

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Нейрохирургия и Неврология
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

№ 3 (41) 2014

Дата подписания в печать: 20.09.2014

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

Учредители

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

Издатель

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

Адрес редакции

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

Типография

«Нестор-История»
191119, Санкт-Петербург,
ул. Правды, д. 15
Тел. (812)622-01-23

Ответственный за номер академик Б.В. Гайдар

Перепечатка материалов допускается только
с письменного разрешения редакции журнала.

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

Тираж 1000 экз.

Бесплатно

18+

Редакционная коллегия

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

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

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

Артарян А. А., проф. (Москва)

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

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

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

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

Горельшев С. К., проф. (Москва)

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

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

Мацко Д. Е., проф. (Санкт-Петербург)

Меликян А. Г., д.м.н. (Москва)

Орлов Ю. А., проф. (Киев)

Симерницкий Б. П., проф. (Москва)

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

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

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

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

Arnold H., проф. (Lübeck)

Choi J. U., проф. (Seoul)

Constantini Sh., проф. (Tel Aviv)

Jurkiewicz J., проф. (Warszawa)

Kato Y., проф. (Toyoake)

Marchac D., проф. (Paris)

Samii M., проф. (Hannover)

Tomita T., проф. (Chicago)

Редакционный совет

Акшулаков С. К., проф. (Астана)

Балязин В. А., проф. (Ростов-на-Дону)

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

Белопасов В. В., проф. (Астрахань)

Иова А. С., проф. (Санкт-Петербург)

Ковтун О. П., проф. (Екатеринбург)

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

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

Ларионов С. Н., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Мирсадыков Д. А., д.м.н. (Ташкент)

Музлаев Г. Г., проф. (Краснодар)

Мытников А. М., проф. (Москва)

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

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

Семенова Ж. Б., д.м.н. (Москва)

Стариков А. С., проф. (Рязань)

Талабаев М. В., к.м.н. (Минск)

Чмутин Г. Е., д.м.н. (Москва)

Секретariat

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

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

На обложке журнала: эмблема детской нейрохирургической службы Торонто (Канада)

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», 2014

© Издательство «Нестор-История», 2014

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
A.L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute

JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH AND PRACTICE
PEDIATRIC
NEUROSURGERY AND NEUROLOGY

№ 3 (41) 2014

Printed 20.09.2014

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) 622-01-13
E-mail: nestor_historia@list.ru
www.nestorbook.ru

Editorial Address

12 Mayakovskiy Street,
191014, St. Petersburg, Russia

Printed at

Nestor-Historia Print House
15 Pravda Street
Tel. +7 (812) 622-01-23
191119, St. Petersburg

Responsible editor academician B.V. Gaidar

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

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

Printed in 1000 copies.

Free of charge

18+

Editorial Board

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

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

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

A. Artaryan (Moscow, Russia)

T. Batisheva (Moscow, Russia)

V. Bersnev (St. Petersburg, Russia)

B. Gaydar (St. Petersburg, Russia)

V. Gorbunova (Moscow, Russia)

S. Gorelishev (Moscow, Russia)

E. Kondakov (St. Petersburg, Russia)

A. Kondratev (St. Petersburg, Russia)

D. Matsko (St. Petersburg, Russia)

A. Melikyan (Moscow, Russia)

Y. Orlov (Kiev, Ukraine)

B. Simernitsky (Moscow, Russia)

A. Scoromets (St. Petersburg, Russia)

N. Scripchenko (St. Petersburg, Russia)

T. Trofimova (St. Petersburg, Russia)

Y. Shcherbuk (St. Petersburg, Russia)

H. Arnold (Lubeck, Germany)

J.U. Choi (Seoul, South Corea)

Sh. Constantini (Tel Aviv, Israel)

J. Jurkiewicz (Warsaw, Poland)

Y. Kato (Toyoake, Japan)

D. Marchac (Paris, France)

M. Samii (Hannover, Germany)

T. Tomita (Chicago, USA)

Advisory Board

S. Akshulakov (Astana, Kazakhstan)

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

M. Belogurova (St. Petersburg, Russia)

V. Belopasov (Astrakhan, Russia)

A. Iova (St. Petersburg, Russia)

O. Kovtun (Ekaterinburg, 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

On cover: Emblem of Toronto Children's Neurosurgical Service (Canada)

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* (RISC)

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

Многоуважаемые коллеги!

