуры (без факта травмы) стала отмечать нарастание слабости в нижних конечностях, снижение чувствительности в правой ноге, частые позывы к мочеиспусканию. Клиническая картина заболевания при поступлении была представлена: нижним парапарезом (3 балла в правой ноге; 4 балла в левой ноге); гипестезией болевой и температурной чувствительности в правой ноге; нарушением мочеиспускания в виде частых императивных позывов. На КТ-миелографии пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга определялось контрастирование кисты на уровне L3–S5. На МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга выявляется экстремедулярная дорсальная

киста размерами 68×16×18. Spina bifida S1–S4, через которую киста пролабирует экстравертебрально. На стимуляционной нейромиографии: нарушения проводимости спинного мозга на уровне L4–S1 с вторичной аксонопатией правого *n. peroneus*. На операции: единым блоком выпилены и приподняты медиальные отделы дужек и остистые отростки S1–S4. Твердая мозговая оболочка вскрывалась срединным разрезом. Стенки кисты были спаяны с корешками и спинным мозгом. Конус и эпиконус расположены на уровне L4–L5 позвонков. Корешки S1–S4 имели горизонтальный ход. Проводился миелорадикулолиз под электрофизиологическим контролем. Рассекалась утолщенная терминальная нить. Направление хода корешков стало нисходящим. Фрагменты дужек и остистых отростков уложены на место, фиксированы. В раннем послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика в виде восстановления контроля мочеиспускания, увеличения силы в правой ноге до 4 баллов.

Клиническое наблюдение 3

Больная Ч., 4 года, поступила в РНХИ в 2006 г. с жалобами на задержку мочеиспускания, слабость в правой ноге. Из анамнеза известно, что врожденная патология каудальных отделов спинного мозга была заподозрена интранатально на УЗИ плода. После рождения у ребенка в пояснично-крестцовой области по средней линии было выявлено плотное патологическое образование, покрытое неизменной кожей, выступающее над ее уровнем. До года у ребенка сформировалась задержка мочеиспускания. С 1 года 2 месяцев родители отмечали, что ребенок стал прихрамывать на одну ногу. Проводимые курсы консервативной терапии, назначаемые неврологом и нефрологом, не дали положительной динамики. При поступлении клиническая картина была представлена нарушением функции тазовых органов по периферическому типу, вялым парезом в правой ноге до 4 баллов. На КТ головного мозга выявляется низкое расположение миндалик мозжечка (на уровне большого затылочного отверстия). На МРТ спинного мозга терминаль-

ный отдел конуса спинного мозга расположен на уровне позвонка L4. Выявляется сирингомиелическая полость на уровне L1 и определяется дорсальная арахноидальная киста на уровне L3–S5 размерами 100×29×32 мм. На операции: ламинотомия L2–L1, рубцово-хрящевые структуры L3–S2 удалены. Твердая мозговая оболочка вскрыта, обнаруженная многокамерная кистозная полость вскрывалась и отделялась от корешков и твердой мозговой оболочки. После проведенного миеломенингоградикулолиза направление хода корешков стало нисходящим. В послеоперационном периоде отмечен регресс двигательных нарушений. Больная в компенсированном состоянии была выписана.

Впервые АКСМ была выявлена в 1898 г. при проведении аутопсии [9]. О первой успешной операции по удалению арахноидальной кисты спинного мозга в 1915 г. доложили Дж. Коллинс (J. Collins) и Г.Е. Маркс (H.E. Marks) [10].

Р.Б. Кловард (R.B. Cloward) (1968) при обработке литературных источников за 70 лет выявил, что у 91 больного в 65% случаев АКСМ определялись в грудном отделе, в 12% — в груднопоясничном, в 13% — поясничном и пояснично-крестцовом, в 6,6% — в крестцовом и 3,3% — в шейном отделе [9]. В работе А.Е. Бонда (A.E. Bond), Дж. Зада (G. Zada), И. Боуэна (I. Bowen) и соавт. (2012), основанной на ретроспективном анализе данных 31 больного с АКСМ от 1 года до 17,5 лет, выявлено, что у детей интрадуральные кисты выявляются преимущественно в грудном и шейном отделах (67%), а экстрадуральные кисты — в поясничном и крестцовом отделах [5].

Более 80% арахноидальных кист располагаются в заднем спинальном арахноидальном пространстве [11, 13, 29]. Интрадуральные АКСМ встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин, могут манифестировать в любом возрасте, но чаще всего выявляются у больных 30–40 лет [16].

АКСМ бывают единичными и множественными [25, 26, 37]. А также могут сочетаться с менингоцеле и мальформацией расщепленного спинного мозга [3, 5, 33], сирингомиелией [18, 36]. С.К. Джеин (S.K. Jain), И.В. Сундар

(I.V. Sundar), В. Шарма (V. Sharma) и Р.С. Гоэл (R.S. Goel) в своей работе (2012) описали сочетание интрадуральной арахноидальной кисты и удлинённого спинного мозга [19].

В двух представленных нами наблюдениях у больных отмечалось удлинение каудальных отделов спинного мозга. В одном из них интрадуральная киста сочеталась с утолщенной терминальной нитью и *spina bifida* на уровне кисты.

По отношению к твердой мозговой оболочке АКСМ разделяются на экстрадуральные и интрадуральные. По отношению к спинному мозгу — на вентральные, дорсальные, латеральные. АКСМ разделяют на первичные и вторичные. Вторичные (приобретенные) АКСМ формируются после устранения спинальных дисрафий, воспалительных заболеваний спинного мозга, травм спинного мозга, субархноидальных кровоизлияний, хирургических вмешательств [17, 28, 34, 39 и др.]. К первичным относятся идиопатические АКСМ [22].

Этиология АКСМ в настоящее время до конца не выяснена. Однако считается, что АКСМ могут быть как врожденного, так и приобретенного генеза [3, 5, 11, 28 и др.].

Б. Аараби (B. Aarabi), Дж. Пастернак (G. Pasternak), О. Гурко (O. Hurko), М.Л. Донлин (M.L. Donlin) в своей работе (1979) указали на возможный наследственный характер АКСМ. Авторы описали два поколения (5 чел.) в одной семье, у которых были выявлены арахноидальные кисты спинного мозга [21]. АКСМ описаны у пациентов с синдромом Марфана, болезнью Рекленгаузена, аутосомнодоминантным поликистозом почек, что может свидетельствовать об их врожденном генезе [4, 6, 35].

П. Верга (P. Verga) (1925), основываясь на том, что в раннем эмбриональном периоде в процессе образования оболочек спинного мозга мягкая и паутинная оболочки соединены между собой трабекулами, предполагает, что аномальная пролиферация трабекул, возможно, является причиной формирования арахноидальных кист. Подтверждением данной гипотезы является то, что АКСМ иногда бывают многокамерными [9].

В представленном нами наблюдении у больной Ч. наличие кисты спинного мозга было заподозрено интранатально, и киста была многокамерной. Формирование позвонков, прилежащих к кисте, происходило в условиях давления кисты на прилежащие костные структуры, что, вероятно, объясняет наличие деформации прилежащих к кисте дужек и остистых отростков позвонков в виде гребнеобразного выпячивания.

Дж. Перрет (G. Perret), Д. Грин (D. Green), Дж. Келлер (J. Keller) (1962) предположили, что интрадуральные арахноидальные кисты формируются из septum posticum Schwalbe (эмбриональной арахноидальной мембраны, разделяющей по средней линии заднее субарахноидальное пространство в шейном и грудном отделах) [32]. Вероятным подтверждением данной гипотезы является высокая частота встречаемости АКСМ в грудном отделе. Но данная гипотеза не объясняет формирование вентрально расположенных АКСМ и дорсально расположенных кист в поясничном и крестцовом отделах [16].

Г. Кулендал (H. Kuhlenthal) (1959) полагал, что АКСМ формируются в постнатальном периоде. На фоне пульсации ликвора в зонах истончения арахноидальной оболочки постепенно происходит формирование ее дивертикула, а кратковременное повышение ликворного давления приводит к смыканию краев этого дивертикула [31].

А. Фортуна (A. Fortuna), Э. Ла Торре (E. La Torre), П. Киапетта (P. Ciappetta) считают (1977), что эпидуральные, интрадуральные, периневральные кисты спинного мозга формируются в результате гипертрофии и растяжения пахионовых грануляций на фоне транзиторных подъемов ликворного давления. Авторы полагают, что подтверждением данной гипотезы является большая частота встречаемости периневральных кист Тарлова по сравнению с другими кистами оболочек спинного мозга [16].

Косвенным подтверждением ликвородинамических гипотез является клапанный механизм увеличения АКСМ. Наличие клапанного механизма подтверждено многими исследова-

телями на основании интраоперационных данных, миелографии, различных методик МРТ [22, 31, 34 и др.].

Г.Дж. Ли (H.J. Lee) и Д.И. Чо (D.Y. Cho) полагают, что травма позвоночника может быть не причиной формирования АКСМ, а пусковым механизмом клинической манифестации [23].

М.В. Наборс (M.W. Nabors), Т.Дж. Пейт (T.G. Pait), Е.Б. Бирд (E.B. Byrd) и соавт. (1988) разделили все оболочечные кисты спинного мозга на три типа. К I типу относятся экстрадуральные кисты, не содержащие нервных корешков. Первый тип разделяется на два подтипа: I_a — экстрадуральные арахноидальные кисты и I_b — крестцовые менигоцеле и скрытые крестцовые менигоцеле. Ко II типу относятся экстрадуральные кисты, содержащие нервные корешки (кисты Тарлова), III тип — интрадуральные менигиальные и интрадуральные арахноидальные кисты [27].

Клиническая картина АКСМ зависит от локализации и представлена болевым синдромом, двигательными, сенсорными нарушениями, дисфункцией тазовых органов. По мнению большинства авторов, ведущим клиническим синдромом является компрессия спинного мозга [30, 31, 36 и др.]. Однако усиление (появление) боли в спине при проведении теста Вальсальвы указывает на наличие ликвородинамических нарушений у больных с АКСМ [23].

В большинстве случаев у больных с АКСМ отмечается постепенное нарастание неврологического дефицита за счет увеличения размеров кисты, компремирующей спинной мозг [14, 36, 40 и др.]. Но некоторые авторы описывают внезапное нарастание неврологического дефицита [29].

У больных П. и Ч. неврологический дефицит был обусловлен компрессией корешков и сакральных сегментов спинного мозга (в которых расположен спинальный парасимпатический центр (S1–S4)). Нарушения мочеиспускания представлены различными вариантами клинического течения арефлекторного мочевого пузыря.

При вентрально расположенных арахноидальных кистах спинного мозга на фоне увели-

чения размеров кисты происходит сдавливание передней спинальной артерии и развитие миелоишемии, что клинически проявляется «несовпадением» уровня неврологического дефицита и локализации кисты [40].

При дорсально расположенных интрадуральных арахноидальных кистах пояснично-крестцового отдела такое «несовпадение», вероятно, может быть обусловлено сдавливанием корешковой артерии, однако в приведенном клиническом наблюдении пациентки А. компрессии корешковой артерии интраоперационно не наблюдалось.

У больной А. манифестация заболевания отмечалась после прыжков в длину (кратковременном избыточном сгибании позвоночника и растяжении спинного мозга). Интрадуральная АКСМ на уровне L3–S5 позвонков пролабировала через дефект дужек S1–S3 и, следовательно, не компремировала парасимпатический центр мочеиспускания. Нарушения мочеиспускания (императивные позывы) характерны для супрасакрального нейрогенного мочевого пузыря. В данном случае отмечалось «несовпадение» локализации кисты и уровня неврологического дефицита. Мы полагаем, что клиническая картина была обусловлена первичным синдромом фиксированного спинного мозга.

Во всех трех наблюдениях киста заполняла терминальную цистерну, ограничивая подвижность спинного мозга в ростральном направлении. Учитывая неспецифичность неврологической симптоматики синдрома фиксированного спинного мозга, клиническая картина компрессии крестцовых сегментов выступала на первый план.

Диагностика АКСМ осуществляется с использованием различных методов визуализации: КТ-миелографии, МРТ спинного мозга [12, 15, 22 и др.].

Дифференциальный диагноз проводят с другими объемными образованиями, расположенными в позвоночном канале: кистозной опухолью, абсцессом, паразитарной кистой, синовиальной кистой, дермоидом, нейроэнтальной кистой [21, 22, 31].

Методы хирургического лечения АКСМ включают микрохирургическое иссечение сте-

нок кисты, фенестрацию кисты, чрезкожную пункцию и эвакуацию содержимого кисты с использованием различных методов навигации, кистоперитонеальное (плевральное, атриальное) шунтирование [7, 8, 17, 24 и др.].

На выбор тактики хирургического лечения влияет локализация кисты. При вентрально расположенных кистах методом выбора хирургического лечения является фенестрация стенок кисты [1, 4, 11].

Вероятно, фенестрация и/или резекция каудальных и ростральных стенок дорсальных интрадуральных АКСМ, расположенных в грудном и шейном отделе, оправдана, так как происходит восстановление проходимости ликворных пространств, на фоне которого отмечается регресс неврологического дефицита, как было показано в работе П. Евангелу (P. Evangelou), Дж. Мейксенсбергера (J. Meixensberger), М. Бернарда (M. Bernhard) и соавт. (2013) [11].

Некоторые авторы при дорсальных интрадуральных АКСМ предпочитают проведение фенестрации стенок кисты. Так как при микрохирургическом отделении стенки кисты от спинного мозга, а особенно от корешков конского хвоста, возможны необратимые повреждения [17].

При хирургии дорсальных интрадуральных АКСМ, расположенных в пояснично-крестцовом отделе, как например в представленных нами случаях, методом выбора, по нашему мнению, является иссечение стенок кисты. Фенестрация стенок кисты обеспечивает восстановление нормальной ликвородинамики и устраняет компрессию спинного мозга, однако не удаленные стенки кисты могут ограничивать подвижность спинного мозга.

В представленных нами наблюдениях микрохирургическое иссечение стенок кисты проводилось под контролем нейрофизиологического мониторинга, что позволило избежать необратимых повреждений спинного мозга и корешков.

В зависимости от локализации, размеров АКСМ, длительности и степени компрессии спинного мозга, результаты хирургического лечения весьма вариабельны. Так, частичный

регресс неврологического дефицита отмечался в 45–70% случаев, а полное восстановление утраченных функций отмечалось у 20–30% больных [2, 5, 24 и др.]

Заключение

В настоящее время ни одна из предложенных гипотез полностью не объясняет механизм формирования арахноидальных кист спинного мозга, и, вероятно, генез арахноидальных кист зависит от многих факторов. Два из трех представленных наблюдений (наличие «удлиненного» спинного мозга, утолщенной терминальной нити, spina bifida) свидетельствуют о врожденном характере арахноидальных кист спинного мозга, манифестирующих в детском возрасте. Клиническая картина дорсальных интрадуральных арахноидальных кист пояснично-крестцового отдела обусловлена компрессией спинного мозга, ликвородинамическими нарушениями, а также синдромом фиксированного спинного мозга. В связи с тем, что дорсальные интрадуральные арахноидальные кисты пояснично-крестцового отдела спинного мозга ограничивают подвижность спинного мозга, обуславливая развитие первичного фиксированного спинного мозга, методом выбора хирургического лечения является микрохирургическое иссечение стенок кисты.

Ходоровская Алина Михайловна,
научный сотрудник отделения
нейрохирургии детского возраста
РНХИ им. проф. А.Л. Поленова
e-mail: shulamif@mail.ru

REFERENCES

1. Aarabi B., Pasternak G., Hurko O., Donlin M.L. Familial intradural arachnoid cyst. Report of two cases. *J. Neurosurg.* 1979. Vol. 50. P. 826–829.
2. Alvisi C., Cerisoli M., Giulioni M., Guerra L. Long-term results of surgically treated congenital intradural spinal arachnoid cysts. *J. Neurosurg.* 1987. Vol. 67. P. 333–335.
3. Apel K, Sgouros S. Extradural spinal arachnoid cysts associated with spina bifida occulta. *Acta Neurochir. (Wien).* 2006. Vol. 148 (2). P. 221–226.
4. Arnold P.M., Teuber J. Marfan syndrome and symptomatic sacral cyst: report of two cases. *J. Spinal Cord Med.* 2013. Vol. 36 (5). P. 499–503.
5. Bond A.E., Zada G., Bowen I., McComb J.G., Krieger M.D. Spinal arachnoid cysts in the pediatric population: report of 31 cases and a review of the literature. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2012. Vol. 9 (4). P. 432–441.
6. Bonfanti M.T., Fioretti M.C., Rispoli G.A., Rizzato R., Russo P., Uslenghi C.M. Occult perineural cysts in a case of Von Recklinghausen disease. Report of a case. *Radiol. Med.* 1997. Vol. 93 (1–2). P. 148–150.
7. Carrillo R. Lumbar cerebrospinal fluid drainage for symptomatic sacral nerve root cysts: an adjuvant diagnostic procedure and/or alternative treatment? Technical case report. *Neurosurgery.* 1998. Vol. 42. P. 952–953.
8. Chern J.J., Gordon A.S., Naftel R.P., Tubbs R.S., Oakes W.J., Wellons J.C. 3rd Intradural spinal endoscopy in children. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2011. Vol. 8 (1). P. 107–111.
9. Cloward R.B. Congenital spinal extradural cysts: case report with review of literature. *Ann. Surg.* 1968. Vol. 168. P. 851–864.
10. Collins J., Marks H.E. The early diagnosis of spinal cord tumors. *Am. J. Med. Sci.* 1915. Vol. 149. P. 103–112.
11. Evangelou P., Meixensberger J., Bernhard M., et al. Operative management of idiopathic spinal intradural arachnoid cysts in children: a systematic review // *Child's Nerv. Syst.* 2013. Vol. 29 (4). P. 657–664.
12. Doita M., Nishida K., Miura J., Takada T., Kurosaka M., Fujii M. Kinematic magnetic resonance imaging of a thoracic spinal extradural arachnoid cyst: an alternative suggestion for exacerbation of symptoms during straining. *Spine.* 2003. Vol. 12. P. 229–233.
13. Galzio R.J., Zenobii M., Lucantoni D., Cristuib-Grizzi L. Spinal intradural arachnoid cyst. *Surg. Neurol.* 1982. Vol. 17. P. 388–391.
14. Gelabert-González M., Cutrín-Prieto J.M., García-Allut A. Spinal arachnoid cyst without neural tube defect // *Child's Nerv. Syst.* 2001. Feb; N 17 (3). P. 179–181.
15. Gindre-Barrucand T., Charley F., Turjman F., Jouvet A., Confavreux C., Deruty R., Froment J.C. Magnetic resonance imaging contribution to the diagnosis of spinal cord compression by a subdural arachnoid cyst. *Neuroradiology.* 1991. Vol. 33. P. 87–89.
16. Fortuna A., La Torre E., Ciappetta P. Arachnoid diverticula: a unitary approach to spinal cysts communicating with the subarachnoid space. *Acta Neurochir. (Wien).* 1977. Vol. 39. P. 259–268.
17. Hung-Kai Weng R., Chang M.C., Feng S.W., Wang S.T., Liu C.L., Chen T.H. Progressive growth

of arachnoid cysts with cauda equina syndrome after lumbar spine surgery. *J. Chin. Med. Assoc.* 2013. Vol. 76 (9). P.527–531.

18. *Holly LT., Batzdorf U.* Syringomyelia associated with intradural arachnoid cysts. *J. Neurosurg. Spine.* 2006. Vol. 5. P. 111–116.

19. *Jain S.K., Sundar I.V., Sharma V., Goel R.S.* Lumbosacral arachnoid cyst with tethered cord: A rare case report. *J. Craniovertebr. Junction Spine.* 2012. Vol. 3 (2). P. 73–75.

20. *Kazan S., Ozdemir O., Akyüz M., Tuncer R.* Spinal intradural arachnoid cysts located anterior to the cervical spinal cord. Report of two cases and review of the literature. *J. Neurosurg.* 1999. Vol. 91 (2 Suppl.). P. 211–215.

21. *Khachatryan W.A., Osipov I.B., Elikbaev G.M.* Vroshdennie poroki razvitiya pozvonochnika i spinogo mozga (literaturniy obzor po probleme epidemiologii i ranney diagnostike). *Pediatric neurosurgery and neurology.* 2007. № 1. P. 73–78 (in Russian).

22. *Krings T., Lukas R., Reul J., Spetzger U. et al.* Diagnostic and therapeutic management of spinal arachnoid cysts. *Acta Neurochir. (Wien).* 2001. Vol. 143 (3). P. 227–234.

23. *Lee H.J., Cho D.Y.* Symptomatic spinal intradural arachnoid cysts in the pediatric age group: description of three new cases and review of the literature. *Pediatr. Neurosurg.* 2001. Vol. 35. P. 181–187.

24. *Lesoin F., Leys D., Rousseaux M., Cama A. et al.* Spinal intradural arachnoid cysts. *Acta Neurochir. (Wien).* 1985. Vol. 76. P. 125–128.

25. *Marbacher S., Barth A., Arnold M., Seiler R.W.* Multiple spinal extradural meningeal cysts presenting as acute paraplegia. Case report and review of the literature. *J. Neurosurg. Spine.* 2007. Vol. 6. P. 465–472.