Использование в медицине современных информационных технологий, в том числе интернета, способствует быстрому распространению и обмену новыми научными данными. В связи с широким доступом и возможностью охвата различных информационно-поисковых систем значительно возрастает количество клиник и специалистов, участвующих в этом процессе. Нейрохирургическое мировое содружество в широком смысле является сегодня одним из передовых сообществ в системе нейронаук, широко внедряющих новейшие научные разработки и высокие технологии в практическое здравоохранение.

Следует отметить, что особенно быстро распространяется информация о научно-практических исследованиях, опубликованных в англоязычных изданиях. Это способствует болееному обсуждению представляемых в печати результатов, быстрому внедрению их в практику, а также признанию приоритетности исследований и авторских прав.

В отечественном наукопроизводстве результаты научно-практической деятельности исследовательских, образовательных и лечебных учреждений публикуются в основном в русскоязычных изданиях. Такая сложившаяся годами традиция значительно сокращает возможность ознакомления огромной англоязычной аудитории с разработками отечественных ученых. Вследствие этого возникают трудности в обмене информацией, а порой такое положение влечет утрату приоритетов и авторских прав.

Одним из путей сближения и расширения доступа к информации об отечественных научно-практических разработках является публикация в англоязычных журналах и создание двуязычных периодических изданий.

Для этих целей планируется расширение состава иностранных членов редколлегии нашего журнала и публикация статей на английском языке с резюме и комментариями на русском, а также инверсия — публикация отечественных авторов на английском с резюме и комментариями на русском.

Редколлегия будет содействовать отечественным нейропедиатрам в публикации их работ на английском языке на страницах журнала. Будем рады обсудить Ваши предложения и комментарии к этой проблеме.

Редактор

СОДЕРЖАНИЕИстория**ФРЭНК ДУГЛАС ИНГРЭМ. СТАНОВЛЕНИЕ
ДЕТСКОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ**

В.П. Иванов 8

Неврология**ПОЗДНЯЯ КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ
У ДЕТЕЙ**В.И. Гузева, О.И. Глебовская, А.Е. Понятишин,
И.И. Егиазарова 16**СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ
С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

Л.В. Шалькевич, А.Е. Кулагин, М.В. Талабаев 28

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЬКАРА
ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ**

О.В. Гузева, В.И. Гузева, В.В. Гузева 37

**ОДНОКРАТНЫЙ НЕСПРОВОЦИРОВАННЫЙ
НЕФЕБРИЛЬНЫЙ ПРИПАДОК У ДЕТЕЙ:
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КРИТЕРИИ
РЕЦИДИВА**

Л.В. Шалькевич, Е.Е. Шарко 49

Нейрохирургия**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ
ТЕРАПИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА
У ДЕТЕЙ**

П.С. Солтан, М.В. Дубина, В.А. Хачатрян 60

**АБСЦЕСС БОКОВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК
ОСЛОЖНЕНИЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОГО
КРОВОИЗЛИЯНИЯ У МЛАДЕНЦА. ЗАМЕТКИ ИЗ
ПРАКТИКИ**Д.А. Мирсадыков, А.М. Миножов, М.М. Абдумажитова,
Д.И. Хамидуллаев 68Обзоры**ОБ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМАХ ПАТОГЕНЕЗА,
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА
ФИКСИРОВАННОГО СПИННОГО МОЗГА
(АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

В.А. Хачатрян, К.В. Сысоев 76

CONTENTSHistory**FRANC DOUGLAS INGRAHAM. FOUNDATION
OF PEDIATRIC NEUROSURGERY**

V.P. Ivanov 8

Neurology**LATE CLINICAL MANIFESTATION OF PERINATAL
CEREBRAL APOPLEXY (STROKE) IN CHILDREN**V.I. Guzeva, O.I. Glebovskaya, A.E. Ponyatishin,
I.I. Egiazarova 16**POSTTRAUMATIC SEIZURES IN PATIENTS WITH
TRAUMATIC BRAIN INJURIES**

L. Shalkevich, A. Kulagin, M. Talabaev 28

**RATIONALE FOR THE USE OF ELKAR
FOR EPILEPSY IN CHILDREN**

O.V. Guzeva, V.I. Guzeva, V.V. Guzeva 37

**SINGLE UNPROVOKED NON-FEBRILE SEIZURE
IN CHILDREN: CLINICAL PECULIARITIES
AND RECURRENCE CRITERIA**

L. Shalkevich, E. Sharko 49

Neurosurgery**MAIN GENETIC FEATURES OF CHILD GLIOMAS
AND DRUG THERAPY**

P.S. Soltan, M.V. Dubina, W.A. Khachatryan 81

**ABSCESS OF THE LATERAL VENTRICLE
AS A COMPLICATION OF INTRAVENTRICULAR
HEMORRHAGE IN INFANT. PRACTICAL NOTES**D.A. Mirsadykov, A.M. Minozhev, M.M. Abdumazhitova,
D.I. Khamidullaev 68Reviews**CURRENT ISSUES OF PATHOGENESIS,
DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE
TETHERED SPINAL CORD SYNDROME
(ANALYTICAL REVIEW)**

V.A. Khachatryan, K.V. Sysoev 76

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 89 RULES FOR AUTHORS 91

ЭТИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА И ТРЕБОВАНИЯ
К ПУБЛИКАЦИЯМ 93 ETHICAL RULES AND REQUIREMENTS
TO PUBLICATIONS 94

© В.П. Иванов, 2014

ФРЭНК ДУГЛАС ИНГРЭМ. СТАНОВЛЕНИЕ ДЕТСКОЙ НЕЙРОХИУРГИИ

В.П. Иванов

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

Данная статья освещает основные вехи в жизни и деятельности выдающегося нейрохирурга — Фрэнка Дугласа Ингрэма, положившего начало детской нейрохирургии как самостоятельной дисциплине. Описаны основные аспекты жизни, творчества, клинической и научной деятельности Ф.Д. Ингрэма, а также начальные этапы формирования детской нейрохирургии в клиниках США, оказавшие определенное влияние на развитие нейропедиатрии.

Ключевые слова: *детская нейрохирургия, история, Ингрэм.*

FRANC DOUGLAS INGRAHAM. FOUNDATION OF PEDIATRIC NEUROSURGERY

V.P. Ivanov

Russian Neurosurgical Institute of A.L. Polenov, Saint-Petersburg, Russia

This article highlights the major milestones in the life and career of the prominent neurosurgeon — Frank Douglas Ingram, who started the pediatric neurosurgery as an independent discipline. The author highlights key points of F.D. Ingraham's life, creation, clinical and scientific activity as well as initial stages of foundation of pediatric neurosurgery in the USA which had certain influence on the development of neuropediatrics.

Key words: *neurosurgery, childhood, history, Ingraham.*

Детская нейрохирургия как дисциплина берет исток в первой четверти XX в. Вначале оперировались в основном менингоцеле. Удаление спинно-мозговых грыж на первых порах осуществляли как детские хирурги, так и нейрохирурги. Постепенно эта проблема стала прерогативой нейрохирургов, в частности в США эти операции проводились в клинике Питера Бэнта под руководством отца современной нейрохирургии, Харви Кушинга. В это же время начались попытки хирургического лечения и других патологических состояний (опухолей, водянки, черепно-мозговой грыжи и др.). В частности, в 1926 г. Х. Кушинг обобщил результаты лечения 150 детей, которых оперировали по поводу опухолей головного мозга. Дети с новообразованиями головного мозга, пороками развития нервной системы в этот период оперировались и в клинике Джона Хопкинса, под руководством Уолтера Дэнди. Возникла необходимость создания детской нейрохирургии как отдельного научно-практического подразделения. Очевидно, что решение подобной новой и важной пробле-