26. *Myles L.M., Gupta N., Armstrong D., Rutka J.T.* Multiple extradural arachnoid cysts as a cause of spinal cord compression in a child. Case report. *J. Neurosurg.* 1999. Vol. 91 (1 Suppl.). P. 116–120.

27. *Nabors M.W., Pait T.G., Byrd E.B. et al.* Updated assessment and current classification of spinal meningeal cysts. *J. Neurosurg.* 1988. Vol. 68. P. 366–377.

28. *Nottmeier E.W., Wharen R.E., Patel N.P.* Iatrogenic intradural spinal arachnoid cyst as a complication of lumbar spine surgery. *J. Neurosurg. Spine.* 2009. Vol. 11. P. 344–346.

29. *Osenbach R.K., Godersky J.C., Traynelis V.C., Schelper R.D.* Intradural extramedullary cysts of the

spinal canal: clinical presentation, radiographic diagnosis, and surgical management. *Neurosurgery.* 1992. Vol. 30. P. 35–42.

30. *Paramore C.* Dorsal arachnoid web with spinal cord compression: variant of an arachnoid cyst. *J. Neurosurg.* 2000. Vol. 93. P. 287–290.

31. *Petridis A.K., Doukas A., Barth H, Mehdorn H.M.* Spinal cord compression caused by idiopathic intradural arachnoid cysts of the spine: review of the literature and illustrated case. *Eur. Spine. J.* 2010. N 19 (Suppl. 2). P. 124–129.

32. *Perret G., Green D., Keller J.* Diagnosis and treatment of intradural arachnoid cysts of the thoracic spine. *Radiology.* 1962. Vol. 79. P. 425–429.

33. *Rabb C.H., McComb J.G., Raffel C., Kennedy J.G.* Spinal arachnoid cysts in the pediatric age group: an association with neural tube defects. *J. Neurosurg.* 1992. Vol. 77. P. 369–372.

34. *Santamarta D., Aguas J., Ferrer E.* The natural history of arachnoid cysts: endoscopic and cine-mode MRI evidence of a slit-valve mechanism. *Minim. Invasive Neurosurg.* 1995. Vol. 38. P. 133–137.

35. *Schievink W.I., Torres V.E.* Spinal meningeal diverticula in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 1223–1224.

36. *Su D.K., Ebenezer S., Avellino A.M.* Symptomatic spinal cord compression from an intradural arachnoid cyst with associated syrinx in a child: case report // *Pediatr. Neurosurg.* 2012. Vol. 48 (4). P. 236–239.

37. *Suryaningtyas W., Arifin M.* Multiple spinal extradural arachnoid cysts occurring in a child. Case report. *J. Neurosurg.* 2007. N 106 (2 Suppl.). P. 158–161.

38. *Tanaka T., Sakamoto T., Koyama T. et al.* Endoscopic treatment of symptomatic spinal subarachnoid cysts. *Am. J. Roentgenol.* 1997. Vol. 169 (6). P. 1719–1720.

39. *Taguchi Y., Suzuki R., Okada M., Sekino H.* Spinal arachnoid cyst developing after surgical treatment of a ruptured vertebral artery aneurysm: a possible complication of topical use of fibrin glue. Case report. *J. Neurosurg.* 1996. Vol. 84. P. 526–529.

40. *Wang M.Y., Levi A.D., Green B.A.* Intradural spinal arachnoid cysts in adults. *Surg. Neurol.* 2003. Vol. 60 (1). P. 49–56.



© О.А. Медведева, С.К. Горельшев, Н.А. Мазеркина, 2015

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Медведева, С.К. Горельшев, Н.А. Мазеркина

НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Статья содержит обзор современной литературы о наиболее частой злокачественной опухоли головного мозга у детей — медуллобластоме. Первая часть обзора содержит данные по эпидемиологии, синдромологии, клинической картине и диагностике медуллобластом. Особое внимание уделено современной классификации медуллобластом, основанной на иммуногистохимических и молекулярно-генетических методах исследования. Кроме этого, анализируются современные представления об особенностях хирургического лечения медуллобластом, выборе доступов и методах предотвращения осложнений. Большое внимание обращается на представленные в литературе методы стратификации больных и доказанные факторы риска, влияющие на прогноз течения заболевания. Вторая часть обзора посвящена методам лучевой и химиотерапии этой злокачественной опухоли.

Ключевые слова: медуллобластома, эпидемиология медуллобластомы, диагностика медуллобластомы, опухоли мозга у детей, хирургия, осложнения, группы риска, иммуногистохимические исследования, молекулярно-генетические исследования.

DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF MEDULLOBLASTOMAS IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)

O.A. Medvedeva, S.K. Gorelyshev, N.A. Mazerkina

N.N. Burdenko neurosurgical institute, Moscow, Russia

This review gives a summary of the current state of treatment concepts of medulloblastoma, one of the most common malignant brain tumour in children. The first part of the review contains data on publications in epidemiology, pathogenesis, diagnostics, understanding of molecular mechanisms, role of gene expression profiling and their potential impact on risk stratification in upcoming clinical trials including an outlook on the near future. We describe recent advances in surgical treatment, modern approaches, prevention of complications. The second part of this review is devoted to the methods of treatment of this malignant tumor.

Key words: medulloblastoma, epidemiology of medulloblastoma, diagnostics of medulloblastoma, brain tumour of children, surgery, complications, molecularly unique subgroups, gene expression profiling, risk stratification.

Эпидемиология

Медуллобластома является первичной злокачественной эмбриональной опухолью мозжечка и наиболее распространенной злокачественной опухолью детского возраста, составляя от 12 до 25% всех опухолей ЦНС у детей, но крайне редко встречается у взрослых, составляя лишь 0,4–1% [35, 50, 70, 96, 98, 113]. Гистологически медуллобластома входит в группу примитивных нейроэктодермальных опухолей (ПНЕО). Встречается в любом возрасте от *внутриутробного* до пожилого с пиком между 4 и 7 годами чаще у мальчиков 1,3/1 — 2/1 [5, 35, 60, 70, 79, 96, 98, 118].

К факторам риска развития медуллобластом относится вирусная инфекция во время беременности [37], увеличенный вес плода при рождении [53], воздействие сверхнизкочастотных электромагнитных полей [114], дефицит фолиевой кислоты [20, 111].

Этиология

Этиология этой опухоли у большинства больных неизвестна [70, 115], однако ряд синдромов связан с повышенным риском возникновения медуллобластом. Генетические мутации в медуллобластомах в основном затрагивают такие сигнальные пути, как *Shh*, *Wnt*, *Notch*.

Синдром Горлина, впервые описанный автором в 1960 г., является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся нарушением психомоторного развития и предрасположенностью к базальноклеточным карциномам, кистам челюсти и другим костным аномалиям, рабдомиосаркомам и медуллобластомам [1, 24]. Отмечаются также аномалии ребер, широкий разрез глаз, кальцифицирование дуральной складки, ладонные и подошвенные углубления. Диагностика синдрома Горлина у пациентов с медуллобластомой чрезвычайно важна, так как у них значительно повышен риск развития базальноклеточных карцином в поле облучения [113].

При этом синдроме имеется мутация в гене *PTCH1* в 9-й хромосоме, и *SUFU* [108], которые являются частью сигнального пути *Shh*, и потеря функции этих генов нарушает работу *Shh*-каскада. *Shh/PTCH*-путь контролирует нормальное развитие наружного зернистого слоя мозжечка [120]. *Shh*-каскад — чрезвычайно мощный митоген для клеток наружного зернистого слоя мозжечка, из которых предположительно развиваются медуллобластомы и мутации в нем обнаружены в 30 % всех спорадических медуллобластом, особенно часто при десмопластическом типе [113].

Синдром Ли–Фраумани характеризуется повышенным риском развития таких опухолей, как саркома, рак молочной железы, глиомы, медуллобластомы и лейкемия, и связан с мутацией гена супрессора *TP53* в локусе 17p. Ген *TP53* является одним из важнейших генов-супрессоров пролиферации клетки, ответственных за завершение митотического цикла. Любая семья, в которой было несколько случаев развития разных злокачественных опухолей, должна быть обследована на предмет наличия мутации гена *TP53* [1, 113].

Синдром Туркота: сочетание рака прямой кишки с опухолями головного мозга (медуллобластом и глиобластом) впервые описано Крайлом в 1949 г., на наследственный характер этой взаимосвязи обратил внимание Туркот в 1959 г. [1, 52].

Синдром связан с мутацией гена *APC*, который является ингибитором сигнального пути *Wnt*. *APC* формирует протеиновый комплекс

с β -катенином и активация WNT пути ведет к уменьшению деградации β -катенина [110].

Активация Notch пути ведет к увеличению транскрипционных факторов *HES1* и *HES5*. Экспрессия *HES1* связана с плохим прогнозом при МБ [34]. В ксенографических моделях ингибиторы Notch вызывают апоптоз и уменьшение пролиферации клеток [51].

Семейство *MYC* представляет группу генов, которые играют основную роль в регуловке клеточного цикла, клеточной пролиферации и дифференциации. Дефекты в экспрессии *MYC* выявлены в карциномах, медуллобластомах, 40 % из которых показывают гиперэкспрессию *MYC* [56]. Гиперэкспрессия *MYC* в медуллобластомах встречается преимущественно в крупноклеточных и анапластических формах и приводит к низкой выживаемости [30, 56]. Нарушение в экспрессии *MYCN* наблюдается значительно реже и также связано с плохим прогнозом, хотя корреляция не так очевидна, как с *MYC* [30].

Тот факт, что различные типы медуллобластом связаны с нарушениями в различных сигнальных путях, свидетельствует о том, что они происходят из различных клеток-предшественников. Двумя наиболее вероятными клетками-предшественниками медуллобластом являются стволовые клетки внешнего зернистого слоя мозжечка (десмопластические) и стволовые клетки желудочкового субэпендимального слоя (классические) [18].

Среди цитогенетических аномалий, встречающихся при медуллобластомах, необходимо отметить потерю 17p-хромосомы, обнаруживаемой в 50 % опухолей, трисомию 17q- и 7q-хромосом. Изохромосома 17q более распространена в случаях крупноклеточных медуллобластом и может предвещать плохой прогноз. Делеция 9q-хромосомы наблюдается в 40 % десмопластических медуллобластом, но крайне редко в классических [113].

Гистология. Световая микроскопия

По классификации ВОЗ медуллобластома относится к степени IV. Гистологически медуллобластомы характеризуются мелкими

округлыми синими клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением [90].

Медуллобластома получила свое название и впервые описана Бейли (Bailey) и Кушингом (Cushing) в 1925 г., когда они предположили, что клетки медуллобластомы напоминают клетки развивающейся нервной трубки; спустя 80 лет их теория была подтверждена [11, 99, 119].

Возрастающие знания о гетерогенности медуллобластом привели к разработке клинико-гистологических подгрупп. В 1964 г. Рубинштейн (Rubinstein) и Норсфильд (Northfield) подразделили медуллобластому на две основные категории — «классическую» и «десмопластическую» с переходными формами [97]. Было показано, что пациенты с десмопластическим вариантом медуллобластомы имеют лучший прогноз, чем с классическим вариантом [23, 100].

Далее произошло подразделение медуллобластом на классические (до 80%), десмопластические (15% у детей и 30–40% у взрослых), анапластические (около 10%), медуллобластомы с повышенной нодулярностью (около 3%) и крупноклеточные (около 2%) [45, 70, 90]. Это оказало большое влияние на стратификацию больных: пациенты с крупноклеточными медуллобластомами и анаплазией были исключены из группы стандартного риска вследствие плохого прогноза [73, 74, 117], в то время как у грудных и маленьких детей десмоплазия и повышенная нодулярность являются прогностически благоприятными факторами [101].

Медуллобластому нужно дифференцировать с атипичной тератоид/рабдоидной опухолью (АТРО) [87]. АТРО очень злокачественная, эмбриональная опухоль, которая может содержать поля мелких синих клеток, неотличимых от медуллобластомы при световой микроскопии. Анализ крупных фрагментов показывает дифференциацию вдоль многочисленных линий (отсюда часть названия «тератоид-»), и выявляет крупные рабдоидные клетки с эозинофильной цитоплазмой и содержащий включения. Так как АТРО в боль-

шинстве случаев встречается у маленьких детей и имеет очень плохой прогноз, скорее всего, их ошибочная дифференциальная диагностика с медуллобластомами в старых литературных источниках дала основание писать о плохом прогнозе медуллобластом у детей младшего возраста. В настоящее время золотым стандартом является иммуногистохимическое исследование с определением *INI1* [14, 113].

Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования медуллобластом

В последнее десятилетие было выявлено два десятка молекулярно-биологических факторов прогноза при медуллобластомах [82].

В 2010 г. в Бостоне на международной конференции было принято решение о выделении на настоящий момент 4 молекулярно-генетических групп медуллобластом, которые отличаются демографическими показателями, генетическими мутациями, их путями активации и клиническими исходами: *Wnt*, *Shh*, группа 3, группа 4 [109]. Наиболее вероятно, что биологическая классификация будет развиваться и дальше; уже сделаны попытки создания новых подгрупп [8, 83, 85, 109].

Wnt-группа медуллобластом составляет около 5–10% всех медуллобластом. В результате соматической мутации в гене, кодирующем β -катенин, происходит активация *Wnt* сигнального пути, что ведет к накоплению его в ядре и последующей транскрипции генов, задействованных в пролиферации, что у части больных может приводить к клиническим проявлениям синдрома Туркота (см. выше). К этой группе чаще всего относятся дети старшего возраста, с классическими, редко метастазирующими медуллобластомами. Прогноз очень хороший с уровнем выживаемости до 90%, что дает в перспективе возможность смягчения адьювантной терапии [6, 31, 39].

Большинство пациентов *Shh*-группы имеют соматические мутации в одном из нескольких генов *Shh*-сигнального пути (*PTCH1*, *SUFU*, *SMO*), что у части больных может приводить к клиническим проявлениям синдрома Гор-

лина (см. выше). Большинство этих опухолей являются десмопластическими или с повышенной нодулярностью, но также встречаются классические формы и наиболее редко — крупноклеточные или анапластические. У многих больных отсутствуют метастазы на момент диагностики, а распределение по возрасту имеет два пика — наибольший пик у грудных и детей младшего возраста и второй пик — у взрослых больных. Прогноз у маленьких детей *Shh*-группы с десмопластическими и медуллобластомами с повышенной нодулярностью является хорошим. Таким образом, эта группа также является кандидатом для снижения интенсивности адьювантной терапии [6, 100, 101]. Вторым методом лечения этой группы больных является применение таргетной терапии с помощью различных ингибиторов *Shh*-сигнального пути (например LDE-225/Erismodegib [21, 55], GDC-0449/Vismodegib [69]).

3-я группа представлена исключительно у маленьких детей, очень редко у подростков и никогда у взрослых. Чаще страдают мальчики, чем девочки и отмечается высокая частота метастазирования. В этой группе отмечается наихудший прогноз. В случаях, относящихся к этой группе, выявляются крупноклеточные и анапластические медуллобластомы, но всё же наиболее частым гистологическим типом является классический. Наиболее характерным молекулярно-генетическим проявлением является амплификация гена *MYC* [6, 84]. Сигнальные пути *MYC* [25] и *TGF-β* [109] могут быть будущими кандидатами для фармакологического лечения.

4-я группа является наименее изученной. В эту группу входят медуллобластомы, возникающие в любом возрасте с метастазами или без них и со средним прогнозом. Выявление профилей экспрессии генов и метилирования в будущем позволит разделить эту группу на подгруппы. Наиболее частой хромосомной aberrацией является изохромосома 17q [6].

Дальнейшее изучение биологии медуллобластом может быть основано на изучении других биологических уровней, таких как эпигеномные исследования и исследования микро-РНК-регуляции [29, 47, 49, 59, 76, 77].

Оценка результатов молекулярных исследований затруднена тем, что имеются биологические различия между различными участками основной опухоли, метастазами и рецидивом [62, 121].

Клиническая картина

У 50–75% больных интервал между первыми симптомами до момента диагностики опухоли не превышает 3 месяцев, в диапазоне от нескольких дней до нескольких лет [5, 43, 90].

У грудных детей большинство симптомов связаны с развитием окклюзионной гидроцефалии и включают в себя вялость, задержку развития, потерю приобретенных навыков, потерю аппетита, быстрый рост окружности головы, выбухание родничка, расхождение швов, симптом «заходящего солнца». У детей старшего возраста чаще развивается классическая триада симптомов: головная боль, вялость и рвоты [107, 113]. В редких случаях медуллобластома диагностируется внутриутробно по данным УЗИ [79].

Классически головная боль возникает при пробуждении по утрам и регрессирует после приступа рвоты. Считается, что во время сна появляется гиповентиляция, в результате чего происходит увеличение концентрации в крови CO_2 с последующим расширением сосудов головного мозга, что приводит к повышению интракраниального давления. Утренние головные боли и рвота сопровождаются гипервентиляцией, которая снижает концентрацию CO_2 с последующей вазоконстрикцией и уменьшением внутричерепного давления. Пациенты часто говорят, что рвота не сопровождалась симптомами тошноты. [113]

У детей старшего возраста выявляются мозжечковые симптомы, включающие туловищную атаксию (62–89%), и/или атаксию в конечностях/дисметрию (44–79%), нистагм [5,90], отек дисков зрительных нервов и/или паралич VI нервов (вторичный по отношению к развитию гидроцефалии, не связанный с инфльтрацией ствола мозга).

При дифференциальной диагностике с другими опухолями задней черепной ямки можно

отметить, что дети с эпендимомой чаще жалуются на боль в шее, ригидность затылочных мышц и вынужденное положение головы из-за распространения опухоли в большое затылочное отверстие, а также на постоянные рвоты из-за вовлечения в процесс области *postrema* ствола мозга (рвотного центра).

Хотя до 40% детей на момент постановки диагноза имеют спинномозговые метастазы, очень немногие из них предъявляют жалобы в связи с их наличием, и лишь на поздних стадиях заболевания появляются неврологические синдромы, соответствующие очагу поражения [42, 98, 113].

Нейровизуализация

При КТ медуллобластома обычно представлена областью повышенной плотности с четкими краями, часто окруженными вазогенным отеком. Также имеются признаки окклюзионной гидроцефалии с перивентрикулярным отеком. Считается, что гиперденное изображение связано с высокой плотностью клеток медуллобластом, что отличает их от эпендимом и пилоидных астроцитом [113]. Как правило, опухоль располагается по средней линии в черве мозжечка (85%), реже — в гемисферах мозжечка (15%). Кальцинаты на КТ обнаруживаются в 5–20% случаев, но чаще встречаются при эпендимоммах. Кисты также могут встречаться при медуллобластомах, но наиболее часто выявляются при пилоидных астроцитоммах [5, 98, 113].

При внутривенном контрастировании большинство медуллобластом светится ярко и гомогенно. Хирурги должны понимать, что иногда часть медуллобластомы может не накапливать контрастное вещество, что требует особого внимания при анализе МРТ и последующего удаления опухоли [113].

На МРТ 80% медуллобластом имеют повышенный или средний сигнал в T1-режиме [75], но гетерогенны на T2-режиме. Одни авторы отмечают, что при введении контраста в большинстве случаев медуллобластомы гетерогенно накапливают контраст [81], другие констатируют равномерное накопление контраста на МРТ [12]. Тем не менее, типичная карти-

на медуллобластомы на МРТ обнаруживается лишь у 30% пациентов [81].

Методом выбора нейровизуализации при медуллобластомах является МРТ головного мозга без контраста и с контрастным усилением, которое позволяет значительно лучше оценить тонкие взаимоотношения опухоли с окружающими тканями, выявить компрессию IV желудочка, распространение опухоли за пределы IV желудочка, однако не позволяет определить, инфильтрирует ли опухоль дно ромбовидной ямки [5, 113]. Для хирургов важно, что сагиттальная проекция позволяет определить высоту распространения опухоли и необходимый угол наклона головы вперед для обеспечения доступа к верхним отделам опухоли [3].

В настоящее время все первичные пациенты с опухолями ЗЧЯ проходят МРТ-исследование не только головного мозга с контрастным усилением, но и МРТ спинного мозга с контрастным усилением как часть дооперационного исследования [2]. Выполнение МРТ спинного мозга перед операцией имеет решающее значение, так как при значительной распространенности метастазов агрессивная тактика нецелесообразна [113].

Лептоменингеальные метастазы выявляются у 30–40% больных на момент постановки диагноза (4–6% при эпендимоммах) и наиболее часто встречаются на люмбосакральном и грудном уровнях, лучше определяются в T1-режиме с контрастным усилением, в сомнительных случаях производятся снимки в аксиальной плоскости [19].

Хирургические особенности удаления медуллобластом

Основными методами лечения детей с медуллобластомами на сегодняшний день являются: удаление опухоли, лучевая терапия, включающая краниоспинальное облучение, полихимиотерапия [113].

Положение пациента на столе

Хирургия опухолей ЗЧЯ может проводиться в положении сидя или лежа на боку или на животе. Преимуществами сидячего положения яв-

ляются более тщательный гемостаз, что позволяет хирургу работать в сухом поле, и возможность обильного орошения операционного поля физиологическим раствором благодаря тому, что жидкости вытекают из раны наружу; более хороший хирургический обзор и лучшая ориентация в анатомических структурах; более легкий доступ к эндотрахеальной трубке, грудной клетке и верхним конечностям для анестезиолога; свободное диафрагмальное дыхание; возможность наблюдать за лицевыми мышцами при интраоперационной стимуляции черепно-мозговых нервов. Диссекция и препаровка тканей также могут быть произведены значительно легче и эффективнее в сидячем положении [9, 16, 28, 32, 61, 91, 72, 105, 106, 116].

К осложнениям положения больного сидя относятся: воздушная эмболия, нестабильность АД, включая гипотензию, снижение перфузионного давления во время операции в результате низкого артериального и венозного давления, отек языка и подсвязочного пространства. Положение на животе свободно от этих недостатков, однако создает сложности для нейрохирурга при расположении его со стороны головы пациента. Анатомическая картина оказывается «перевернута», кровь в таком положении затекает в III желудочек. Положение на боку практически не используется, так как при этом крайне трудно определить сагиттальную плоскость структур ЗЧЯ, что ведет к сложностям в ориентации в операционной ране [16, 28, 32, 61, 72, 91, 105, 106]. Блестящий разбор этих осложнений выполнен в работах Портера (Porter) [91] и Линдруса (Lindroos) [67].

Сторонники сидячего положения отмечают более низкие уровни летальности и неврологических осложнений несмотря на повышенный риск воздушной эмболии [16, 54, 66, 86, 91, 93, 116], при этом считают, что риск анестезиологических осложнений может быть сведен к минимуму [57, 66, 68, 86, 102, 103].

Воздушная эмболия

Основным осложнением в положении пациента сидя на операционном столе является повышенный риск развития воздушной эмбо-

лии (13,6–76%) [15, 16, 44, 89, 91]. Наиболее чувствительными методами для диагностики эмболии воздуха в венозную систему является использование прекардиального доплеровского датчика, а также трансэзофагеальная эхокардиография [3, 27, 78, 104]. Тем не менее рекомендуется использовать сочетание различных методов мониторинга [58, 66], в частности Spektr [27, 104] использует комбинацию трех физиологических характеристик: 1) падение CO_2 более чем на 5 мм, 2) нарастание тахикардии более чем на 15%, 3) падение систолического давления более чем на 20%. Если два из этих событий продолжаются более 5 минут, считается, что имеет место воздушная эмболия.

По данным Блэка (Black) [16], воздушная эмболия возникла у 45% пациентов в «сидячем» положении против 12% в «лежащем», хотя не было особых различий в летальности и неврологическом исходе. Авторы приходят к выводу, что выбор позиции зависит от предпочтений хирурга. Рат (Rath) с соавт. [93] указывает на более высокий процент воздушной эмболии и более длительный послеоперационный ИВЛ, но лучшую сохранность стволовых функций у пациентов, оперированных в положении сидя.

Для профилактики воздушной эмболии следует тщательно промазывать воском края краниотомии и венозные выпускники на кости [3], рекомендуется пережать яремные вены на шее, чтобы легче было определить место венозного кровотечения, а значит, и аспирации воздуха. Опускание головного конца операционного стола происходит только в случаях серьезного гемодинамического коллапса.

Задачи хирургического лечения

Хирургия преследует 4 цели: 1) восстановление ликвороциркуляции, 2) взятие гистологического материала на исследование, 3) снижение давления опухоли на жизненно важные структуры головного мозга, такие как ствол мозга, 4) максимально возможная резекция опухоли с целью циторедукции [71, 113]. Учитывая эффективность адьювантной терапии в настоящее время, полное микрохирургическое

Таблица 1

Операционная летальность Perioperative mortality			
Автор	Год	Количество больных, чел.	Операционная смертность, %
Cushing H.	До 1930	60	32
Алексеева В.С.	До 1959	65	12
Park T.	1950–1973	75	20
Hirsch J.	1964–1976	57	10,5
Raimondi A.	1966–1977	51	8
Park T.	1973–1980	60	0
Jenkin D.	1977–1987	77	0
Озеров С.С.	1993–1998	101	5

удаление должно осуществляться лишь в пределах разумного риска [42].

Общепризнано, что макроскопически полное или субтотальное удаление ведет к лучшему прогнозу у больных. Тем не менее только хирургическое удаление является неэффективным в лечении этих больных. В исторической серии Бейли (Bailey) и Кушинга (Cushing) (1925) из 61 пациента только 28 после операции получили локальное облучение и только 1 больной прожил дольше 3 лет после операции [11].

Прогресс хирургической техники (использование микроскопа, ультразвукового отсоса), анестезиологии и реаниматологии в значительной степени сказался на снижении операционной смертности, а также на повышении радикальности удаления опухоли.

Хирургические доступы

В зависимости от локализации опухоли в задней черепной ямке используют соответствующие доступ и краниотомию.

При локализации опухоли в области IV желудочка по средней линии используют срединную субокципитальную костно-пластическую краниотомию [46, 63]. При латерализации опухоли трепанация над гемисферой мозжеч-

ка может быть расширена в соответствующую сторону. При распространении опухоли ниже БЗО в спинальном направлении необходимо дополнительно резецировать заднюю полудугу С1-позвонка, а при необходимости и нижележащих позвонков [4, 113].

При локализации опухоли в области гемисферы мозжечка проводят парамедианный доступ. При локализации опухоли в мостомозжечковом углу используют ретросигмовидный субокципитальный доступ [3, 4].

Сразу после вскрытия ТМО некоторые хирурги берут ликвор из большой затылочной цистерны на наличие опухолевых клеток [113].

Непосредственный доступ к небольшой каудально расположенной опухоли может осуществляться через *отверстие Мажанди* путем смещения миндалин мозжечка в стороны и вверх [3]. При больших размерах опухоли, располагающейся в полости IV желудочка или в черве мозжечка, производится рассечение *средней трети червя* (рассечение нижнего червя чревато сильным кровотечением и развитием мутизма) [92].

Для выполнения *теловелярного доступа* оба миндалика мозжечка сдвигаются латерально и вверх, РСА смещается латерально. Коагуляция и рассечение сосудистого сплетения дает

доступ к дну IV желудочка вплоть до Сильвиева водопровода, а дополнительное рассечение нижнего паруса — доступ к верхней части крыши IV и супралатеральному рецессу [112].

Удаление опухоли

Опухоль обычно выглядит как розовато-серая или фиолетовая масса, имеющая границу с нормальными тканями мозжечка. Метастазы имеют вид белого покрытия, похожего на сахарную глазурь. Медуллобластома часто имеет богатое кровоснабжение из PICA [113], ход которой необходимо проследить до резекции латеральных отделов опухоли с обеих сторон, так как они часто вовлечены в артериальную систему самой опухоли [3].

Опухоль удаляется с помощью осторожного отсасывания или с помощью биполярной коагуляции, использование УЗ-аспиратора часто затруднено из-за интенсивной васкуляризации. После удаления центральной части опухоли (дебалкинг) продолжается удаление опухоли вдоль задней стенки в краниальном направлении к водопроводу. Самым важным является наиболее ранняя визуализация дна IV желудочка, чтобы резекция опухоли не внедрилась вглубь ствола мозга. Опухоль инфильтрирует дно IV желудочка в 30–60% случаев [5, 113] и в тех случаях, когда это происходит, хирург не должен углубляться в ствол мозга для тотального удаления опухоли, так как это чревато серьезными неврологическими последствиями — двустороннее поражение VI и VII нервов и еще более тяжелые последствия [113].

Радикальность удаления медуллобластомы является одним из критериев стратификации пациентов на группы риска. С одной стороны, максимальная резекция опухоли служит одним из критериев благоприятного прогноза, с другой стороны, при инфильтрации ствола головного мозга попытка полностью удалить опухоль может привести к тяжелым неврологическим нарушениям. Тактика оставления минимально возможного слоя опухоли, «припаянного» ко дну IV желудочка, во избежание осложнений, является общепризнанной. Также для минимизации риска развития неврологического дефицита целе-

сообразно использовать нейрофизиологический мониторинг черепных нервов, особенно лицевого нерва [7].

Осложнения хирургического лечения

Когда операция по удалению медуллобластомы проводится хирургами-экспертами в области детской нейрохирургии, в подавляющем большинстве случаев возможно тотальное удаление опухоли без появления тяжелых неврологических осложнений и летальных исходов, что было подтверждено на 3-м уровне доказательности [10].

Описаны такие осложнения хирургии, как нарастание неврологического дефицита (5–10%) [113], гематома в ложе удаленной опухоли (9%) [5], асептический менингит (3%) [5], краниоцервикальная нестабильность [5, 107], транзиторный несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, менингит (5%) [5], арезорбтивная гидроцефалия [42], раневая ликворея (3%) [5].

Неврологические нарушения в отдаленном периоде по данным Института Кюри наблюдались у 71% пациентов [38]. Из 45 пациентов у 26 выявлялась атаксия, у 18 пациентов — проблемы с навыком письма, у 11 — недостаточность черепных нервов, у 4 — моторный дефицит, у 1 пациента — эпилепсия.

У большого количества пациентов с опухолью ЗЧЯ в клинической картине присутствуют симптомы окклюзионной гидроцефалии. В большинстве случаев дооперационное шунтирование не является необходимым, так как введение кортикостероидов или установка наружного вентрикулярного дренажа снижает внутричерепное давление до уровня, достаточного для выполнения хирургической операции на следующий день [113]. Дооперационная установка вентрикуло-перитонеального шунта является излишней и в последующем может привести к шунт-зависимым состояниям и шунт-инфекции. В качестве альтернативного метода лечения гидроцефалии в некоторых центрах используется тривентрикулостомия [13, 113]. Однако из-за масс-эффекта в ЗЧЯ пространство между основной артерией и блуменбаховым скатом может быть

Таблица 2

Установленные факторы риска, влияющие на прогноз Risk factors for adverse outcome			
Параметры	Объяснение	Прогноз	Исследователи
Возраст			
<3–5 лет	Разделение детей по границе 3–5 лет	–	Packer 2003
Размер остаточной опухоли			
S0	Нет остаточной опухоли	+	Zeltzer 1999 Lannering 2012
S1	Остаток опухоли $\leq 1,5 \text{ см}^2$	+	
S2	Остаток опухоли $> 1,5 \text{ см}^2$	–	
S3	Остаток опухоли инфильтрирует ствол мозга	–	
S4	Остаток опухоли в полости ЗЧЯ	–	
М-стадия			
M0	Нет метастазов	+	Zeltzer 1999 Kortmann 2000 Taylor 2005
M1	Опухолевые клетки в ликворе	±	
M2	Макроскопические интракраниальные метастазы	–	
M3	Макроскопические спинальные метастазы	–	
M4	Экстраневральные метастазы	–	
Гистология			
CMB	Классическая медуллобластома	±	Rutkowski 2005 Von Bueren 2011 Rutkwoski 2010 Leary 2011
DMB	Десмопластическая медуллобластома	+	
MBEN	Медуллобластома с повышенной нодулярностью	±	
LCMB	Крупноклеточная медуллобластома	–	
AMB	Анапластическая медуллобластома	–	
Молекулярные группы			
WNT	WNT-сигнальный путь	+	Northcott 2010 Taylor 2012 Kool 2012
SHH	SHH-сигнальный путь	±	
3	Photoreceptor/GABAergic	–	
4	Neuronal/Glutamatergic	±	
Молекулярные маркеры			
mys	Амплификация	–	Von Hoff 2010 Ryan 2012
17q+	Наличие мутации	–	Pfister 2009
β -катенин	Ядерное накопление соответствует WNT-группе	+	Ellison 2005
TrkC	Высокий уровень мРНК	+	Grotzer 2000

«–» – негативный прогноз

«+» – позитивный прогноз

«±» – неопределенное влияние на прогноз

недостаточным для выполнения данной процедуры [3].

В настоящее время нет консенсуса относительно оптимального лечения гидроцефалии у больных с медуллобластомами. 25–45% пациентов требуют установки шунта вскоре после операции из-за продолжающейся гидроцефалии, несмотря на разблокирование ликворных пространств. В некоторых случаях это может быть связано с краниоспинальным метастазированием, но в большинстве случаев причина неизвестна [12, 113].

Стратификация на группы риска

Прогноз при установлении диагноза медуллобластомы до конца XX в. оставался крайне печальным. Первые десятилетия лечения медуллобластом (с середины XX столетия) охарактеризовались растущим числом выживших в отдаленном периоде в результате постепенного наращивания интенсивности терапии зачастую ценой существенного ухудшения качества жизни [94]. В последние два десятилетия накопленные знания о клинических факторах риска, а также стратификация пациентов на различные группы риска позволили проводить контролируемую деэскалацию интенсивности терапии. Твердо установленными факторами риска для неблагоприятного прогноза (ОВ и БРВ) являются метастазы на момент диагностики заболевания, размер остаточной опухоли, возраст ребенка, гистология опухоли [70, 122].

Тотальным удалением считается ситуация, когда интраоперационно и по данным послеоперационной МРТ не выявляется остатков опухоли. Субтотальным считается удаление, когда интраоперационно имеются остатки, а по данным МРТ на одном из срезов максимальная площадь остатка опухоли не превышает 1,5 см². Остальные случаи относятся к группе частичного удаления [88].

К пациентам со стандартной (средней) группой риска (60–70% больных) относятся пациенты в возрасте от 3 лет на момент постановки диагноза с тотальным или субтотальным удалением, без макроскопических признаков метастазирования, с не-анапластическими

и не-крупноклеточными медуллобластомами по гистологии. Все другие пациенты относятся к группе высокого риска, включая грудных и детей младшего возраста [48, 65, 73, 88, 100, 101, 117, 122].

Стадирование

Для стадирования заболевания используется модифицированная шкала Чанга [22, 42]. В течение последнего десятилетия было доказано, что Т-компонент этой классификации не имеет прогностической роли и более не употребляется, при этом М-компонент является наиболее важным для распределения больных по группам риска.

Для стадирования пациентов необходимо проведение краниоспинального МРТ и исследование ликвора на опухолевые клетки [26].

Исследование ликвора на опухолевые клетки в первые 14 суток после операции может приводить к ложноположительным результатам в результате наличия хирургического детрита. Оптимальным является период между 14 днем после операции и началом адьювантной терапии (не позднее 28 дня). Более информативным является ликвор из люмбального субарахноидального пространства, чем вентрикулярный [40].

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики опухолей ЗЧЯ у детей для точного стадирования заболевания является проведение МРТ головного и спинного мозга без контрастного усиления и с ним до хирургического лечения. МРТ спинного мозга идеально выполнять до операции или в первые 48 часов после операции [12, 42], так как интраоперационные затеки крови в спинальное субарахноидальное пространство, а также следы люмбальных пункций в ряде случаев трудно дифференцировать от метастазов после операции на протяжении 2 недель [17].

Интервал 24–72 часа после операции ограничен тем, что в послеоперационном периоде происходят накопление гемосидерина в зоне оперативного вмешательства и развитие глиоза мозговой ткани, что значительно затрудняет оценку радикальности. В этот период гемато-энцефалический барьер поврежден

в наименьшей степени и накопление контрастного вещества неопухоловой тканью минимально. Предполагается, что ткань, накапливающая контраст в первые 48 часов, является опухолью, в то время как после 48 часов это может быть как опухоль, так и травмированная мозговая ткань [5, 88].

В случаях существенных остатков опухоли, особенно у больных с отсутствием метастазов, целесообразно обсуждать возможность операции «второго взгляда» (second look), которая может быть выполнена либо сразу после первичной операции, либо в ходе дальнейшего лечения.

Стадирование в зависимости от наличия метастазов на момент постановки диагноза имеет принципиальное значение, что было доказано в многочисленных исследованиях. Начатое в 70-х гг. мультицентровое исследование CCSG-942 показало более высокую вероятность пятилетней БРВ у детей без метастазов (M0) — 59%, что существенно превышало этот показатель у детей с инициальными метастазами — 36% [33]. В исследовании НИТ'88/'89 5-летняя БРВ у детей со стадией M2/M3 составила 27%, что достоверно ниже, чем 51% у детей с M0/M1. В исследовании CCG-921 у пациентов со стадией M2–M4 вероятность 5-летней выживаемости составляла 40%, в то время как у больных с M1 — около 70% [122].

При этом различия в выживаемости пациентов со стадией M0 и M1 не были достоверными ($p = 0,15$). В исследовании НИТ'91 клетки опухоли были обнаружены у 19% больных вне стадии M2/M3 и у 33% больных со стадией M2/M3. Как и в пилотном исследовании НИТ'88/'89, не было получено достоверных различий в вероятности выживаемости у больных с M0- и M1-стадиями.

В исследованиях НИТ'88/'89 и НИТ-SKK'87 среди 124 детей не было ни одного со стадией M4, а в исследовании НИТ'91 был зарегистрирован только 1 ребенок с M4 из более чем 200 детей. Среди 169 включенных в исследование CCG-921 детей у 2 были обнаружены метастазы в костный мозг во время инициальной диагностики [122]. Так как и во всех остальных

исследованиях, посвященных опухолям мозга у детей, стадия M4 встречалась очень редко, прогностическое значение экстракраниальных метастазов до сих пор четко не определено.

Заключение

Таким образом, в настоящее время наблюдается реальный прорыв в молекулярно-генетической диагностике медуллобластом, в результате чего выделены различные биологические типы опухолей, что дает возможность дифференцировать проведение лучевой и химиотерапии, а также начать внедрение таргетной терапии этих опухолей. Важнейшим принципом лечения этих больных стала стратификация больных на группы риска.

Повсеместное внедрение МРТ, совершенствование микрохирургического удаления привело к минимизации неврологических осложнений и сокращению хирургической летальности практически до 0%.

Медведева Ольга Александровна,
м.н.с., нейрохирург,

1-е детское нейрохирургическое отделение

НИИ нейрохирургии

им. акад. Н.Н. Бурденко

e-mail: omedvedeva@nsi.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козлов А.В. *Наследственные болезни // Основы нейрохирургии. Клиническая неврология.* — Т. III (ч. 1). — М.: Медицина, 2004. — С. 207–211.
2. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. *Инфратенториальные опухоли // Нейрорентгенология детского возраста.* — М.: Антидор, 2001. — С. 135.
3. Лехечка М., Лааксо А., Кивилев Ю.В., Хернесниemi Ю. *Микронейрохирургия Хельсинки: Приемы и советы от профессора Хернесниemi.* — СПб., 2012.
4. Махмудов У.Б., Шиманский В.Н., Тяняшин С.В. *Субокипитальный доступ к задней черепной ямке // Основы нейрохирургии. Клиническая неврология.* — Т. III (ч. 1). — М.: Медицина, 2004. — С. 128.
5. Озеров С.С. *Клиническая и гистобиологическая характеристика медуллобластом: Дис. ... канд. мед. наук.* — М., 2000.
6. Рыжова М.В. *Сравнительная характеристика молекулярно-генетических особенностей в ме-*

дуллобластомах у взрослых и детей: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011.

7. Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Кумирова Э.В., Желудкова О.Г., Румянцев А.Г., Ким А.В., Самочерных К.А., Тадевосян А.Р., Дон О.А., Солтан П.С., Пальцев А.А. Медуллобластома у детей (обзор литературы). Ч. 2: Комплексное лечение // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2014. — № 2 (40). — С. 68–80.

8. Хачатрян В.А., Улитин К.А., Самочерных К.А., Ким А.В., Тадевосян А.Р., Пальцев А.А. Медуллобластома (обзор литературы). Часть I: Эпидемиология, патоморфология, диагностика // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2013. — № 4 (38). — С. 59–70.

9. Albin M.S., Carroll R.G., Maroon J.C. Clinical considerations concerning detection of venous air embolism // *Neurosurgery*. — 1978. — N 3. — P. 380–384.

10. Albright A.L., Sposto R., Holmes E. et al. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors // *Neurosurgery*. — 2000. — N 47. — P. 879–885.

11. Bailey P., Cushing H. Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood // *Arch. Neurol. Psychiatry*. — 1925. — N 14. — P. 192–223.

12. Bartlett F., Kortmann R., Saran F. Medulloblastoma // *Clinical Oncology*. — 2013. — N 25. — P. 36–45.

13. Bhatia R., Tahir M., Chandler C.L. The management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumours: the role of pre-resectional endoscopic third ventriculostomy // *Pediatr. Neurosurg*. — 2009. — N 45. — P. 186–191.

14. Biegel J.A., Zhou J.Y., Rorke L.B., Stenstrom C., Wainwright L.M., Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors // *Cancer Res*. — 1999. — N 59. — P. 74–79.

15. Bithal P.K., Pandia M.P., Dash H.H. et al. Comparative incidence of venous air embolism and associated hypotension in adults and children operated for neurosurgery in the sitting position // *Eur. J. Anaesthesiol*. — 2004. — Vol. 21. — P. 517–522.

16. Black S., Ockert D.B., Oliver Jr. W.C. et al. Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions // *Anesthesiology*. — 1988. — N 69. — P. 49–56.

17. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A., Reni M., Gatta G., Vecht C. et al. Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET) // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. — 2009. — N 71. — P. 165–179.

18. Buhren J., Christoph A.H., Buslei R. et al. Expression of the neurotrophin receptor p75NTR in MB is correlated with distinct histological and clinical fea-

tures: evidence for a MB subtype derived from the external granule cell layer // *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. — 2000. — N 59 (3). — P. 229–240.

19. Buhring U., Strayle-Batra M., Freudenstein D., Scheel-Walter H.G., Kuker W. MRI features of primary, secondary and metastatic medulloblastoma // *Eur. Radiol*. — 2002. — N 12. — P. 1342–1348.

20. Bunin G.R., Kuijten R.R., Buckley J.D., Rorke L.B., Meadows A.T. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children // *N. Engl. J. Med*. — 1993. — N 329. — P. 536–541.

21. Buonamici S., Williams J., Morrissey M., Wang A., Guo R., Vattay A. et al. Interfering with Resistance to Smoothed Antagonists by Inhibition of the PI3K Pathway in Medulloblastoma // *Science Translational Medicine*. — 2010. — N 2. — P. 51–70.

22. Chang C.H., Housepian E.M., Herbert Jr. C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas // *Radiology*. — 1969. — N 93 (6). — P. 1351–1359.

23. Chatty E.M., Earle K.M. Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival // *Cancer*. — 1971. — N 28 (4). — P. 977–983.

24. Cowan R., Hoban P., Kelsey A. et al. The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumour suppressor gene in MB // *Br. J. Cancer*. — 1997. — N 76 (2). — P. 141–145.

25. Delmore J.E., Issa Gh.C., Lemieux M.E., Rahl P.B., Shi J., Jacobs H.M. et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc // *Cell*. — 2011. — N 146. — P. 904–917.

26. Deutsch M., Laurent J.P., Cohen M.E. Myelography for staging medulloblastoma // *Cancer*. — 1985. — N 56 (7). — P. 1763–1766.

27. Domaingue C.M. Neurosurgery in the sitting position: a case series // *Anaesth Intensive Care*. — 2005. — N 33. — P. 332–335.

28. Drummond J.C., Patel P.M. Neurosurgical anesthesia // Miller R.D., ed. *Anesthesia*. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. — P. 1895–1933.

29. Dubuc A.M., Remke M., Korshunov A., Northcott P.A., Zhan S.H., Mendez-Lago M. et al. Aberrant patterns of H3K4 and H3K27 histone lysine methylation occur across subgroups in medulloblastoma // *Acta Neuropathol*. — 2013. — N 125. — P. 373–384.

30. Eberhart C.G., Kratz J., Wang Y. et al. Histopathological and molecular prognostic markers in MB: C-myc, N-myc, TrkC, and anaplasia // *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. — 2004. — N 63 (5). — P. 441–449.

31. Ellison D.W., Onilude O.E., Lindsey J.C., Lusher M.E., Weston C.L., Taylor R.E. et al. Beta-Catenin

status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee // J. Clin. Oncol. — 2005. — N 23. — P. 7951–7957.

32. Elton R.J., Howell R.S. *The sitting position in neurosurgical anaesthesia: a survey of British practice in 1991 // Br. J. Anaesth.* — 1994. — N 73. — P. 247–248.

33. Evans A.E., Jenkin R.D., Sposto R., Ortega J.A., Wilson C.B., Wara W., Ertel I.J., Kramer S., Chang C.H., Leikin S.L., Hammond G.D. *The treatment of medulloblastoma: Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone // J. Neurosurg.* — 1990. — N 72. — P. 572–582.

34. Fan X., Mikolaenko I., Elhassan I. et al. *Notch1 and Notch2 have opposite effects on embryonal brain tumour growth // Cancer Res.* — 2004. — N 64 (21). — P. 7787–7793.

35. Farwell J.R., Dohrmann G.J., Flannery J.T. *MB in childhood: an epidemiological study // J. Neurosurg.* — 1984. — N 61 (4). — P. 657–664.

36. Fathi A.R., Eshtehardi P., Meier B. *Patent foramen ovale and neurosurgery in sitting position: a systematic review // Br. J. Anaesth.* — 2009. — N 102. — P. 588–596.

37. Fear N.T., Roman E., Ansell P., Bull D. *Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom) // Cancer Causes Control.* — 2001. — N 12. — P. 443–449.

38. Frange P., Alapetite C., Gaboriaud G., Bours D., Zucker J.M., Zerah M., Brisse H., Chevignard M., Mosseri V., Bouffet E., Doz F. *From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000) // J. Neurooncol.* — 2009. — N 95. — P. 271–279.

39. Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D. et al. *Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): longterm results from a prospective, multicentre trial // Lancet Oncol.* — 2006. — N 7 (10). — P. 813–820.

40. Gajjar A., Fouladi M., Walter A.W. et al. *Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors // J. Clin. Oncol.* — 1999. — N 17. — P. 1825–1828.

41. Gale T., Leslie K. *Anaesthesia for neurosurgery in the sitting position // J. Clin. Neurosci.* — 2004. — N 11. — P. 693–696.

42. Gerber N.U., Mynarek M., von Hoff K., Friedrich C., Resch A., Rutkowski S. *Recent developments and*

current concepts in medulloblastoma // Cancer Treatment Reviews. — 2014. — N 40. — P. 356–365.

43. Gerber N.U., von Hoff K., von Bueren A.O., Treulieb W., Deinlein F., Benesch M. et al. *A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma // Eur. J. Cancer.* — 2012. — N 48. — P. 2028–2036.

44. Giebler R., Kollenberg B., Pohlen G. et al. *Effect of positive end-expiratory pressure on the incidence of venous air embolism and on the cardiovascular response to the sitting position during neurosurgery // Br. J. Anaesth.* — 1998. — N 80. — P. 30–35.

45. Gilbertson R.J., Ellison D.W. *The origins of medulloblastoma subtypes // Annu. Rev. Pathol.* — 2008. — N 3. — P. 341–365.

46. Gnanalingham K.K., Lafuente J., Thompson D. et al. *Surgical procedures for posterior fossa tumors in children: does craniotomy lead to fewer complications than craniectomy? // J. Neurosurg.* — 2002. — N 97 (4). — P. 821–826.

47. Gokhale A., Kunder R., Goel A., Sarin R., Moiyadi A., Shenoy A. et al. *Distinctive microRNA signature of medulloblastomas associated with the WNT signaling pathway // J. Cancer Res. Ther.* — 2010. — N 6. — P. 521–529.

48. Grill J., Sainte-Rose C., Jouvet A. et al. *Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children // Lancet Oncol.* — 2005. — N 6. — P. 573–580.

49. Grunder E., D'Ambrosio R., Fiaschetti G., Abela L., Arcaro A., Zuzak T. et al. *MicroRNA-21 suppression impedes medulloblastoma cell migration // Eur. J. Cancer.* — 2011. — N 47. — P. 2479–2490.

50. Gurney J.G., Smith M.A. et al. *CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms.* — Bethesda, MD, National Cancer Institute. United States SEER Program 1975–1995. — Vol. NIH. — Pub. N 99–4649. — 1999.

51. Hallahan A.R., Pritchard J.I., Hansen S. et al. *The SmoA1 mouse model reveals that Notch signalling is critical for the growth and survival of Sonic Hedgehog-induce MB // Cancer Res.* — 2004. — N 64 (21). — P. 7794–7800.

52. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., Papadopoulos N., Jen J., Powell S.M. et al. *The molecular basis of Turcot's syndrome // N. Engl. J. Med.* — 1995. — N 332. — P. 839–847.

53. Harder T., Plagemann A., Harder A. *Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a meta-analysis // Am. J. Epidemiol.* — 2008. — N 168. — P. 366–373.

54. Harrison E.A., Mackersie A., McEwan A. et al. The sitting position for neurosurgery in children: a review of 16 years' experience // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — N 88. — P. 12–17.
55. Heller E., Hurchla M.A., Xiang J., Su X., Chen S., Schneider J. et al. Hedgehog signaling inhibition blocks growth of resistant tumors through effects on tumor microenvironment // *Cancer Res.* — 2012. — N 72. — P. 897–907.
56. Herms J., Neidt I., Luscher B. et al. C-MYC expression in medulloblastoma and its prognostic value // *Int. J. Cancer.* — 2000. — N 89 (5). — P. 395–402.
57. Himmelseher S., Pfenninger E., Werner C. Intraoperative monitoring in neuroanesthesia: a national comparison between two surveys in Germany in 1991 and 1997. Scientific Neuroanesthesia Research Group of the German Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine // *Anesth. Analg.* — 2001. — N 92. — P. 166–171.
58. Hoellerich V.L., Wigton R.S. Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings // *Arch. Intern. Med.* — 1986. — N 146. — P. 1699–1704.
59. Jones D.T., Jager N., Kool M., Zichner T., Hutter B., Sultan M. et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma // *Nature.* — 2012. — N 488. — P. 100–105.
60. Kaatsch P., Rickert C.H., Kuhl J., Schuz J., Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children // *Cancer.* — 2001. — N 92. — P. 3155–3164.
61. Kida H., Nishikawa N., Matsunami K. et al. Sitting position in the neurosurgery: the results of a questionnaire sent to neurosurgeons of medical colleges // *Masui.* — 2000. — N 49. — P. 566–569.
62. Korshunov A., Benner A., Remke M., Lichter P., von Deimling A., Pfister S. Accumulation of genomic aberrations during clinical progression of medulloblastoma // *Acta Neuropathol.* — 2008. — N 116. — P. 383–390.
63. Kurpad S.N., Cohen A.R. Posterior fossa craniotomy: an alternative to craniectomy // *Pediatr. Neurosurg.* — 1999. — N 31 (1). — P. 54–57.
64. Lampe I., Machtyre R.S. Experiences in radiation therapy of medulloblastoma of cerebellum // *Amer. J. Roentgen.* — 1959. — N 71. — P. 659–668.
65. Lannering B., Rutkowski S., Doz F., Pizer B., Gustafsson G., Navajas A. et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — N 30. — P. 3187–3193.
66. Leonard I.E., Cunningham A.J. The sitting position in neurosurgery — not yet obsolete! // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — N 88. — P. 1–3.
67. Lindroos A.C., Niya T., Randell T. et al. Sitting position for removal of pineal region lesions: the Helsinki experience // *World Neurosurg.* — 2010. — N 74. — P. 505–513.
68. Liutkus D., Gouraud J.P., Blanloeil Y. The sitting position in neurosurgical anaesthesia: a survey of French practice // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 2003. — N 22. — P. 296–300.
69. LoRusso P.M., Rudin C.M., Reddy J.C., Tibes R., Weiss G.J., Borad M.J. et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors // *Clinical Cancer Res.* — 2011. — N 17. — P. 2502–2511.
70. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // *Acta Neuropathol.* — 2007. — N 114. — P. 97–109.
71. Massimino M., Giangaspero F., Garrè M.L., Gandola L., Poggi G., Biassoni V., Gatta G., Rutkowski S. Childhood medulloblastoma // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* — 2011. — N 79. — P. 65–83.
72. Matjasko J., Petrozza P., Cohen M. et al. Anesthesia and surgery in the seated position: analysis of 554 cases // *Neurosurgery.* — 1985. — N 17. — P. 695–702.
73. McManamy C.S., Lamont J.M., Taylor R.E., Cole M., Pearson A.D., Clifford S.C., Ellison D.W. United Kingdom Children's Cancer Study Group. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2003. — Jun; N 62 (6). — P. 627–632.
74. McManamy C.S., Pears J., Weston C.L. et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas—defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior // *Brain Pathol.* — 2007. — N 17. — P. 151–164.
75. Meyers S.P., Kemp S.S., Tan R.W. MR imaging features of MB // *Am. J. Roentgenol.* — 1992. — N 158 (4). — P. 859–865.
76. Milde T., Lodrini M., Savelyeva L., Korshunov A., Kool M., Brueckner L.M. et al. HD-MB03 is a novel Group 3 medulloblastoma model demonstrating sensitivity to histone deacetylase inhibitor treatment // *J. Neurooncol.* — 2012. — N 110. — P. 335–348.
77. Milde T., Oehme I., Korshunov A., Kopp-Schneider A., Remke M., Northcott P. et al. HDAC5 and HDAC9 in medulloblastoma: novel markers for risk stratification and role in tumor cell growth // *Clin. Cancer Res.* — 2010. — N 16. — P. 3240–3252.
78. Mirski M.A., Lele A.V., Fitzsimmons L. et al. Diagnosis and treatment of vascular air embolism // *Anesthesiology.* — 2007. — N 106. — P. 164–177.

79. Mitchell D., Rojiani A.M., Richards D., Yachnis A.T., Powell S.Z. Congenital CNS primitive neuroectodermal tumor: case report and review of the literature // *Rediatr. Pathol. Lab. Med.* — 1995. — N 15. — P. 949–956.
80. Muth C.M., Shank E.S. Gas embolism // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — N 342. — P. 476–482.
81. Nelson M., Diebler C., Forbes W.S. Paediatric MB: atypical CT features at presentation in the SIOP II trial // *Neuroradiology.* — 1991. — N 33 (2). — P. 140–142.
82. Northcott P.A., Jones D.T., Kool M., Robinson G.W., Gilbertson R.J., Cho Y.J. et al. Medulloblastomas: the end of the beginning // *Nat. Rev. Cancer.* — 2012. — N 12. — P. 818–834.
83. Northcott P.A., Korshunov A., Pfister S.M., Taylor M.D. The clinical implications of medulloblastoma subgroups // *Nat. Rev. Neurol.* — 2012. — N 8. — P. 340–351.
84. Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hiescher T., Eberhart C.G., Mack S. et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — N 29. — P. 1408–1414.
85. Northcott P.A., Shih D.J., Peacock J., Garzia L., Morrissy A.S., Zichner T. et al. Subgroup-specific structural variation across 1000 medulloblastoma genomes // *Nature.* — 2012. — N 488. — P. 49–56.
86. Orliaguet G.A., Hanafi M., Meyer P.G. et al. Is the sitting or the prone position best for surgery for posterior fossa tumours in children? // *Paediatr. Anaesth.* — 2001. — N 11. — P. 541–547.
87. Packer R.J., Biegel J.A., Blaney S., Finlay J., Geyer J.R., Heideman R. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2002. — N 24. — P. 337–342.
88. Packer R.J., Rood B.R., MacDonald T.J. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups // *Pediatr. Neurosurg.* — 2003. — N 39. — P. 60–67.
89. Papadopoulos G., Kuhly P., Brock M. et al. Venous and paradoxical air embolism in the sitting position. A prospective study with transesophageal echocardiography // *Acta Neurochir. (Wien).* — 1994. — N 126. — P. 140–143.
90. Park T.S., Hoffman H.J., Hendrick E.B. et al. MB: clinical presentation and management. Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1950–1980 // *J. Neurosurg.* — 1983. — N 58 (4). — P. 543–552.
91. Porter J.M., Pidgeon C., Cunningham A.J. The sitting position in neurosurgery: a critical appraisal // *Br. J. Anaesth.* — 1999. — N 82. — P. 117–128.
92. Puget S., Boddart N., Viguier D., Kieffer V., Bulteau C., Garnett M. et al. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors // *Cancer.* — 2009. — N 115. — P. 1338–1347.
93. Rath G.P., Bithal P.K., Chaturvedi A. et al. Complications related to positioning in posterior fossa craniectomy // *J. Clin. Neurosci.* — 2007. — N 14. — P. 520–525.
94. Ribic K., Rely C., Landolt M.A., Alber F.D., Boltshauser E., Grotzer M.A. Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life // *Neuropediatrics.* — 2005. — N 36. — P. 357–365.
95. Richmond J.J. Radiotherapy of intracranial tumors in children // *J. Fac. Radiol.* — 1953. — P. 2180–2189.
96. Roberts R.O., Lynch C.F., Jones M.P. et al. MB: a population-based study of 532 cases // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1991. — N 50 (2). — P. 134–144.
97. Rubinstein L.J., Northfield D.W. Medulloblastoma and so-called «arachnoidal cerebellar sarcoma» // *Brain.* — 1964. — N 87. — P. 379–412.
98. Rutka J.T. Medulloblastoma // *Clin. Neurosurg.* — 1997. — N 44. — P. 571–585.
99. Rutka J.T., Hoffman H.J. Medulloblastoma: a historical perspective and overview // *J. Neurooncol.* — 1996. — N 29. — P. 1–7.
100. Rutkowski S., Bode U., Deinlein F., Ottensmeier H., Warmuth-Metz M., Soerensen N. et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — N 352. — P. 978–986.
101. Rutkowski S., von Hoff K., Emser A., Zwiener I., Pietsch T., Figarella-Branger D. et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — N 28. — P. 4961–4968.
102. Schaffranietz L., Grothe A., Olthoff D. Use of the sitting position in neurosurgery. Results of a 1998 survey in Germany // *Anaesthesist.* — 2000. — N 49. — P. 269–274.
103. Shapiro H., Drummond J.C. Neurosurgical anesthesia // Miller R.D., ed. *Anesthesia.* — New York: Churchill Livingstone, 1994. — P. 1897–1946.
104. Spekter S., Fraifeld S., Margolin E., Saseedharan S., Eimerl D., Umansky F. Comparison of outcomes following complex posterior fossa surgery performed in the sitting versus lateral position // *J. of Clinical Neuroscience.* — 2015.
105. Standefer M., Bay J.W., Trusso R. The sitting position in neurosurgery: a retrospective analysis of 488 cases // *Neurosurgery.* — 1984. — N 14. — P. 649–658.
106. Suri A., Mahapatra A.K., Bithal P. Seizures following posterior fossa surgery // *Br. J. Neurosurg.* — 1998. — N 12. — P. 41–44.

107. Sutton L.N., Phillips P.C., Molloy P.T. Surgical management of medulloblastoma // *J. Neurooncol.* — 1996. — N 29. — P. 9–21.

108. Taylor M.D., Liu L., Raffel C., Hui C.C., Mainprize T.G., Zhang X. et al. Mutations in *SUFU* predispose to medulloblastoma // *Nat. Genet.* — 2002. — N 31. — P. 306–310.

109. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus // *Acta Neuropathol.* — 2012. — N 123. — P. 465–472.

110. Thompson M.C., Fuller C., Hogg T.L., Dalton J., Finkelstein D., Lau C.C., et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — N 24. — P. 1924–1931.

111. Thorne R.N., Pearson A.D., Nicoll J.A. et al. Decline in incidence of medulloblastoma in children // *Cancer.* — 1994. — N 74. — P. 3240–3244.

112. Tomasello F., Conti A., Cardali S., La Torre D., Angileri F.F. Telovelar Approach to Fourth Ventricle Tumors: Highlights and Limitations // *World Neurosurg.* — 2015. — DOI: 10.1016/j.wneu.2015.01.039.

113. Tonn J.-C., Grossman S.A., Rutka J.T., Westphal M. Neuro-Oncology of CNS Tumors. — 2006. — P. 461–470.

114. UK Childhood Cancer Study Investigators (UKCCSI). Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer // *Lancet.* — 1999. — N 354. — P. 1925–1931.

115. Villani A., Malkin D., Tabori U. Syndromes predisposing to pediatric central nervous system tumors: lessons learned and new promises // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2012. — N 12. — P. 153–164.

116. von Gosseln H.H., Samii M., Suhr D. et al. The lounging position for posterior fossa surgery: anesthesiological considerations regarding air embolism // *Child's Nerv. Syst.* — 1991. — N 7. — P. 368–374.

117. von Hoff K., Hartmann W., von Bueren A.O., Gerber N.U., Grotzer M.A., Pietsch T. et al. Large cell/anaplastic medulloblastoma: outcome according to *myc* status, histopathological, and clinical risk factors // *Pediatric Blood Cancer.* — 2010. — N 54. — P. 369–376.

118. von Hoff K., Rutkowski S. Medulloblastoma // *Curr Treatment Options Neurol.* — 2012. — N 14. — P. 416–426.

119. Wechsler-Reya R., Scott M.P. The developmental biology of brain tumors // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2001. — N 24. — P. 385–428.

120. Wechsler-Reya R.J., Scott M.P. Control of neuronal precursor proliferation in the cerebellum by Sonic Hedgehog // *Neuron.* — 1999. — N 22 (1). — P. 103–114.

121. Wu X., Northcott P.A., Dubuc A., Dupuy A.J., Shih D.J., Witt H. et al. Clonal selection drives genetic divergence of metastatic medulloblastoma // *Nature.* — 2012. — N 482. — P. 529–533.

122. Zeltzer P.M., Boyett J.M., Finlay J.L. et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — N 17 (3). — P. 832–845.

REFERENCES

Albin M.S., Carroll R.G., Maroon J.C. Clinical considerations concerning detection of venous air embolism. *Neurosurgery.* 1978. N 3. P. 380–384.

Albright A.L., Sposto R., Holmes E. et al. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery.* 2000. N 47. P. 879–885.

Bailey P., Cushing H. Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatry.* 1925. N 14. P. 192–223.

Bartlett F., Kortmann R., Saran F. Medulloblastoma. *Clinical Oncology.* 2013. N 25. P. 36–45.