мы требовало присутствия яркой, разносторонней, креативной личности, способной внедрить новые достижения неврологии, нейрохирургии, педиатрии в практику и в научные исследования в области лечения нейрохирургической патологии детского возраста. Х. Кушинг и здесь проявил дальновидность, предназначив эту историческую роль Фрэнку Дугласу Ингрэму. Впоследствии Ф.Д. Ингрэм на практике реализовал основные направления и аспекты детской нейрохирургии. Х. Кушинг, У. Дэнди, Ф. Ингрэм, а затем и Д. Мэтсон, А. Raymondi, А.А. Арендт, А.П. Ромоданов, М. Choux, Т. Томито, В.В. Хохлова, В.И. Ростоцкая, А.Г. Земская, К. DiRocco, J. Rutke, Ю.Я. Бродский, Ю.А. Орлов, J. Drake, Sh. Constantini и др. развивали и формировали основные принципы детской нейрохирургии как профессии и как направления наукопроизводства в нейрохирургии. В настоящей статье мы остановимся на жизни Фрэнка Дугласа Ингрэма.

Ф.Д. Ингрэм родился 10 марта 1898 г. в Миннеаполисе у Александра и Элизы Джейн

Колдуэлл Ингрэм (Alexander and Eliza Jane Caldwell Ingraham). Спустя некоторое время всё семейство Ингрэм переезжает в Новую Англию, где в 1918 г. Ф.Д. Ингрэм поступает в Гарвардский колледж. Сразу после его окончания он продолжил образование в Гарвардской медицинской школе, которую окончил в 1925 г. Вся его профессиональная деятельность была связана с Бостоном и в наибольшей мере с Бостонской детской больницей (Boston Children Hospital). Х. Кушинг, главный хирург клиники Питера Бэнта, видя огромный потенциал своего нового ученика, поддерживал практически все его ранние начинания. Ф.Д. Ингрэм по настоянию Х. Кушинга отправился в клинику Джона Хопкинса, к бывшему ученику Х. Кушинга Уолтеру Дэнди. Однако вскоре был вынужден вернуться назад, так как и близко не был допущен к операционной. Вторым значимым событием для Ф.Д. Ингрэма стало его дальнейшее обучение в Оксфорде у профессора Чарльза Шэррингтона в физиологических лабораториях. Это явилось толчком как в научной деятельности Ф.Д. Ингрэма, так и в его личной жизни. Фундаментальные знания, основанные на опытах в этих лабораториях, легли в основу первых научных статей, опубликованных Ф.Д. Ингрэмом. Здесь же он знакомится с Джоном Фэлтоном, который впоследствии стал его соратником в профессии.

В 1929 г. Ф.Д. Ингрэм опубликовал три научные работы, описывающие: эмоциональные нарушения после перерезания кортикоhipotalамического тракта, регенераторный ответ симпатического ствола после повреждения и воздействие стимуляции шейного симпатического ствола на церебральный ангиоспазм. Однако в последующие 9 лет Ф.Д. Ингрэм прекращает свою научную деятельность в связи с болезнью. Он с детства страдал бронхиальной астмой, а поскольку родители его были людьми весьма набожными, лечения он практически не получал. В 1930 г. он отправляется в Балтимор, где переносит операцию на пазухах носа, приведшую к аносмии.

Помимо бронхиальной астмы, Ф.Д. Ингрэм страдал от хронических болей в спине. У него



Рис. 1. Фрэнк Дуглас Ингрэм

Fig. 1. Franc Douglas Ingraham

был перелом позвоночника, полученный в результате травмы в гимнастическом зале во время обучения в Гарварде и позднее усугубившийся в результате падения с лошади (он увлекался верховой ездой).

К научной деятельности Ф.Д. Ингрэм вернулся в 1938 г., представив публикацию о 16 случаях интраспинальных опухолей в младенческом и детском возрасте.