Bhatia R., Tahir M., Chandler C.L. The management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumours: the role of pre-resectional endoscopic third ventriculostomy. *Pediatr. Neurosurg.* 2009. N 45. P. 186–191.

Biegel J.A., Zhou J.Y., Rorke L.B., Stenstrom C., Wainwright L.M., Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of *INI1* in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer. Res.* 1999. N 59. P. 74–79.

Bithal P.K., Pandia M.P., Dash H.H. et al. Comparative incidence of venous air embolism and associated hypotension in adults and children operated for neurosurgery in the sitting position. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2004. N 21. P. 517–522.

Black S., Ockert D.B., Oliver Jr. W.C. et al. Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions. *Anesthesiology.* 1988. N 69. P. 49–56.

Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A., Reni M., Gatta G., Vecht C. et al. Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET). *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009. N 71. P. 165–179.

Buhren J., Christoph A.H., Buslei R. et al. Expression of the neurotrophin receptor p75NTR in MB is correlated with distinct histological and clinical features: evidence for a MB subtype derived from the external granule cell layer. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000. N 59 (3). P. 229–240.

Buhring U., Strayle-Batra M., Freudenstein D., Scheel-Walter H.G., Kuker W. MRI features of primary, secondary and metastatic medulloblastoma. *Eur. Radiol.* 2002. N 12. P. 1342–1348.

Bunin G.R., Kuijten R.R., Buckley J.D., Rorke L.B., Meadows A.T. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N. Engl. J. Med.* 1993. N 329. P. 536–541.

Buonamici S., Williams J., Morrissey M., Wang A., Guo R., Vattay A. et al. Interfering with Resistance to Smoothed Antagonists by Inhibition of the PI3K Pathway in Medulloblastoma. *Science Translational Medicine.* 2010. N 2. P. 51–70.

Chang C.H., Housepian E.M., Herbert Jr. C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* 1969. N 93 (6). P. 1351–1359.

Chatty E.M., Earle K.M. Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. *Cancer.* 1971. N 28 (4). P. 977–983.

Cowan R., Hoban P., Kelsey A. et al. The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumour suppressor gene in MB. *Br. J. Cancer.* 1997. N 76 (2). P. 141–145.

Delmore J.E., Issa Gh.C., Lemieux M.E., Rahl P.B., Shi J., Jacobs H.M. et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target *c-Myc*. *Cell.* 2011. N 146. P. 904–917.

Deutsch M., Laurent J.P., Cohen M.E. Myelography for staging medulloblastoma. *Cancer.* 1985. N 56 (7). P. 1763–1766.

Domaingue C.M. Neurosurgery in the sitting position: a case series. *Anaesth. Intensive Care.* 2005. N 33. P. 332–335.

Drummond J.C., Patel P.M. Neurosurgical anesthesia. Miller R.D., ed. *Anesthesia.* Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. P. 1895–1933.

Dubuc A.M., Remke M., Korshunov A., Northcott P.A., Zhan S.H., Mendez-Lago M. et al. Aberrant patterns of H3K4 and H3K27 histone lysine methylation occur across subgroups in medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2013. N 125. P. 373–384.

Eberhart C.G., Kratz J., Wang Y. et al. Histopathological and molecular prognostic markers in MB: *C-myc*, *N-myc*, *TrkC*, and anaplasia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004. N 63 (5). P. 441–449.

Ellison D.W., Onilude O.E., Lindsey J.C., Lusher M.E., Weston C.L., Taylor R.E. et al. Beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J. Clin. Oncol.* 2005. N 23. P. 7951–7957.

Elton R.J., Howell R.S. The sitting position in neurosurgical anaesthesia: a survey of British practice in 1991. *Br. J. Anaesth.* 1994. N 73. P. 247–248.

Evans A.E., Jenkin R.D., Spoto R., Ortega J.A., Wilson C.B., Wara W., Ertel I.J., Kramer S., Chang C.H., Leikin S.L., Hammond G.D. The treatment of medulloblastoma: Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J. Neurosurg.* 1990. N 72. P. 572–582.

Fan X., Mikolaenko I., Elhassan I. et al. Notch1 and Notch2 have opposite effects on embryonal brain tumour growth. *Cancer. Res.* 2004. N 64 (21). P. 7787–7793.

Farwell J.R., Dohrmann G.J., Flannery J.T. MB in childhood: an epidemiological study. *J. Neurosurg.* 1984. N 61 (4). P. 657–664.

Fathi A.R., Eshtehardi P., Meier B. Patent foramen ovale and neurosurgery in sitting position: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2009. N 102. P. 588–596.

Fear N.T., Roman E., Ansell P., Bull D. Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom). *Cancer Causes Control.* 2001. N 12. P. 443–449.

Frange P., Alapetite C., Gaboriaud G., Bours D., Zucker J. M., Zerah M., Brisse H., Chevignard M., Mosseri V., Bouffet E., Doz F. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000). *J. Neurooncol.* 2009. N 95. P. 271–279.

Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D. et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): longterm results from a prospective, multicentre trial // *Lancet Oncol.* 2006. N 7 (10). P. 813–820.

Gajjar A., Fouladi M., Walter A.W. et al. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J. Clin. Oncol.* 1999. N 17. P. 1825–1828.

Gale T., Leslie K. Anaesthesia for neurosurgery in the sitting position. *J. Clin. Neurosci.* 2004. N 11. P. 693–696.

Gerber N.U., Mynarek M., von Hoff K., Friedrich C., Resch A., Rutkowski S. Recent developments and current concepts in medulloblastoma. *Cancer Treatment Reviews.* 2014. N 40. P. 356–365.

Gerber N.U., von Hoff K., von Bueren A.O., Treulieb W., Deinlein F., Benesch M. et al. A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur. J. Cancer.* 2012. N 48. P. 2028–2036.

- Giebler R., Kollenberg B., Pohlen G. et al.* Effect of positive end-expiratory pressure on the incidence of venous air embolism and on the cardiovascular response to the sitting position during neurosurgery. *Br. J. Anaesth.* 1998. N 80. P. 30–35.
- Gilbertson R.J., Ellison D.W.* The origins of medulloblastoma subtypes. *Annu. Rev. Pathol.* 2008. N 3. P. 341–365.
- Gnanalingham K.K., Lafuente J., Thompson D. et al.* Surgical procedures for posterior fossa tumors in children: does craniotomy lead to fewer complications than craniectomy? *J. Neurosurg.* 2002. N 97 (4). P. 821–826.
- Gokhale A., Kunder R., Goel A., Sarin R., Moiyadi A., Shenoy A. et al.* Distinctive microRNA signature of medulloblastomas associated with the WNT signaling pathway. *J. Cancer Res. Ther.* 2010. N 6. P. 521–529.
- Grill J., Sainte-Rose C., Jowet A. et al.* Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* 2005. N 6. P. 573–580.
- Grunder E., D'Ambrosio R., Fiaschetti G., Abela L., Arcaro A., Zuzak T. et al.* MicroRNA-21 suppression impedes medulloblastoma cell migration. *Eur. J. Cancer.* 2011. N 47. P. 2479–2490.
- Gurney J.G., Smith M.A. et al.* CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. Bethesda, MD, National Cancer Institute. United States SEER Program 1975–1995. 1999. Vol NIH. Pub N 99–4649.
- Hachatrian V.A., Ulitin A.Ju., Kumirova Je.V., Zhe-ludkova O.G., Rumjancev A.G., Kim A.V., Samochernyh K.A., Tadevosjan A.R., Don O.A., Soltan P.S., Pal'cev A.A.* Medulloblastoma in children (review). P. II: Combined treatment. *Pediatric Neurosurgery and Neurology.* 2014. № 2 (40). S. 68–80.
- Hachatrian V.A., Ulitin K.A., Samochernyh K.A., Kim A.V., Tadevosjan A.R., Pal'cev A.A.* Medulloblastoma (review). P. I: Epidemiology, morphology, diagnostics. *Pediatric Neurosurgery and Neurology.* 2013. № 4 (38). S. 59–70.
- Hallahan A.R., Pritchard J.I., Hansen S. et al.* The SmoA1 mouse model reveals that Notch signalling is critical for the growth and survival of Sonic Hedgehog-induce MB. *Cancer Res.* 2004. N 64 (21). P. 7794–7800.
- Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., Papadopoulos N., Jen J., Powell S.M. et al.* The molecular basis of Turcot's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995. N 332. P. 839–847.
- Harder T., Plagemann A., Harder A.* Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2008. N 168. P. 366–373.
- Harrison E.A., Mackersie A., McEwan A. et al.* The sitting position for neurosurgery in children: a review of 16 years' experience. *Br. J. Anaesth.* 2002. N 88. P. 12–17.
- Heller E., Hurchla M.A., Xiang J., Su X., Chen S., Schneider J. et al.* Hedgehog signaling inhibition blocks growth of resistant tumors through effects on tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2012. N 72. P. 897–907.
- Herms J., Neidt I., Luscher B. et al.* C-MYC expression in medulloblastoma and its prognostic value. *Int. J. Cancer.* 2000. N 89 (5). P. 395–402.
- Himmelseher S., Pfenninger E., Werner C.* Intraoperative monitoring in neuroanesthesia: a national comparison between two surveys in Germany in 1991 and 1997. Scientific Neuroanesthesia Research Group of the German Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine. *Anesth. Analg.* 2001. N 92. P. 166–171.
- Hoellerich V.L., Wigton R.S.* Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings. *Arch. Intern. Med.* 1986. N 146. P. 1699–1704.
- Jones D.T., Jager N., Kool M., Zichner T., Hutter B., Sultan M. et al.* Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature.* 2012. N 488. P. 100–105.
- Kaatsch P., Rickert C.H., Kuhl J., Schuz J., Michaelis J.* Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer.* 2001. N 92. P. 3155–3164.
- Kida H., Nishikawa N., Matsunami K. et al.* Sitting position in the neurosurgery: the results of a questionnaire sent to neurosurgeons of medical colleges. *Masui.* 2000. N 49. P. 566–569.
- Konovalov A.N., Kornienko V.N., Ozerova V.I., Pronin I.N.* Infratentorial tumors. *Pediatric neuroradiology.* Moscow: Antidor, 2001. P. 135.
- Korshunov A., Benner A., Remke M., Lichter P., von Deimling A., Pfister S.* Accumulation of genomic aberrations during clinical progression of medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2008. N 116. P. 383–390.
- Kozlov A.V.* Hereditary diseases. Basics of neurosurgery. *Clinical neurology.* Vol. III (p. 1). Moscow: Medicina, 2004. P. 207–211.
- Kurpad S.N., Cohen A.R.* Posterior fossa craniotomy: an alternative to craniectomy. *Pediatr. Neurosurg.* 1999. N 31 (1). P. 54–57.
- Lampe I., Machtyre R.S.* Experiences in radiation therapy of medulloblastoma of cerebellum. *Amer. J. Roentgen.* 1959. N 71. P. 659–668.
- Lantering B., Rutkowski S., Doz F., Pizer B., Gustafsson G., Navajas A. et al.* Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from

the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012. N 30. P. 3187–3193.

Lehechka M., Laakso A., Kivilev Ju.V., Hernesniemi Ju. Microsurgery in Helsinki: techniques and tips from Prof. Hernesniemi. Saint-Petersburg, 2012.

Leonard I.E., Cunningham A.J. The sitting position in neurosurgery — not yet obsolete! *Br. J. Anaesth.* 2002. N 88. P. 1–3.

Lindroos A.C., Niya T., Randell T. et al. Sitting position for removal of pineal region lesions: the Helsinki experience. *World Neurosurg.* 2010. N 74. P. 505–513.

Liutkus D., Gouraud J.P., Blanloeil Y. The sitting position in neurosurgical anaesthesia: a survey of French practice. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2003. N 22. P. 296–300.

LoRusso P.M., Rudin C.M., Reddy J.C., Tibes R., Weiss G.J., Borad M.J. et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clinical Cancer Res.* 2011. N 17. P. 2502–2511.

Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007. N 114. P. 97–109.

Mahmudov U.B., Shimanskij V.N., Tanjashin S.V. Suboccipital approach to posterior fossa. Basics of neurosurgery. *Clinical neurology.* Vol. III (p. 1). Moscow: Medicina, 2004.

Massimino M., Giangaspero F., Garrè M.L., Gandola L., Poggi G., Biassoni V., Gatta G., Rutkowski S. Childhood medulloblastoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2011. N 79. P. 65–83.

Matjasko J., Petrozza P., Cohen M. et al. Anesthesia and surgery in the seated position: analysis of 554 cases. *Neurosurgery.* 1985. N 17. P. 695–702.

McManamy C.S., Lamont J.M., Taylor R.E., Cole M., Pearson A.D., Clifford S.C., Ellison D.W. United Kingdom Children's Cancer Study Group. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003. Jun; N 62 (6). P. 627–632.

McManamy C.S., Pears J., Weston C.L. et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol.* 2007. N 17. P. 151–164.

Meyers S.P., Kemp S.S., Tan R.W. MR imaging features of MB. *Am. J. Roentgenol.* 1992. N 158 (4). P. 859–865.

Milde T., Lodrini M., Savelyeva L., Korshunov A., Kool M., Brueckner L.M. et al. HD-MB03 is a novel Group 3 medulloblastoma model demonstrating sen-

sitivity to histone deacetylase inhibitor treatment. *J. Neurooncol.* 2012. N 110. P. 335–348.

Milde T., Oehme I., Korshunov A., Kopp-Schneider A., Remke M., Northcott P. et al. HDAC5 and HDAC9 in medulloblastoma: novel markers for risk stratification and role in tumor cell growth. *Clin. Cancer Res.* 2010. N 16. P. 3240–3252.

Mirski M.A., Lele A.V., Fitzsimmons L. et al. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology.* 2007. N 106. P. 164–177.

Mitchell D., Rojiani A.M., Richards D., Yachnis A.T., Powell S.Z. Congenital CNS primitive neuroectodermal tumor: case report and review of the literature. *Rediatr. Pathol. Lab. Med.* 1995. N 15. P. 949–956.

Muth C.M., Shank E.S. Gas embolism. *N. Engl. J. Med.* 2000. N 342. P. 476–482.

Nelson M., Diebler C., Forbes W.S. Paediatric MB: atypical CT features at presentation in the SIOP II trial. *Neuroradiology.* 1991. N 33 (2). P. 140–142.

Northcott P.A., Jones D.T., Kool M., Robinson G.W., Gilbertson R.J., Cho Y.J. et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nat. Rev. Cancer.* 2012. N 12. P. 818–834.

Northcott P.A., Korshunov A., Pfister S.M., Taylor M.D. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat. Rev. Neurol.* 2012. N 8. P. 340–351.

Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S. et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J. Clin. Oncol.* 2011. N 29. P. 1408–1414.

Northcott P.A., Shih D.J., Peacock J., Garzia L., Morrissy A.S., Zichner T. et al. Subgroup-specific structural variation across 1000 medulloblastoma genomes. *Nature.* 2012. N 488. P. 49–56.

Orliaguet G.A., Hanafi M., Meyer P.G. et al. Is the sitting or the prone position best for surgery for posterior fossa tumours in children? *Paediatr. Anaesth.* 2001. N 11. P. 541–547.

Ozerov S.S. Clinical and microbiological characteristics of medulloblastomas. Moscow, 2000.

Packer R.J., Biegel J.A., Blaney S., Finlay J., Geyer J.R., Heideman R. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002. N 24. P. 337–342.

Packer R.J., Rood B.R., MacDonald T.J. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr. Neurosurg.* 2003. N 39. P. 60–67.

Papadopoulos G., Kuhly P., Brock M. et al. Venous and paradoxical air embolism in the sitting position. A prospective study with transesophageal echocardiography. *Acta Neurochir. (Wien).* 1994. N 126. P. 140–143.

- Park T.S., Hoffman H.J., Hendrick E.B. et al.* MB: clinical presentation and management. Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1950–1980. *J. Neurosurg.* 1983. N 58 (4). P. 543–552.
- Porter J.M., Pidgeon C., Cunningham A.J.* The sitting position in neurosurgery: a critical appraisal. *Br. J. Anaesth.* 1999. N 82. P. 117–128.
- Puget S., Boddaert N., Viguier D., Kieffer V., Bulteau C., Garnett M. et al.* Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer.* 2009. N 115. P. 1338–1347.
- Rath G.P., Bithal P.K., Chaturvedi A. et al.* Complications related to positioning in posterior fossa craniectomy. *J. Clin. Neurosci.* 2007. N 14. P. 520–525.
- Ribi K., Relly C., Landolt M.A., Alber F.D., Boltshauser E., Grotzer M.A.* Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life. *Neuropediatrics.* 2005. N 36. P. 357–365.
- Richmond J.J.* Radiotherapy of intracranial tumors in children. *J. Fac. Radiol.* 1953. P. 2180–2189.
- Roberts R.O., Lynch C.F., Jones M.P. et al.* MB: a population-based study of 532 cases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991. N 50 (2). P. 134–144.
- Rubinstein L.J., Northfield D.W.* Medulloblastoma and so-called «arachnoidal cerebellar sarcoma». *Brain.* 1964. N 87. P. 379–412.
- Rutka J.T., Hoffman H.J.* Medulloblastoma: a historical perspective and overview. *J. Neurooncol.* 1996. N 29. P. 1–7.
- Rutka J.T.* Medulloblastoma. *Clin. Neurosurg.* 1997. N 44. P. 571–585.
- Rutkowski S., Bode U., Deinlein F., Ottensmeier H., Warmuth-Metz M., Soerensen N. et al.* Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N. Engl. J. Med.* 2005. N 352. P. 978–986.
- Rutkowski S., von Hoff K., Emser A., Zwiener I., Pietsch T., Figarella-Branger D. et al.* Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2010. N 28. P. 4961–4968.
- Ryzhova M.V.* Comparative analysis of the molecular and genetic of medulloblastomas in children and adults. Moscow, 2011.
- Schaffranietz L., Grothe A., Olthoff D.* Use of the sitting position in neurosurgery. Results of a 1998 survey in Germany. *Anaesthesist.* 2000. N 49. P. 269–274.
- Shapiro H., Drummond J.C.* Neurosurgical anesthesia. Miller R.D., ed. Anesthesia. New York: Churchill Livingstone, 1994. P. 1897–1946.
- Spektor S., Fraifeld S., Margolin E., Saseedharan S., Eimerl D., Umansky F.* Comparison of outcomes following complex posterior fossa surgery performed in the sitting versus lateral position. *J. of Clinical Neuroscience.* 2015.
- Standefer M., Bay J.W., Trusso R.* The sitting position in neurosurgery: a retrospective analysis of 488 cases. *Neurosurgery.* 1984. N 14. P. 649–658.
- Suri A., Mahapatra A.K., Bithal P.* Seizures following posterior fossa surgery. *Br. J. Neurosurg.* 1998. N 12. P. 41–44.
- Sutton L.N., Phillips P.C., Molloy P.T.* Surgical management of medulloblastoma. *J. Neurooncol.* 1996. N 29. P. 9–21.
- Taylor M.D., Liu L., Raffel C., Hui C.C., Mainprize T.G., Zhang X. et al.* Mutations in *SUFU* predispose to medulloblastoma. *Nat. Genet.* 2002. N 31. P. 306–310.
- Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C. et al.* Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012. N 123. P. 465–472.
- Thompson M.C., Fuller C., Hogg T.L., Dalton J., Finkelstein D., Lau C.C. et al.* Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J. Clin. Oncol.* 2006. N 24. P. 1924–1931.
- Thorne R.N., Pearson A.D., Nicoll J.A. et al.* Decline in incidence of medulloblastoma in children. *Cancer.* 1994. N 74. P. 3240–3244.
- Tomasello F., Conti A., Cardali S., La Torre D., Angileri F.F.* Telovelar Approach to Fourth Ventricle Tumors: Highlights and Limitations. *World Neurosurg.* 2015. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.01.039.
- Tonn J.-C., Grossman S.A., Rutka J.T., Westphal M.* Neuro-Oncology of CNS Tumors. 2006. P. 461–470.
- UK Childhood Cancer Study Investigators (UKCCSI). Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet.* 1999. N 354. P. 1925–1931.
- Villani A., Malkin D., Tabori U.* Syndromes predisposing to pediatric central nervous system tumors: lessons learned and new promises. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012. N 12. P. 153–164.
- von Gosseln H.H., Samii M., Suhr D. et al.* The lounging position for posterior fossa surgery: anesthesiological considerations regarding air embolism. *Child's Nerv. Syst.* 1991. N 7. P. 368–374.
- von Hoff K., Hartmann W., von Bueren A.O., Gerber N.U., Grotzer M.A., Pietsch T. et al.* Large cell/anaplastic medulloblastoma: outcome according to *myc* status, histopathological, and clinical risk factors. *Pediatric Blood Cancer.* 2010. N 54. P. 369–376.
- von Hoff K., Rutkowski S.* Medulloblastoma. *Curr. Treatment Options Neurol.* 2012. N 14. P. 416–426.

Wechsler-Reya R., Scott M.P. The developmental biology of brain tumors. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. N 24. P. 385–428.

Wechsler-Reya R.J., Scott M.P. Control of neuronal precursor proliferation in the cerebellum by Sonic Hedgehog. *Neuron.* 1999. N 22 (1). P. 103–114.

Wu X., Northcott P.A., Dubuc A., Dupuy A.J., Shih D.J., Witt H. et al. Clonal selection drives genetic di-

vergence of metastatic medulloblastoma. *Nature.* 2012. N 482. P. 529–533.

Zeltzer P.M., Boyett J.M., Finlay J.L. et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 1999. N 17 (3). P. 832–845.



© Коллектив авторов, 2015

РОЛЬ ГЛИОНЕЙРОНАЛЬНОГО АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Т.В. Соколова, Ю.М. Забродская, Е.Д. Бажанова¹, Е.В. Казацкая

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

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Выяснение причин возникновения и развития эпилептической активности является важнейшей задачей современной неврологии. В последние годы большое внимание уделяется роли апоптоза нейронов и глии в патогенезе эпилепсии, однако молекулярные механизмы, лежащие в основе клеточной гибели, остаются не до конца изученными. В этом обзоре мы сконцентрировались главным образом на роли каспаз и белков Bcl-2 семейства. Многочисленные исследования подтверждают важность этих регуляторных молекул в приступ-индуцированной клеточной гибели. Понимание молекулярных механизмов глионейронального апоптоза необходимо для разработки нейропротекторных лекарственных препаратов и более эффективной антиэпилептической терапии.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, височная эпилепсия, апоптоз, Bcl-2, каспаза, нейрон, глия.

THE ROLE OF GLIONEURONAL APOPTOSIS IN THE PATHOGENESIS OF PHARMACORESISTANT EPILEPSY

T.V. Sokolova, Yu.M. Zabrodskaya, E.D. Bazhanova¹, E.V. Kazatskaya

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

¹ I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Identify the causes of the emergence and development of epileptic activity is the most important problem in modern neuroscience. In recent years, much attention was paid to the role of neuronal and glial apoptosis for the pathogenesis of epilepsy. However, the molecular mechanisms underlying cell death are not fully investigated. In the present review we have focused principally on the caspase and Bcl-2 family proteins. Much researches support the importance of these regulatory molecules in seizure-induced cell death. Understanding molecular mechanisms of glioneuronal apoptosis is a route to therapeutic neuroprotective and more effective anti-epileptogenic therapies.

Key words: pharmacoresistant epilepsy, temporal lobe epilepsy, apoptosis, Bcl-2, caspase, neuron, glia.

Причины возникновения и развития эпилептической активности — одна из важнейших проблем современной неврологии [2, 6, 14, 36, 44]. На сегодняшний день существует большое количество противоэпилептических средств, однако их длительный регулярный прием позволяет достичь ремиссии либо уменьшения количества приступов только у 40–60% пациентов [8]. Высокой остается и частота побочных эффектов и осложнений противоэпилептической терапии. По данным разных авторов, она составляет 30–50% [8]. Фармакорезистентные формы эпилепсии составляют около 40% случаев, характеризуются высокой частотой

осложнений и оказывают серьезное влияние на качество жизни больных [52]. При этой форме эпилепсии отмечается быстрый прогресс заболевания несмотря на проводимое консервативное противосудорожное лечение, а положительный результат оперативного вмешательства отмечен только у 60% пациентов [13, 19], в 20% случаев хирургическое лечение приносит лишь некоторое улучшение и 20% больных демонстрируют отсутствие эффекта от операции [30].

Данное состояние является основанием для поиска новых патогенетических механизмов эпилепсии ради разработки альтернативных

медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, основным из которых является хирургическое [7, 10].

Гистопатологические исследования биоптатов головного мозга от пациентов с посттравматической эпилепсией выявили в качестве основных факторов риска развития резистентности корковые повреждения (100% случаев) и гибель нейронов гиппокампа (94% случаев) [23]. Сам факт гибели нейронов нередко расценивается как морфологический критерий эпилептизации мозга [48], а любое патологическое состояние мозга, которое приводит к снижению количества нейронов, усиливает компенсаторную гиперактивность сохранившихся клеток и изменяет соотношение нейромедиаторного и нейромодуляторного взаимодействия даже на уровне одного синапса. Длительная гиперактивность нейронов и истощение их компенсаторно-восстановительных возможностей приводит к инициации механизмов апоптоза [9].

Апоптоз — запрограммированный процесс клеточной гибели, инициированный внешними или внутренними факторами. Термин «запрограммированная смерть клеток» (ЗСК) был впервые применен в 1964 г. Р.А. Локшином (R.A. Lockshin) и К.М. Вильямсом (C.M. Williams) для обозначения совокупности естественных физиологически предопределенных (запрограммированных) процессов, приводящих к гибели клетки [41]. В 1972 г. Керром и соавт. [38] были описаны морфологические изменения, ведущие к саморазрушению клетки, и введен термин «апоптоз» (от греч. — опадание листьев) — апоптотическая гибель клетки. Позже стало понятно, что процессам ЗСК свойственны морфологические изменения, установленные Керром. В настоящее время под термином «апоптоз» понимают совокупность активных и контролируемых процессов гибели клетки, сопровождающихся характерными морфологическими признаками — уменьшением размера клетки, конденсацией и фрагментацией хроматина, уплотнением и сморщиванием наружной и внутренней цитоплазматической мембраны, фрагментацией клетки на мембранные везикулы с внутриклеточным содержи-

мым (апоптотические тельца), подвергающиеся затем фагоцитозу [1, 28]. Физиологическая роль апоптоза заключается в обеспечении программы индивидуального развития организма и дифференциации клеток и поддержании тканевого гомеостаза в физиологических и патологических условиях.

Экспериментальные данные показывают, что недостаточный или избыточный апоптоз приводит к различным заболеваниям, в том числе к онкологическим, нейродегенеративным, аутоиммунным [1, 5]. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли апоптоза нейронов в патогенезе эпилепсии [24, 33, 34, 36, 51, 56]. Экспериментально установлен факт гибели нейронов при эпилептическом статусе [3, 36], однако сигнальные пути активации нейронального апоптоза остаются не до конца изученными.

Механизмы апоптоза

В зависимости от вида стимула и типа клеток выделяют два основных пути апоптоза: внутренний митохондриальный и внешний рецепторный (немитохондриальный) (рис. 1) [1, 15, 28, 29, 37]. Важную роль в регуляции этих путей клеточной гибели исполняют каспазы — ферменты, относящиеся к семейству эволюционно-консервативных протеаз и расщепляющие пептидные связи по карбоксильному остатку аспарагиновой кислоты. В клетке они синтезируются в виде латентных предшественников, называемых прокаспазами. По субстратной специфичности выделяют инициирующие апоптоз каспазы (инициаторные: каспаза-2, -8, -9, -10, -12) и исполняющие каспазы (эффektorные: каспаза-3, -6, -7). Субстратами для эффektorных каспаз являются свыше 60 белков, трансформация которых приводит к деструкции клетки и апоптозу. Эффektorные каспазы активируются инициаторными: в случае рецепторного пути ключевой инициаторной каспазой является каспаза-8, при митохондриальном пути — каспаза-9 [1].

Активация инициаторных каспаз при рецепторном пути апоптоза происходит в результате связывания внеклеточных лигандов (лигандов

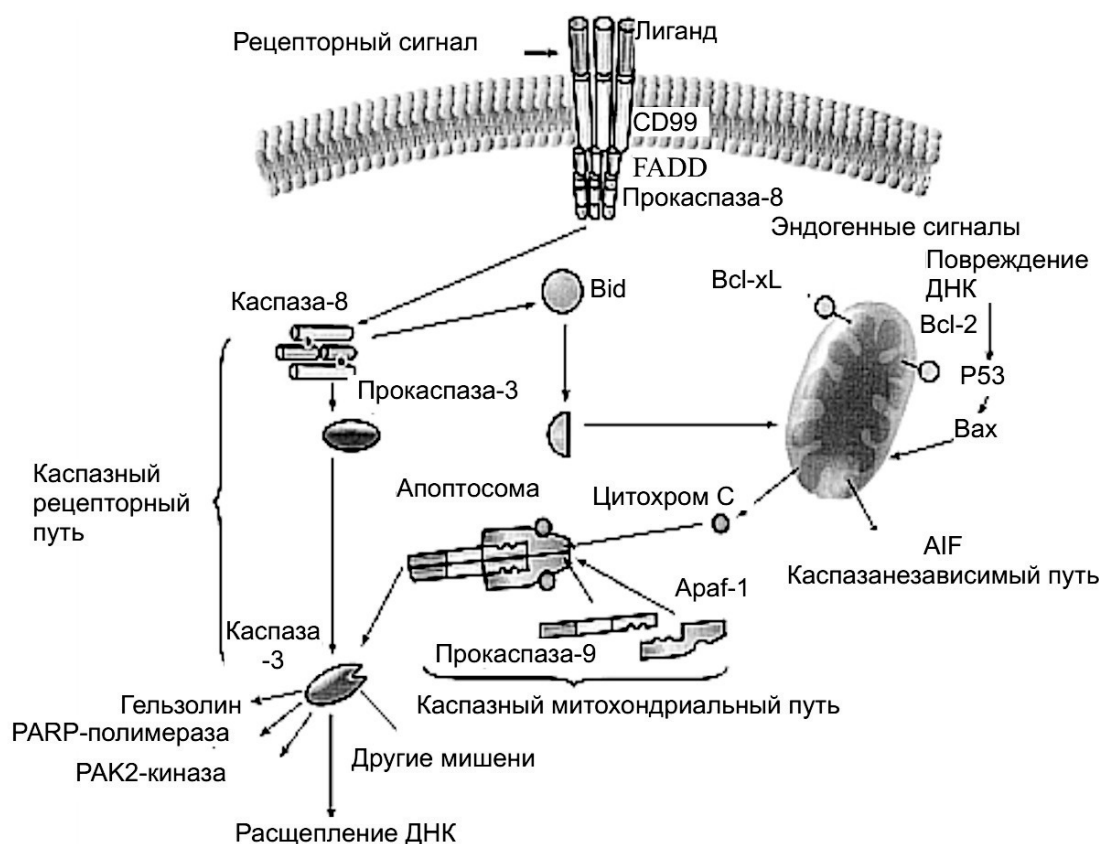


Рис. 1. Схема передачи сигналов при рецепторном и митохондриальном путях апоптоза [15]: CD95-рецептор, расположенный на клеточной мембране; FADD – (Fas-associated protein with death domain) – адаптер; Bid, Bcl-xL, Bcl-2, Bax – белки семейства Bcl-2; p53 – белок – супрессор развития опухолей; Apaf-1 – фактор активации протеаз; AIF – фактор индукции апоптоза; цитохром С – белок митохондриальной электрон-транспортной цепи

Fig. 1. Signaling at the receptor and mitochondrial pathways of apoptosis

смерти, Death Ligands, DL) с поверхностными рецепторами клетки (рецепторами смерти, Death Receptors, DR). Рецепторы смерти относятся к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухолей (TNF-α). В настоящее время наиболее полно охарактеризованы рецепторы Fas (CD95), TNFR1, TRAIL-R1/DR4, TRAIL-R2/DR5. В качестве лигандов для рецепторов смерти выступают Fas-L, TNF-α, TRAIL и др. При связывании с лигандом рецептор смерти олигомеризуется, что ведет к активации инициаторной каспазы-8, воздействующей на эффекторные каспазы, и запуску процесса апоптоза [1, 28].

В случае митохондриального пути апоптоза активация каспаз происходит в результате разрыва наружной мембраны митохондрий и выброса из межмембранного пространства апоптогенных факторов, таких как цитохром С, прокаспазы-2, -3, -9, Apaf-1 (apoptotic protease activating factor I), AIF (apoptosis inducing factor). Важнейшими регуляторами митохондриального пути апоптоза являются белки семейства Bcl-2. Млекопитающие обладают большим количеством белков этого семейства, которое включает проапоптотические (Bax, Bid, Bad, Bim, и др.) и антиапоптотические

(Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 и др.) протеины [18, 28, 36, 39]. Ключевую роль в индукции апоптоза играют так называемые BH3-only-белки, содержащие только один BH-домен (от Bcl-2-homology): Bid, Bad, Bim, Noxa, Puma и др. Функция про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 тесно связана с энергетическим статусом клетки, гомеостазом ионов Ca^{2+} , уровнем окислительного фосфорилирования и воздействием стрессорных факторов на эндоплазматический ретикулум [12, 20].

Разрыв наружной мембраны митохондрии связан с формированием в ней гигантских пор размером 2,4–3 нм, в образовании которых принимают участие проапоптотические белки семейства Bcl-2 — Bax и Bid [18, 36]. Высвободившиеся в цитозоль цитохром C и Araf-1 в присутствии АТФ образуют с прокаспазой-9 апоптосому, активируя таким образом инициаторную каспазу-9; последняя, в свою очередь, воздействует на эффекторные каспазы (каспазу-3 и др.). Каспаза-3 активирует эндонуклеазу CAD (Caspase-activated DNase), вызывающую разрывы ДНК в межнуклеосомных участках [12, 39].

На заключительном этапе апоптотические клетки подвергаются фагоцитозу. На поверхности таких клеток появляется фосфатидилсерин — один из специфических маркеров, необходимых для распознавания клетки фагоцитами [39].

Экспрессия некоторых белков-регуляторов апоптоза в клетках центральной нервной системы в норме

Изучение локализации некоторых белков — регуляторов апоптоза в нервной системе пациентов без неврологических расстройств показало различия в распределении Bax и Bcl-2 в зависимости от исследуемой области головного мозга. Подобные исследования проводились и на экспериментальных животных (табл. 1).

Большинство нейронов коры головного мозга человека, базальных ганглиев и ствола мозга, а также клетки сосудистого сплетения и эпендимные клетки были положительными к обоим белкам, в то время как клетки Пурки-

нье мозжечка и нейроны гиппокампа CA1, CA2 и CA3 регионов были позитивны к Bax, но негативны или слабоположительны к Bcl-2. Глиальные клетки во всех отделах головного мозга оказались отрицательными к данным белкам [31]. В экспериментах доказано, что высокая экспрессия Bcl-2 в нейронах в норме снижается при апоптозе [16].

Предполагают, что существует связь между неоднородностью в распределении белков модуляторов апоптоза и уязвимостью нейронов разных отделов мозга [31].

Апоптоз и эпилепсия у человека и экспериментальных животных

Известно, что гибель нейронов в гиппокампе является характерной чертой височной эпилепсии [12, 36]. Утрата тормозных или возбуждающих нейронов вызывает дисбаланс между системой возбуждения и торможения в головном мозге, что может оказывать прямой проэпилептогенный эффект [53]. Гибель нейронов также косвенно влияет на эпилептогенез — реактивный глиоз и воспаление, сопровождающие повреждения нейронов, способствуют возникновению очагов гипервозбудимости [36, 55].

По данным исследователей, основная масса TUNEL-позитивных нейронов сосредоточена во II и III слоях височной коры. Пораженные нейроны располагаются отдельно на фоне относительно сохранных клеток либо образуют кластеры по 2–5 и более элементов. В некоторых случаях TUNEL-позитивные нейроны сплошь усеивают поле зрения, а апоптотический индекс достигает 35–40% [12]. Есть данные, что очаг эпилептиформной активности у крыс характеризуется более высоким уровнем апоптоза. В отдельных срезах количество TUNEL-позитивных элементов достигает 50%. По данным исследователей, интенсивность апоптоза не зависит от длительности заболевания. При каинат-индуцированной эпилепсии гибель клеток происходит в иктальном и/или раннем постиктальном периоде, что связано с нарушением микроциркуляции и энергетическим дисбалансом [3].

Таблица 1

Экспрессия белков Bcl-2 и Bax в центральной нервной системе крысы и человека [31] Expression of Bcl-2 and Bax Proteins in rat and human central nervous system				
Локализация	Bax		Bcl-2	
	человек	крыса	человек	крыса
Кора головного мозга				
Нейроны	++	+	+	+–
Глия	–	–	–	–
Базальные ядра				
Нейроны	+	+	+	+–
Глия	–	–	–	–
Гиппокамп				
Нейроны*	++	+	+–	–
Глия	–	–	–	–
Ствол мозга				
Нейроны	++	+	++	+
Глия	–	–	–	–
Мозжечок				
Клетки Пуркинье	++	++	–	+–
Гранулярные клетки	–	–	+**	–
Ядра мозжечка	++	+	++	+
Глия	–	–	–	–
Сосудистое сплетение	++	++	+	+
Клетки эпендимы	+	+	+	+

«–» — отрицательная реакция, «+–» — слабоположительная, «+» — положительная, «++» — сильноположительная

* Нейроны гиппокампа CA1, CA2 и CA3 регионов

** Позитивными являются клетки Гольджи II типа, большинство гранулярных клеток — отрицательны для Bcl-2

Поскольку факт гибели нейронов при эпилептическом статусе установлен экспериментально, предполагают, что нейропротекция обладает антиэпилептогенным действием. Есть исследования, подтверждающие это предположение: вве-

дение крысам нейропротекторного ингибитора каспазы-3 через три часа после эпилептического приступа сокращало количество припадков [36, 45, 46]. Однако не все исследования демонстрируют убедительную связь между гибелью ней-

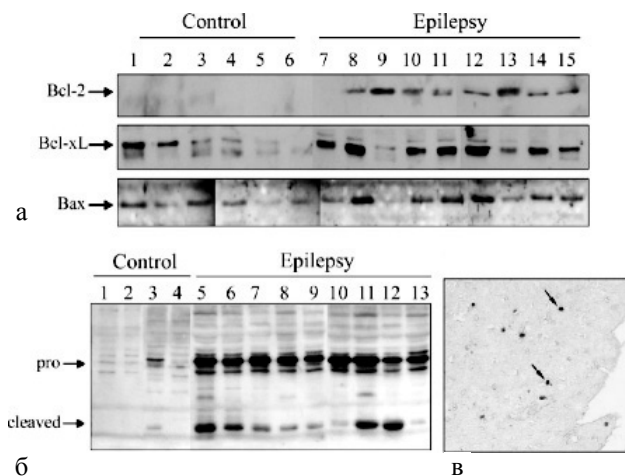


Рис. 2. Изменения экспрессии генов каспазы-3 и белков Bcl-2-семейства у пациентов с височной эпилепсией [24]: а — экспрессия Bcl-2, Bcl-xL и Bax в неокортексе в контроле (аутопсийный материал) и от пациентов с височной эпилепсией, Western blot; б — экспрессия про- и активированной каспазы-3 в том же исследовании, Western blot; в — TUNEL-позитивные клетки (отмечены стрелками) в неокортексе пациента с височной эпилепсией

Fig. 2. Alterations in Bcl-2 and caspase gene family protein expression in human temporal lobe epilepsy

ронов и эпилептогенезом. Например, лечение вальпроатом, обладающим нейропротекторными свойствами за счет увеличения факторов роста и уровня антиапоптотического белка Bcl-2, защищает нейроны от гибели, но не предотвращает эпилептические приступы [42]. Кроме того, нокаут гена P53 у экспериментальных животных приводил к более выраженному эпилептическому статусу несмотря на меньший уровень гибели нейронов после приступа [25, 36]. Эти данные свидетельствуют о том, что роль апоптоза в патогенезе эпилепсии неоднозначна и требует комплексного подхода к изучению для поиска новых терапевтических путей этого заболевания.

Механизмы апоптоза при эпилепсии

В очагах гипервозбудимости у человека и экспериментальных животных выявлена активация как рецепторного, так и митохондриального пути апоптоза [12, 29, 34, 39].

По результатам некоторых исследований, при височной эпилепсии преобладает рецепторный путь апоптоза, поскольку активация каспазы-8 предшествует митохондриальной дисфункции и активации каспазы-9 [12, 29]. Отдельные работы подтверждают ведущую роль рецепторного пути апоптоза: установлено, что ингибиторы каспазы-8 оказывают более выраженный нейропротективный эффект на гиппокампальные нейроны, чем ингибиторы каспазы-9 [32], а кроме того препятствуют выходу цитохрома C и активации каспазы-9 [12, 33]. По данным исследователей, ингибирование каспазы-8 уменьшает гибель нейронов как *in vitro* [43], так и *in vivo* [24, 40]. Тем не менее, есть данные об активации митохондриального пути апоптоза при эпилепсии. Экспериментально установлено, что в течение 1–4 часов после начала припадка в наружной мембране митохондрии образуются кластеры из частиц Bax, что совпадает с выходом цитохрома C и подтверждает запуск митохондриального пути апоптоза [36, 39, 58]. После приступа в гиппокампе крыс обнаруживаются комплексы цитохрома C и Araf-1, активирующие прокаспазу-9 и запускающие процесс апоптотической гибели клетки, что также свидетельствует об активации митохондриального апоптоза [12].

Экспрессия белков-регуляторов апоптоза в клетках различных структур центральной нервной системы при эпилепсии

В 1998 г. были получены данные об увеличении экспрессии белка Bax в гиппокампе пациентов с височной эпилепсией, а первое крупное исследование, касающееся апоптоза при эпилепсии у человека, было опубликовано в 2000 г. исследователями из университета Питтсбурга [32] (рис. 2). Как видно, экспрессия Bcl-2 и Bcl-xL была выше, чем в контроле, а уровень Bax практически не отличался у контрольной и обследуемой групп. Количество прокаспазы-3 и активной формы каспазы-3 было достоверно выше в обеих группах [24, 32].