В 1939 г. Ф.Д. Ингрэм и Генри Хейл сделали доклад об 11 случаях субдуральных гематом в младенческом возрасте. У многих из этих пациентов были двусторонние субдуральные гематомы и кровоизлияния в сетчатку. Позже Ф.Д. Ингрэм в соавторстве с Д. Мэтсоном опубликовал труд «Субдуральные гематомы в младенческом возрасте», детально описывающий их опыт, основанный более чем на 98 случаях. Их раннее заявление, что «частота нахождения субдуральных гематом

в младенческом возрасте пропорциональна интенсивности, с которой их ищут», было подтверждено. Также были представлены результаты лечения после удаления эпидуральных гематом.

Отдельным периодом в жизни Ф.Д. Ингрэма явились годы II Мировой войны. Он в то время занимался лечением нейрохирургических пациентов как в клинике Питера Бента, так и в Бостонской городской больнице.

Во время войны Ф.Д. Ингрэм также руководил виварием и лабораторией в здании Карнеги. Впервые использованные нейрохирургической службой, эти лаборатории были расширены и включили в себя отделения общей хирургии и ортопедии. В последующие годы они стали местом ряда важных открытий.

Несмотря на активную административную работу, Ф.Д. Ингрэм продолжал активно заниматься научной деятельностью. В течение II Мировой войны, в то время, когда он был призван оказывать помощь нейрохирургическим пациентам в клинике Питера Бэнта, Ф.Д. Ингрэм работал с Эдвином Коном и другими членами физико-химического отделения Гарвардской медицинской школы над созданием и применением фибриновой губки — пористой массы фибриллярного фибрина. Фибриновая губка, которая являлась продуктом программы по фракционированию крови, осуществляемой под эгидой ВМС США в Гарварде, имела неоценимое значение не только для лечения во время военных конфликтов, но и в хирургии всех областей, в том числе и в нейрохирургии. Фибриновая пленка оказалась ценной заменой твердой оболочки и доказала эффективность в предотвращении менингоцеребральной адгезии, а фибриновая губка даже превзошла по гемостатическим свойствам мышечную ткань, предложенную Х. Кушингом в 1911 г. Еще большую эффективность она приобретала, будучи смочена раствором человеческого тромбина. Именно такое сочетание стало предшественником желатиновой пены, гемостатика, использующегося в настоящее время нейрохирургами по всему миру. Гарвардская фибриновая губка стала одной из лучших медицинских находок Второй мировой войны.

В 1943 г. Ф.Д. Ингрэм опубликовал первую из пяти статей «Spina bifida and cranium bifidum» с докладом о 546 случаях, включая 279 пациентов с миеломенингоцелле. Около половины пациентов лечились хирургически, и ранняя послеоперационная смертность составила 12 %. Автор утверждал, что треть излеченных пациентов вернется к относительно «нормальной» жизни. Излишне пессимистичный прогноз казался необоснованным, пока не была проведена тщательная оценка результатов исследования. Ф.Д. Ингрэм также оперировал детей с диастематомиелией и после кратких последующих наблюдений пришел к убеждению, что необходимо проводить хирургическое вмешательство непосредственно после постановки диагноза.

В 1945–1947 гг. Ф.Д. Ингрэм занимает пост главного хирурга в Бостонской городской больнице в период между отставкой Вильяма Лэдса и избранием Роберта Гросса. Начиная с этого момента всего за несколько лет детская нейрохирургия в Бостонской детской больнице приобрела необычайно широкий размах, в то время как в клинике Питера Бэнта нейрохирургическая активность оставалась сравнительно низкой. К 1953 г. на базе нейрохирургического отделения Бостонской городской больницы была разработана программа резидентуры, где впоследствии обучались знаменитые детские хирурги современности (табл. 1).

В 1948 г. Ф.Д. Ингрэм с соавт. описал 50 пациентов с краиносиностозами, 44 из которых получали хирургическое лечение. Половине из них было менее 1 года с момента рождения. Смертность после хирургического лечения краиносиностозов у детей была незначительной, когда выполнялись все надлежащие меры предоперационной подготовки и послеоперационного ухода. В 1954 г. Ф.Д. Ингрэм и Д. Мэтсон определили эстетические аспекты как возможное обоснование хирургического вмешательства, таким образом положив начало современной краинофициальной хирургии.

В 1952 г. Ф.Д. Ингрэм с коллегами опубликовал первый отчет о применении адренокортикотропного гормона и кортизона в дополне-

нии к хирургическому лечению краинофарингиом. Данная работа была основана на опытах Роше, который использовал гормональные препараты в лечении гипофизарных опухолей в 1950 г. Применение этих гормонов помогало уменьшить послеоперационные гипоталамические кризы, делая таким образом восстановительный период мягче, что имело особенно большое значение в детском возрасте. Эти первые опыты обусловили текущее использование кортикоステроидов для минимизации отека мозга, сопровождающего множество нейрохирургических операций.

Особое место в теоретической и практической деятельности Ф.Д. Ингрэма занимало изучение проблем гидроцефалии. В частности, он исследовал экспериментальные модели гидроцефалии и разработал методы вывода цереброспинальной жидкости за пределы ликворных пространств. В экспериментальных работах описаны вентрикулоуретростомия, вентрикулоперитонеостомия, вентрикулоторакостомия, вентрикуло-лимфаангиостомия и несколько неудачных попыток отвода ЦСЖ в венозную систему.

Весь этот опыт был обобщен в книге Ф.Д. Ингрэма и Д. Мэтсона «Нейрохирургия младенчества и детства», впервые изданной в 1954 г. (рис. 2).

Второе издание этой книги было подготовлено в 1969 г., уже после смерти Ф.Д. Ингрэма, Д. Мэтсона. Он оставил вклад в нейрохирургической литературе в виде 45 различных публикаций, охватывающих вопросы от опытов над животными до обширных клинических серий.

Ф.Д. Ингрэм ушел в отставку 31 августа 1964 г., будучи доцентом кафедры хирургии Медицинского факультета Гарвардского института. Во взрослом возрасте он перенес ангину и скончался от инфаркта миокарда у себя дома, в Бруклине, 4 декабря 1965 г., в возрасте 67 лет, на втором году после отставки.

Вклад Ф.Д. Ингрэма был отмечен широким общественным признанием. Ф.Д. Ингрэм получил множество наград и занимал множество почетных должностей национальной важности до самой смерти. С 1941 по 1946 г. он был

Таблица 1

Список стажеров в БГБ – Клинике Питера Бэнта в 1939–1964 гг. Residents list of BCH–PBBH at 1939–1964	
Name	Year(s) of Residency or Fellowship
Donald D. Matson, M.D.	1939–1942, 1948–1969
Eben Alexander Jr., M.D.	1939–1942, 1946–1947
Albert Farley, M.D.	1949–1950
Edgar A. Bering, M.D.	1949–1952
Anthony Susen, M.D.	1949–1953
Robert L. McLaurin, M.D.	1950–1951
E. Bruce Hendrick, M.D.	1953–1954
Hal Tucker, M.D.	1954–1955
Fred D. Fowler, M.D.	1955–1956
John Shidro Jr., M.D.	1955–1957
Ernest S. Matthews, M.D.	1956–1959
Walter C. Cotter, M.D.	1957–1958
Robert W. Schick, M.D.	1958–1960
John T. Gamer, M.D.	1959–1962
Francis X. Rockett, M.D.	1960–1964
August W. Geise, M.D.	1961
David L. Kelly, M.D.	1962–1963
Erich S. Wisiol, M.D.	1962–1963
Larry K. Page, M.D.	1962–1966
Ronald Birkenfeld, M.D.	1963
Michael J. Jerva, M.D.	1963–1965
Edward L. Katz, M.D.	1963–1967
Alan D. Rosenthal, M.D.	1964–1968