Таблица 2

Модуляторы апоптоза в структурах височной доли головного мозга человека при височной эпилепсии [12]			
Modulators of apoptosis in the structures of the temporal lobe of the human brain in temporal lobe epilepsy			
Модулятор	Структура	Ген/протеин	Активность*
Проапоптотические	Гиппокамп	Bax	ПА
	Гиппокамп	Bim	СА
	Гиппокамп	Bad	НД
	Гиппокамп	Bid	НД
	Неокортекс	Каспаза-1	ПА
	Неокортекс	Каспаза-3	ПА
	Неокортекс	Bax	НД
Антиапоптотические	Гиппокамп	Bcl-2	СА
	Неокортекс	Bcl-2	СА
	Неокортекс	Bcl-xL	СА

* ПА — повышение активности, СА — снижение активности, НД — нет достоверных изменений по сравнению с контролем

Более поздние исследования подтвердили изменения экспрессии каспаз и белков семейства Bcl-2 у больных эпилепсией (табл. 2, 3), однако сведения противоречивы. По данным одних авторов, найдено повышение экспрессии активной формы каспазы-3 в височной коре, но не в гиппокампе, что может свидетельствовать об активации апоптоза лишь при хронизации процесса. Кроме того, наблюдалось повышение экспрессии Bax в гиппокампальной области, но не в неокортексе, а экспрессия Bim у пациентов с височной эпилепсией была достоверно ниже, чем в контроле [12] (табл. 2). По данным других исследователей, повышение прокаспазы- и каспазы-3, а также ряда других каспаз и белков Bcl-2 семейства обнаруживается как в неокортексе, так и в гиппокампе [47] (табл. 3).

Некоторые авторы описывают снижение активности антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL [11] (табл. 2). Однако изучение гиппо-

кампа и неокортекса у больных с височной эпилепсией и трудноизлечимыми припадками показало увеличение уровней Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W в совокупности с низкими уровнями белка Bim [36, 47] (табл. 3). Это говорит о смещении молекулярного баланса в сторону ингибиции апоптоза, которая может служить для противостояния дальнейшим потерям нейронов при частых приступах [36]. Иммуногистохимические исследования показали, что основным типом клеток, экспрессирующих Bcl-2, являются нейроны, в то время как Bcl-xL экспрессируется в большей степени астроцитами [47].

С другой стороны, антиапоптотическая функция белков Bcl-2 семейства может быть затруднена в том случае, когда Bcl-2 only белки стимулируют апоптоз посредством нейтрализации функции антиапоптотических протеинов [29]. При эпилептическом приступе происходит диссоциация Bad и его присоединение в антиапоптотическому белку Bcl-xL *in*

Таблица 3

Экспрессия проапоптотических и антиапоптотических протеинов в структурах головного мозга человека при височной эпилепсии [47]		
Expression of pro-apoptotic and anti-apoptotic proteins in human temporal lobe epilepsy		
Уровень экспрессии	Проапоптотические протеины (структура головного мозга)	Антиапоптотические протеины (структура головного мозга)
Увеличение экспрессии	Прокаспазы-2, -3, -6, -7 и -9 (гиппокамп, неокортекс)	Bcl-2 (гиппокамп, неокортекс)
	Активная форма каспаз-1, -3, -7, -8 и -9 (гиппокамп, неокортекс)	Bcl-xL (неокортекс)
	Bax* (гиппокамп, неокортекс)	Bcl-W (гиппокамп, неокортекс)
Снижение экспрессии	Bim (гиппокамп)	—

*Есть исследования, свидетельствующие об отсутствии изменений экспрессии Bax

in vivo и *in vitro*. Кроме того, в норме проапоптотический Bim находится в свободном состоянии, но после судорожного приступа активно взаимодействует с антиапоптотическим Bcl-W, что свидетельствует об индукции апоптоза [12, 32, 36].

Экспериментальное изучение нокаутных мышей по генам, кодирующим различные белки семейства Bcl-2, подтверждает их важную роль в нейрональной гибели при эпилептическом статусе [36]. По данным исследователей, потеря некоторых проапоптотических белков, в частности Puma, защищает от приступ-индуцированной гибели нейронов [26], а при потерях антиапоптотических белков Mcl-1 и Bcl-W повреждения гиппокампа усиливаются [36]. Примечательно, что нокаут по генам проапоптотических белков Bax и Bmf приводил к более выраженным повреждениям после приступов. Предполагают, что белок Bax может переключаться с про- на антиапоптотическую функцию в зависимости от неврологического повреждения [27]. Возможно, некоторые белки Bcl-2 семейства могут быть компенсированы другими, что проверяется экспериментально с помощью нокаутных одновременно по двум или трем генам мышей [50].

Многие исследователи отмечают важность изучения глии при эпилепсии, однако на сегодняшний день внимание ученых в большей степени приковано к механизмам функционирования нейронов. Тем не менее, имеющиеся данные указывают на двойственную роль глиального компонента в развитии эпилепсии. С одной стороны, глия вносит значительный вклад в патофизиологию эпилепсии [21, 24, 47], с другой — доказана защитная функция астроцитов в эпилептических очагах при фармакорезистентных формах заболевания [11]. Установлено, что астроциты способны модулировать активность нейронов и определять как нормальное функционирование нервных клеток, так и инициацию и прогрессию множества патологических процессов за счет способности выделять огромное количество биологически активных веществ от нейромедиаторов до факторов роста [17]. Поэтому изучение механизмов функционирования нейронов при любом патологическом состоянии в головном мозге не может быть полным без изучения механизмов функционирования глиальных клеток.

Исследование астроцитарной глии при эпилепсии показало изменение экспрессии основ-

ных белков — модуляторов апоптоза [32, 46, 47]. В астроцитах неокортекса человека, страдающего височной эпилепсией, выявлена повышенная экспрессия антиапоптотического белка Bcl-xL [32]. Некоторые авторы описывают повышение уровней экспрессии Bcl-2 в астроцитах гиппокампа пациентов с височной эпилепсией [47, 57]. Проапоптотический белок Bid был найден в астроцитах после эпилептического статуса у крыс. Кроме того, по данным некоторых исследователей, как в астроцитах, так и в микроглии в эксперименте выявлены некоторые типы каспаз. Наркिलाhti (Narkilahti) с соавт. обнаружил в астроцитах крыс после эпилептического приступа активную форму каспазы-3 [45, 46]. Однако при височной эпилепсии у человека каспазы в основном экспрессируются в нейронах [32].

Астроциты и микроглия также являются источником ряда цитокинов, в том числе TNF α , влияющих на клеточную гибель [21, 49]. Члены семейства TNF (фактор некроза опухоли, Tumor Necrosis Factor) играют важную роль во взаимодействии нервной и иммунной систем. С одной стороны, TNF участвует в защитных механизмах мозга, с другой стороны, вовлечен в индукцию глионейронального апоптоза [22]. Эти данные свидетельствуют о том, что пути апоптоза в глиальных клетках активируются во время или после эпилептического приступа и могут вносить свой вклад в патогенез эпилепсии [36].

Заключение

Многочисленные исследования указывают на апоптоз как на активный процесс гибели клеток головного мозга при височной эпилепсии. В очаге гипервозбудимости у человека и у экспериментальных животных выявлены как митохондриальный, так и рецепторный пути активации апоптоза, однако молекулярные механизмы приступ-индуцированной гибели клеток остаются не до конца изученными.

Изменение экспрессии модуляторов клеточной гибели — каспаз и белков Bcl-2 семейства в астроцитах и нейронах, ведет с одной стороны к глионейрональному апоптозу и про-

грессированию заболевания, с другой стороны, свидетельствует об ингибции апоптоза в нейронах при частых приступах, что может служить защитным механизмом противостояния нейрональной гибели. Запуск механизма активации или ингибции апоптоза обусловлен соотношением количества про- и антиапоптотических белков в клетке и их взаимодействием друг с другом.

Учитывая результаты исследований по нейрональному апоптозу, в последние годы в комплексной терапии эпилепсии активно используются препараты нейропротекторного действия. Помимо этого, в экспериментальной и клинической неврологии изучается нейропротекторное действие ритмической транскраниальной магнитной стимуляции, тормозящей нейрональный апоптоз при эпилепсии [4, 8, 54].

Эти данные подтверждают важность изучения молекулярных механизмов апоптоза при височной эпилепсии для поиска эффективной терапии с целью защиты от приступ-индуцированной клеточной гибели и облегчения тяжести последующих приступов у больных.

Забродская Юлия Михайловна,
заведующий патологоанатомической
лабораторией РНХИ
им. проф. А.Л. Поленова —
филиала ФГБУ «СЗФМИЦ» МЗ РФ
e-mail: zabrjulia@yandex.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вересов В.Г. Структурная биология апоптоза. — Минск: Белорус. наука, 2008.
2. Гармашев Ю.А. Концепция формирования эпилептического очага при симптоматической эпилепсии // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2004. — № 1. — С. 53–58.
3. Дудина Ю.В. Симптоматическая височная эпилепсия. — Владивосток: Рея, 2008.
4. Евстигнеев В.В., Кистень О.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии эпилепсии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2013. — Т. 7, № 2. — С. 20–26.
5. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Апоптоз нейрона — общий механизм патогенеза при заболеваниях нервной системы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 1996. — № 2. — С. 111–114.

6. Касумов В.Р., Берснев В.П., Касумов Р.Д., Кравцова С.В. Современные взгляды на формирование эпилептической системы при фармакорезистентной многоочаговой эпилепсии // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2010. — № 3–4. — С. 37–41.
7. Касумов В.Р., Берснев В.П., Степанова Т.С. и др. Метод внемозговой электростимуляции в системе хирургического лечения больных с фармакорезистентной эпилепсией // *Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева*. — 2009. — Т. XLI, вып. 3. — С. 41–44.
8. Кистень О.В., Евстигнеев В.В. Возможные протівосудорожные механизмы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и предикторы ее эффективности // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 19–24.
9. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). — М.: Медицина, 2001.
10. Маматханов М.Р., Лебедев К.Э., Ким А.В., Самочерных К.А. Хирургическое лечение опухоли височной доли у детей с эпилептическими приступами // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2009. — № 2. — С. 25–31.
11. Медведев Ю.А., Берснев В.П., Касумов В.Р., Кравцова С.В. Влияние степени выраженности глиоза мозга на тяжесть течения заболевания у больных с медикаментозно-резистентными формами локально обусловленной эпилепсии // *Нейрохирургия*. — 2010. — № 4. — С. 65–69.
12. Мотавкин П.А., Дудина Ю.В. Морфологические и биохимические аспекты апоптоза при височной эпилепсии у человека и животных // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2010. — № 1. — С. 8–12.
13. Рябуха Н.П., Берснев В.П. Многоочаговая эпилепсия (этиопатогенез, клиника, диагностика и хирургическое лечение). — СПб., 2008.
14. Хачатрян В.А., Берснев В.П., Шершевер А.С., Самочерных К.А. Диагностика и лечение прогредиентных форм эпилепсии. — СПб.: Десятка, 2008.
15. Широкова А.В. Апоптоз. Сигнальные пути и изменение ионного и водного баланса клетки // *Цитология*. — 2007. — Т. 49, № 5. — С. 385–394.
16. Adams J.M., Cory S. The Bcl2 protein family: arbiters of cell survival // *Science*. — 1998. — Vol. 281. — P. 1322–1326.
17. Bezzi P., Domercq M., Vesce S., Volterra A. Neuron-astrocyte cross-talk during synaptic transmission: physiological and neuropathological implications (Review) // *Prog. Brain Res.* — 2001. — Vol. 132. — P. 255–265.
18. Cheung E.C., McBride H.M., Slack R.S. Mitochondrial dynamics in the regulation of neuronal cell death // *Apoptosis*. — 2007. — Vol. 12. — P. 979–992.
19. Citow J.S., Macdonald R.L., Kraig R.P. *Comprehensive Neurosurgery Board Review*. — Thieme, 2010.
20. Culmsee C., Plesnila N. Targeting Bid to prevent programmed cell death in neurons // *Biochem. Soc. Trans.* — 2006. — Vol. 34 (6). — P. 1334–1340.
21. Devinsky O., Vezzani A., Najjar S. et al. *Glia and epilepsy: excitability and inflammation* // *Trends in Neurosciences*. — 2013. — Vol. 36 (3). — P. 174–184.
22. Dorr J., Bechmann I., Waiczies S., Aktas O., Walczak H., Kramer P.H., Nitsch R., Zipp F. Lack of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand but presence of its receptors in the human brain // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22 (4). — RC209.
23. Wyllie E., Cascino G.D., Gidal B.E. et al. *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. — Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
24. Engel T., Henshall D.C. Apoptosis, Bcl-2 family proteins and caspases: the ABCs of seizure-damage and epileptogenesis // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 1 (2). — P. 97–115.
25. Engel T., Tanaka K., Jimenez-Mateos E.M., Caballero-Caballero A., Prehn J.H., Henshall D.C. Loss of p53 results in protracted electrographic seizures and development of an aggravated epileptic phenotype following status epilepticus // *Cell Death Dis.* — 2010. — Vol. 1 (10).
26. Engel T., Murphy B.M., Hatazaki S., Jimenez-Mateos E.M., Concannon C.G., Woods I. et al. Reduced hippocampal damage and epileptic seizures after status epilepticus in mice lacking proapoptotic Puma // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24. — P. 853–861.
27. Fannjiang Y., Kim C.H., Haganir R.L., Zou S., Lindsten T., Thompson C.B. et al. BAK alters neuronal excitability and can switch from anti- to pro-death function during postnatal development // *Dev. Cell.* — 2003. — Vol. 4. — P. 575–585.
28. Green D., Reed J. *Apoptosis. Physiology and Pathology*. — Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
29. Greene L.A., Liu D.X., Troy C.M., Biswas S.C. Cell cycle molecules define a pathway required for neuron death in development and disease // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1772 (4). — P. 392–401.
30. Hader W.J., Tellez-Zenteno J., Metcalfe A., Hernandez-Ronquillo L., Wiebe S., Kwon C.S., Jette N. Complications of epilepsy surgery — a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring // *Epilepsia*. — 2013. — Vol. 54. — P. 840–847.
31. Hara A., Hirose Y. et al. Localisation of Bax and Bcl-2 proteins, regulators of programmed cell death, in the human central nervous system // *Virchows Archiv.* — 1996. — Vol. 429. — P. 249–253.
32. Henshall D.C., Chen J., Simon R.P. Involvement of caspase-3-like protease in the mechanism of cell

death following focally evoked limbic seizures // *Neurochem.* — 2000. — Vol. 74. — P. 1215–1223.

33. Henshall D.C., Simon R.P. Epilepsy and apoptosis pathways // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1557–1572.

34. Henshall D.C. Apoptosis signalling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy // *Biochem. Soc. Trans.* — 2007. — Vol. 35. — P. 421–423.

35. Henshall D.C., Murphy B.M. Modulators of neuronal cell death in epilepsy // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 8 (1). — P. 75–81.

36. Henshall D.C., Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts // *Frontiers in Cellular Neuroscience.* — 2013. — Vol. 7. — Article 110.

37. Hongmei Z. Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Signal Pathway Review // *Apoptosis and Medicine* / Ed. by T.M. Ntuli. — 2012.

38. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer.* — 1972. — Vol. 26 (4). — P. 239–257.

39. Kikland R.A., Franklin J. L. Bax affects production of reactive oxygen by the mitochondria of non-apoptotic neurons // *Exp. Neurol.* — 2007. — Vol. 204. — P. 458–461.

40. Li T., Lu C., Xia Z., Xiao B., Luo Y. Inhibition of caspase-8 attenuates neuronal death induced by limbic seizures in a cytochrome c-dependent and Smac/DIABLO-independent way // *Brain Res.* — 2006. — Vol. 1098. — P. 204–211.

41. Lockshin R.A., Williams C.M. Programmed cell death-I. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the pernyi silkworm // *Journal of insect physiology.* — 1965. — Vol. 11. — P. 123–133.

42. Loscher W., Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research // *Pharmacol. Rev.* — 2010. — Vol. 62 (4). — P. 668–700.

43. Meller R., Clayton C., Torrey D.J., Schindler C.K., Lan J.Q., Cameron J.A., Chu X.P., Xiong Z.G., Simon R.P., Henshall D.C. Activation of the caspase 8 pathway mediates seizure-induced cell death in cultured hippocampal neurons // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 70 (1). — P. 3–14.

44. Mizrahi E.M., Clancy R.R. Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* — 2000. — Vol. 6 (4). — P. 229–241.

45. Narkilahti S., Pirttila T.J., Lukasiuk K., Tuunanen J., Pitkanen A. Expression and activation of caspase 3 following status epilepticus in the rat // *Eur. J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 18 (6). — P. 1486–1496.

46. Narkilahti S., Nissinen J., Pitkanen A. Administration of caspase 3 inhibitor during and after status epilepticus in rat: effect on neuronal damage and epileptogenesis // *Neuropharmacology.* — 2003. — Vol. 44 (8). — P. 1068–1088.

47. Noebels J., Avoli M., Rogawski M. et al. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. — Oxford: Oxford University Press, 2012.

48. Pang Z., Geddes J.W. Mechanisms of cell death induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: acute excitotoxic necrosis and delayed apoptosis // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17 (9). — P. 3064–3073.

49. Ravizza T., Rizzi M., Perego C., Richichi C., Veliskova J., Moshe S.L., De Simoni M.G., Vezzani A. Inflammatory response and glia activation in developing rat hippocampus after status epilepticus // *Epilepsia.* — 2005. — Vol. 46 (Suppl. 5). — P. 113–117.

50. Ren D., Tu H.C., Kim H., Wang G.X., Bean G.R., Takeuchi O. et al. BID, BIM, and PUMA are essential for activation of the BAX- and BAK-dependent cell death program // *Science.* — 2010. — Vol. 330 (6009). — P. 1390–1393.

51. Brambilla R., Fisone G. Neuronal signaling and behavior. — Frontiers Media SA, 2013.

52. Shorvon S.D. Handbook of Epilepsy Treatment. — Wiley-Blackwell, 2010.

53. Sloviter R.S. Progress on the issue of excitotoxic injury modification vs. real neuroprotection; implications for post-traumatic epilepsy // *Neuropharmacology.* — 2011. — Vol. 61. — P. 1048–1050.

54. Sun W., Fu W., Mao W., Wang D., Wang Y. Low Frequency Repetitive transcranial magnetic stimulation for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy // *Clin. EEG and Neuroscience.* — 2011. — Vol. 42 (1). — P. 40–44.

55. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T. Z. The role of inflammation in epilepsy // *Nat. Rev. Neurol.* — 2011. — Vol. 7 (1). — P. 31–40.

56. Preedy V.R. Apoptosis: Modern Insights into Disease from Molecules to Man. — CRC Press, 2010.

57. Yuzbasioglu A., Karatas H., Gursoy-Ozdemir Y. et al. Changes in the expression of selenoproteins in mesial temporal lobe epilepsy patients // *Cell Mol. Neurobiol.* — 2009. — Vol. 29 (8). — P. 1223–1331.

58. Zhao S., Aviles E.R.Jr., Fujikawa D.G. Nuclear translocation of mitochondrial cytochrome c, lysosomal cathepsins B and D, and three other death-promoting proteins within the first 60 minutes of generalized seizures // *J. Neurosci. Res.* — 2010. — Vol. 88 (8). — P. 1727–1737.

REFERENCES

- Adams J.M., Cory S.* The Bcl2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*. 1998. Vol. 281. P. 1322–1326.
- Bezzi P., Domercq M., Vesce S., Volterra A.* Neuron-astrocyte cross-talk during synaptic transmission: physiological and neuropathological implications (Review). *Prog. Brain Res.* 2001. Vol. 132. P. 255–265.
- Brambilla R., Fissone G.* Neuronal signaling and behavior. *Frontiers Media SA*, 2013.
- Cheung E.C., McBride H.M., Slack R.S.* Mitochondrial dynamics in the regulation of neuronal cell death. *Apoptosis*. 2007. Vol. 12. P. 979–992.
- Citow J.S., Macdonald R.L., Kraig R.P.* Comprehensive Neurosurgery Board Review. Thieme, 2010.
- Culmsee C., Plesnila N.* Targeting Bid to prevent programmed cell death in neurons. *Biochem. Soc. Trans.* 2006. Vol. 34 (6). P. 1334–1340.
- Devinsky O., Vezzani A., Najjar S. et al.* Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends in Neurosciences*. 2013. Vol. 36 (3). P. 174–184.
- Dorr J., Bechmann I., Waiczies S., Aktas O., Walczak H., Kramer P.H., Nitsch R., Zipp F.* Lack of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand but presence of its receptors in the human brain. *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22 (4). RC209.
- Dudina Ju.V.* Symptomatic temporal lobe epilepsy. Vladivostok: Reja, 2008 (in Russian).
- Engel T., Henshall D.C.* Apoptosis, Bcl-2 family proteins and caspases: the ABCs of seizure-damage and epileptogenesis. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 1 (2). P. 97–115.
- Engel T., Murphy B.M., Hatazaki S., Jimenez-Mateos E.M., Concannon C.G., Woods I. et al.* Reduced hippocampal damage and epileptic seizures after status epilepticus in mice lacking proapoptotic Puma. *FASEB J.* 2010. Vol. 24. P. 853–861.
- Engel T., Tanaka K., Jimenez-Mateos E.M., Caballero-Caballero A., Prehn J.H., Henshall D.C.* Loss of p53 results in protracted electrographic seizures and development of an aggravated epileptic phenotype following status epilepticus. *Cell Death Dis.* 2010. Vol. 1 (10).
- Eustigneev V.V., Kisten' O.V.* Transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy. *Annals of clinical and experimental neurology*. Moscow: RKI Sovero press, 2013. T. 7, № 2. S. 20–26 (in Russian).
- Fannjiang Y., Kim C.H., Haganir R.L., Zou S., Lindsten T., Thompson C.B. et al.* BAK alters neuronal excitability and can switch from anti- to pro-death function during postnatal development. *Dev. Cell.* 2003. Vol. 4. P. 575–585.
- Garmashov Yu.A.* The concept of the formation of the epileptic focus with simtomatic epilepsy. *Pediatric neurosurgery and neurology*. 2004. № 1. S. 53–58 (in Russian).
- Green D., Reed J.* Apoptosis. Physiology and Pathology. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
- Greene L.A., Liu D.X., Troy C.M., Biswas S.C.* Cell cycle molecules define a pathway required for neuron death in development and disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1772 (4). P. 392–401.
- Hader W.J., Tellez-Zenteno J., Metcalfe A., Hernandez-Ronquillo L., Wiebe S., Kwon C.S., Jette N.* Complications of epilepsy surgery — a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia*. 2013. Vol. 54. P. 840–847.
- Hara A., Hirose Y. et al.* Localisation of Bax and Bcl-2 proteins, regulators of programmed cell death, in the human central nervous system. *Virchows Archiv.* 1996. Vol. 429. P. 249–253.
- Henshall D.C.* Apoptosis signalling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy. *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35. P. 421–423.
- Henshall D.C., Chen J., Simon R.P.* Involvement of caspase-3-like protease in the mechanism of cell death following fokally evoked limbic seizures. *Neurochem.* 2000. Vol. 74. P. 1215–1223.
- Henshall D.C., Engel T.* Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013. Vol. 7. Article 110.
- Henshall D.C., Murphy B.M.* Modulators of neuronal cell death in epilepsy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008. Vol. 8 (1). P. 75–81.
- Henshall D.C., Simon R.P.* Epilepsy and apoptosis pathways. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005. Vol. 25. P. 1557–1572.
- Hongmei Z.* Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Signal Pathway Review // *Apoptosis and Medicine* / Ed. by T.M. Ntuli. 2012.
- Kasumov V.R., Bersnev V.P., Kasumov V.R., Kravtsova S.V.* Modern views on the formation of the system during drug-resistant multifocal epilepsy. *Pediatric neurosurgery and neurology*. 2010. № 3–4. S. 37–41 (in Russian).
- Kasumov V.R., Bersnev V.P., Stepanova T.S. et al.* Method of extracerebral electrostimulation in the system of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. *Neurological herald named after V.M. Bekhterev*. 2009. T. XLI, № 3. S. 41–44 (in Russian).
- Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer*. 1972. Vol. 26 (4). P. 239–257.
- Khachatryan W.A., Bersnev V.P., Shershever A.S., Samochemikh K.A.* Diagnosis and treatment of pro-

gressive forms of epilepsy. Saint-Petersburg: Desjatka, 2008 (in Russian).

Kikland R.A., Franklin J. L. Bax affects production of reactive oxygen by the mitochondria of non-apoptotic neurons. *Exp. Neurol.* 2007. Vol. 204. P. 458–461.

Kisten' O.V., Evstigneev V.V. Possible anticonvulsant mechanisms of rhythmic transcranial magnetic stimulation and predictors of its effectiveness. *Epilepsy and paroxysmal states.* 2014. T. 6, № 1. S. 19–24 (in Russian).

Li T., Lu C., Xia Z., Xiao B., Luo Y. Inhibition of caspase-8 attenuates neuronal death induced by limbic seizures in a cytochrome c-dependent and Smac/DIABLO-independent way. *Brain Res.* 2006. Vol. 1098. P. 204–211.

Lockshin R.A., Williams C.M. Programmed cell death-I. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the pernyi silkworm. *Journal of insect physiology.* 1965. Vol. 11. P. 123–133.

Loscher W., Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol. Rev.* 2010. Vol. 62 (4). P. 668–700.

Lushnikov E.F., Abrosimov A.J. Cell death (apoptosis). Moscow: Medicina, 2001 (in Russian).

Mamatkhanov M.R., Lebedev K.E., Kim A.V., Samochernikh K. A. Surgical treatment of tumors of the temporal lobe in children with epileptic seizures. *Pediatric neurosurgery and neurology.* 2009. № 2. S. 25–31 (in Russian).

Medvedev J.A., Bersnev V.P., Kasumov V.R., Kravtsova S.V. The influence of the severity of gliosis of the brain on the severity of the disease in patients with drug-resistant forms locally due to epilepsy. *Neurosurgery.* 2010. № 4. S. 65–90 (in Russian).

Meller R., Clayton C., Torrey D.J., Schindler C.K., Lan J.Q., Cameron J.A., Chu X.P., Xiong Z.G., Simon R.P., Henshall D.C. Activation of the caspase 8 pathway mediates seizure-induced cell death in cultured hippocampal neurons. *Epilepsy Res.* 2006. Vol. 70 (1). P. 3–14.

Mizrahi E.M., Clancy R.R. Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2000. Vol. 6 (4). P. 229–241.

Motavkin P.A., Dudina J.V. Morphological and biochemical aspects of apoptosis in temporal lobe epilepsy in humans and animals. *Pacific medical journal.* 2010. № 1. S. 8–12 (in Russian).

Narkilahti S., Nissinen J., Pitkanen A. Administration of caspase 3 inhibitor during and after status epilepticus in rat: effect on neuronal damage and epileptogenesis. *Neuropharmacology.* 2003. Vol. 44 (8). P. 1068–1088.

Narkilahti S., Pirttila T.J., Lukasiuk K., Tuunanen J., Pitkanen A. Expression and activation of caspase 3 following status epilepticus in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2003. Vol. 18 (6). P. 1486–1496.

Noebels J., Avoli M., Rogawski M. et al. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Oxford: Oxford University Press, 2012.

Pang Z., Geddes J.W. Mechanisms of cell death induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: acute excitotoxic necrosis and delayed apoptosis. *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17 (9). P. 3064–3073.

Preedy V.R. Apoptosis: Modern Insights into Disease from Molecules to Man. CRC Press, 2010.

Ravizza T., Rizzi M., Perego C., Richichi C., Veliskova J., Moshe S.L., De Simoni M.G., Vezzani A. Inflammatory response and glia activation in developing rat hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia.* 2005. Vol. 46 (Suppl. 5). P. 113–117.

Ren D., Tu H.C., Kim H., Wang G.X., Bean G.R., Takeuchi O. et al. BID, BIM, and PUMA are essential for activation of the BAX- and BAK-dependent cell death program. *Science.* 2010. Vol. 330 (6009). P. 1390–1393.

Ryabuha N.P., Bersnev V.P. Multifocal epilepsy (etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and surgical treatment). Saint-Petersburg, 2008 (in Russian).

Shirokova A.V. Apoptosis. Signaling pathways and the change in ion and water balance in cells. *Cytology.* 2007. T. 49, № 5. P. 385–394 (in Russian).

Shorvon S.D. Handbook of Epilepsy Treatment. Wiley-Blackwell, 2010.

Sloviter R.S. Progress on the issue of excitotoxic injury modification vs. real neuroprotection; implications for post-traumatic epilepsy. *Neuropharmacology.* 2011. Vol. 61. P. 1048–1050.

Sun W., Fu W., Mao W., Wang D., Wang Y. Low Frequency Repetitive transcranial magnetic stimulation for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy. *Clin. EEG and Neuroscience.* 2011. Vol. 42 (1). P. 40–44.

Veresov V.G. Structural biology of apoptosis. Minsk: Belorusskaja nauka, 2008 (in Russian).

Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T.Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 2011. Vol. 7 (1). P. 31–40.

Wyllie E., Cascino G.D., Gidal B.E. et al. *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Yuzbasioglu A., Karatas H., Gursoy-Ozdemir Y. et al. Changes in the expression of selenoproteins in mesial temporal lobe epilepsy patients. *Cell Mol. Neurobiol.* 2009. Vol. 29 (8). P. 1223–1331.

Zavalishin I.A., Zaharova M.N. The neuronal apoptosis is a common mechanism of pathogenesis in diseases

es of the nervous system. Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov. 1996. № 2. S. 111–114 (in Russian).

Zhao S., Aviles E.R.Jr., Fujikawa D.G. Nuclear translocation of mitochondrial cytochrome c, lysosomal ca-

thepsins B and D, and three other death-promoting proteins within the first 60 minutes of generalized seizures. J. Neurosci. Res. 2010. Vol. 88 (8). P. 1727–1737.



НЕКРОЛОГ

30 октября 2015 г. ушел из жизни руководитель отдела детской нейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины», лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, нейрохирург с мировым именем, один из ведущих детских нейрохирургов современности, президент Украинской и Евразийской ассоциаций детских нейрохирургов, д-р мед. наук, профессор Юрий Александрович Орлов.

Родился Юрий Александрович 15 декабря 1941 г. в г. Махачкала Дагестанской автономной республики в семье военного. После окончания в 1965 г. Винницкого медицинского института Ю.А. Орлов был принят в аспирантуру Киевского НИИ нейрохирургии МЗ Украины. Вся дальнейшая профессиональная деятельность была связана с Институтом нейрохирургии: младший научный сотрудник (1968–1980), старший научный сотрудник (1980–1989), заведующий отделением, руководитель отдела детской нейрохирургии с 1990 г. и до последних дней жизни.

В 1968 г. Ю.А. Орлов защитил диссертацию на соискание научной степени кандидата медицинских наук «Трудности и ошибки в диагностике уровня локализации экстремедуллярных опухолей», в 1984 г. — докторскую диссертацию «Травматические внутричерепные кровоизлияния у больных пожилого и старческого возраста».

В течение трех лет, с 1980 по 1983 г., находился в командировке в Алжирской Народной Демократической Республике, работая в качестве специалиста-нейрохирурга и преподавателя в нейрохирургической клинике Оранского университета. С 1986 по 1999 г. исполнял обязанности ученого секретаря Специализированного совета при Институте нейрохирургии.

Благодаря усилиям Юрия Александровича детская нейрохирургия в 1997 г. была выделена в отдельную специальность, что позволило создать в Украине службу детских нейрохирургических центров, организовать подготовку, аттестацию и переподготовку специали-



тов, что, несомненно, повысило качество оказания нейрохирургической помощи детям. Будучи на протяжении многих лет Главным детским нейрохирургом Министерства здравоохранения Украины, Ю.А. Орлов оказывал всестороннюю поддержку развитию нейрохирургической службы в Украине. Благодаря усилиям Ю.А. Орлова коечный фонд детских нейрохирургических отделений на сегодняшний день в Украине составляет свыше 300 коек. Функционируют отдельные детские нейрохирургические отделения в Виннице, Днепропетровске, Киеве, Одессе, Харькове, Херсоне и др. В небольших областях в детских многопрофильных больницах выделены детские нейрохирургические койки, работают детские нейрохирурги.

В 1991 г. под руководством Юрия Александровича создана научно-производственная лаборатория «Детский нейрохирургический центр», разработана технология и организован выпуск клапанных силиконовых

ликворошунтирующих систем для лечения гидроцефалии. За выполнение важной для страны научно-практической темы «Имплантируемые устройства для лечения заболеваний центральной нервной системы: Научно-техническая разработка, производство и применение в учреждениях здравоохранения» в 2001 г. Ю.А. Орлов с группой сотрудников были удостоены Государственной премии Украины в области науки и техники. В сфере его научных интересов находились проблемы черепно-мозговой травмы, сосудистой нейрохирургии, онкологии, детской нейрохирургии. Под его руководством развивались научные темы, направленные на разработку методов повышения эффективности хирургического лечения врожденных уродств развития нервной системы у детей; исследовались механизмы атрофических и репаративных процессов в головном мозге детей после родовой черепно-мозговой травмы; разрабатывались клиничко-морфологические критерии объема оперативных вмешательств при опухолях головного мозга у детей.

В течение многих лет Юрий Александрович являлся членом экспертного совета ВАК Украины, редакционных коллегий многих научных журналов, в том числе: «Украинский нейрохирургический журнал», «Детская неврология и нейрохирургия» и др.; он был членом правления Украинской ассоциации нейрохирургов, членом Европейского и Всемирного обществ детских нейрохирургов, Президентом Украинской и Евразийской ассоциаций детских нейрохирургов.

Многие годы профессор Ю.А. Орлов был членом ученого совета ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», а также заместителем председателя Специализированного ученого совета по за-

щите докторских диссертаций по специальности «нейрохирургия».

Под его руководством выполнены 2 докторские и 15 кандидатских диссертаций. Научное наследие Ю.А. Орлова составляет свыше 300 научных работ, 5 монографий, 17 изобретений.

Ученики Ю.А. Орлова работают в разных центрах Украины и странах ближнего и дальнего зарубежья, в том числе в Армении, Эквадоре, Ливии, Сирии и др.

Юрий Александрович был высокоинтеллектуальным, доброжелательным и отзывчивым человеком. Это касалось и пациентов, и коллег, и просто знакомых. Высокий профессионализм, огромный опыт и выдающиеся человеческие качества сделали его бесспорным лидером в детской нейрохирургии в Украине и за рубежом.

Ю.А. Орлов являлся членом редколлегии журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста» с момента его основания, фактически осуществляя при этом руководство рядом его рубрик, в их числе: «Детская черепно-мозговая травма», «Неонатальная нейрохирургия», «Детская нейроонкология».

Юрий Александрович Орлов являлся организатором и активно участвовал во всех научно-практических мероприятиях, проводимых в РФ и странах СНГ на протяжении последних 30 лет. Он сделал очень многое для становления и развития детской нейрохирургии в этих регионах. У него много друзей, в том числе и среди коллег, для которых его кончина стала неожиданной, невозполнимой потерей.

Детские нейрохирурги, редколлегия журнала выражает глубокие соболезнования родным и коллегам Юрия Александровича. Память о Юрии Александровиче навсегда сохранится в наших сердцах.



ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «НЕЙРОХИРУРГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА» В 2015 г.

№ 1 (43)

История

История развития эндоскопической нейрохирургии. *К.А. Самочерных, В.А. Хачатрян* (8–17)

Диагностика

Значение измерения интракраниального анатомического резерва при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы у детей *Е.Г. Потемкина, В.В. Щедренко, О.В. Могучая* (18–25)

Неврология

Особенности биоэлектрической активности головного мозга у недоношенных новорожденных с очень малой массой рождения и гестационным возрастом младше 32 недель без повреждений головного мозга. *Т.В. Мелашенко, В.В. Гузева, И.В. Охрим* (26–34)

Оценка реабилитационного потенциала у детей с последствиями острой воспалительной полиневропатии. *А.В. Клишкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко* (35–38)

Клинические проявления опухолей подкорковых узлов. *Ш.У. Кадыров, Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов* (39–48)

Оценка неврологического состояния у младенцев с неонатальной гипогликемией (литературный обзор, клинический случай). *Л.М. Щугарева, Н.З. Котина, Н.Н. Парфенова, Е.Ю. Родионова* (49–57)

Нейрохирургия

Моторное картирование при удалении злокачественных внутримозговых опухолей, распространяющихся в функционально значимые зоны мозга. *Д.М. Ростовцев, В.Я. Кальменс, Е.Н. Жарова, Т.Н. Фадеева* (58–69)

Шунт между боковым желудочком и гомолатеральным поперечным синусом (вентрикулосинустрансверзостомия – ВСТ) в лечении гидроцефалии. *В.А. Хачатрян* (70–79)

Случай успешного хирургического лечения редкого осложнения вентрикулоатриального шунтирования. *В.В. Кобозев, А.Л. Кривошапкин, А.Г. Осиев, Г.С. Сергеев, Р.С. Киселев* (80–83)

№ 2 (44)

Неврология

Симптоматические эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга. Клинические наблюдения. *И.В. Охрим, В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева, В.Н. Згода* (8–15)

Поведенческие стратегии у младенцев с выраженными церебрально-структурными изменениями в процессе взаимодействия с матерью (клинико-интраскопический мониторинг). *Н.В. Андрущенко, И.И. Мамайчук, Е.Ю. Крюков, В.В. Лорер* (16–24)

Нейрохирургия

Сочетание нейронально-глиальной опухоли и микродисгенезии коры у ребенка с симптоматической эпилепсией. *А.Б. Козлова, Н.А. Архипова, А.Л. Головтеев, Л.В. Шишкина, А.Г. Меликян, А.А. Казарян* (25–34)

Случай проникающего повреждения спинного мозга у ребенка 2 лет. Описание клинического случая и обзор литературы. *И.И. Ларькин, В.И. Ларькин, А.С. Преображенский, Е.И. Мартыненко* (35–40)

Непрямые реваскуляризирующие операции у детей с кистозно-атрофическими изменениями головного мозга. *В.А. Хачатрян, П.В. Литвиненко* (41–54)

Роль алгоритма диагностики при лечении детей с врожденными спинномозговыми грыжами. *Н.И. Ваккасов, М.М. Ахмедиев* (55–60)

Современные представления об эпилептическом синдроме, сопровождающем церебральные артериовенозные мальформации (АВМ) (обзор литературы). *А.Р. Тадевосян, Э.А. Асатрян* (61–72)

Новости науки и практики

По итогам научно-практической конференции «Нейроинфекции у детей». *Е.Ю. Скрипченко, О.В. Голева* (73–83)

Рецензия на коллективную монографию «Нейроинфекции у детей» (84)

№ 3 (45)**История**

Виталий Александрович Хилько: Биография великого хирурга (8–11)

Неврология

Особенности нейротрофической регуляции у больных спинальной мышечной атрофией 2-го типа. М.Г. Соколова, С.В. Лобзин, М.В. Резванцев (12–18)

Особенности периода реконвалесценции у подростков, перенесших энтеровирусный менингит. А.С. Широкова, Н.В. Скрипченко, Т.А. Захарычева, И.И. Протасеня (19–24)

Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром проклятия ундины). В.И. Гужева, А.Е. Лахори, О.И. Глебовская, И.И. Егизарова (25–35)

Нейрохирургия

Отдаленные результаты лечения новорожденных с интравентрикулярными кровоизлияниями методом непрерывного дренирования. В.А. Хачатрян, Р.М. Галимова, И.В. Бузаев, А.А. Гумеров (36–43)

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 (44–49)

Ошибки и трудности лечения кистозных краниофарингиом. Заметки из практики. Д.А. Мирсадьков, М.М. Абдумажитова (50–64)

Обзоры

Непрямая реваскуляризация головного мозга. В.А. Хачатрян, П.В. Литвиненко (65–79)

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 (80–91)

Юбилеи

Даниёр Абдулхаевич Мирсадьков: к 50-летию юбилею (92)

№ 4 (46)**Неврология**

Влияние костных анатомических изменений на уровне большого отверстия у детей с аномалией Киари 1 без сирингомиелии на течение сколиоза. Н.В. Глаголев, Т.Н. Козлитина, К.П. Чекалин (7–17)

Особенности течения артериальных ишемических инсультов у детей. А.В. Минин, А.Б. Пальчик, К.И. Пшеничная (18–27)

Ишемический инсульт в детском возрасте (клинический случай). С.М. Карпов, Н.И. Бурнусус, В.Б. Голованов, И.А. Вышлова, А.В. Шатохин (28–34)

Нейрохирургия

К вопросу о мягкотканной травме шейного отдела позвоночника у новорожденных. А.В. Копцева, В.В. Мурга, Л.В. Кузнецова, Г.А. Сидоров, Т.Л. Костюкова, Е.А. Близнецова, О.В. Баранова (35–42)

Интрадуральные арахноидальные кисты спинного мозга и первичный синдром фиксированного спинного мозга. А.М. Ходоровская, М.Р. Маматханов, К.А. Самочерных, В.А. Хачатрян (43–49)

Обзоры

Диагностика и хирургическое лечение медуллобластом у детей (обзор литературы). О.А. Медведева, С.К. Горельшев, Н.А. Мазеркина (50–70)

Роль глионейронального апоптоза в патогенезе фармакорезистентной эпилепсии. Т.В. Соколова, Ю.М. Забродская, Е.Д. Бажанова, Е.В. Казацкая (71–84)

Некрологи

Некролог проф. Ю.А. Орлову (85–86)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОШИБКЕ

В № 1 за 2010 г. на с. 9 при указании авторов статьи «Значение МРТ СКТ-АГ в обосновании показаний к хирургическому лечению мальформации Киари I типа у взрослых и детей» была допущена ошибка. Вместо **Н.В. Глаголев** напечатано **Н.В. Гоголев**. Приносим свои глубокие извинения.