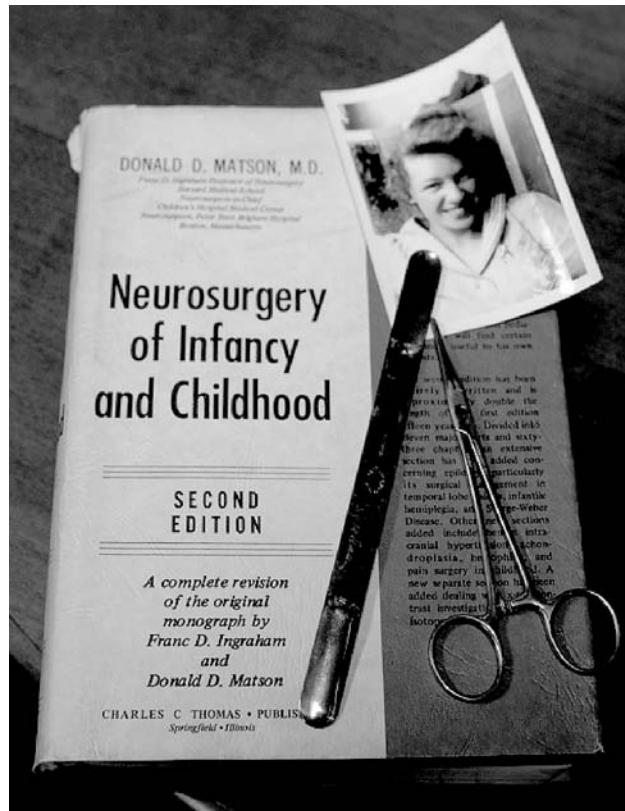


Рис. 2. Второе издание первого пособия по детской нейрохирургии

Fig. 2. Second edition of "Neurosurgery of Infancy and Childhood"

казначеем Ассоциации выпускников Гарвардской медицинской школы (Harvard Medical School Alumni Association). Он входил в исполнительный комитет попечительского совета Countway Library of Medicine. Его больничные должности в дополнение к должности главного хирурга Бостонской городской больницы включали звания ведущего нейрохирурга в клинике Питера Бэнта и консультирующего нейрохирурга во многих других госпиталях, в частности в госпитале г. Беверли, рядом с его летним домом в Манчестере, штат Массачусетс. Он на протяжении 6 лет входил в состав Американского совета нейрохирургов (American Board of Neurological Surgeons). Он посещал научные собрания Национального института неврологических болезней и слепоты (National Institute of Nervous Diseases and Blindness). Он

также был членом редакторского совета *Journal of Neurosurgery*. С 1944 по 1946 г. он был президентом Общества Харви Кушинга (Harvey Cushing Society), которое позже стало Американской ассоциацией нейрохирургов (American Association of Neurological Surgeons). Он принимал активное участие в жизни множества других профессиональных сообществ нейрохирургов, хирургов, неврологов и педиатров. Его высокий личностный статус стал причиной избрания его президентом Бостонского хирургического общества (Boston Surgical Society). Ингрэм был также почетным членом Общества британских нейрохирургов (British Neurological Surgeons) и Скандинавского сообщества нейрохирургов (Scandinavian Neurosurgical Society). У него было много друзей среди иностранных коллег. Сэр Хью Кэрнс из Оксфорда и профессор Жан Морэль из Лувена отзывались об Ф.Д. Ингрэме как о лучшем друге.

Фрэнк Дуглас Ингрэм остался в памяти современников как восхитительный человек. Сложно представить, кто мог бы лучше справиться с проблемами нейрохирургии именно детского возраста. О нем вспоминают как о чрезвычайно воспитанным и скромным человеке, и если среди коллег он завоевал уважение своими знаниями и блестящей техникой оперирования, то средний и младший персонал Бостонской детской больницы любил его именно за отзывчивость и понимание.

Одним из фундаментальных принципов, указанных Ф.Д. Ингрэмом, была важность возраста как модифицирующего фактора, влияющего на подход к хирургии центральной нервной системы. Также он подчеркивал первостепенность профилактических мероприятий, нередко изменявших исход лечения. Он вызывал полное доверие у пациентов, их родственников и педиатров, с отчаянным рвением и храбростью доказывая необходимость превентивной хирургии, позволяющей зачастую предотвратить дальнейшую инвалидизацию больных. Даже тогда, когда результаты во время исследования могли быть неудовлетворительными, они зачастую приносили огромную пользу в долгосрочных наблюдениях. Ф.Д. Ингрэм верил, что задача нейрохирурга не заканчивается за дверью опе-



Рис. 3. Клиника Питера Бэнта в довоенные годы

Fig. 3. Peter Bent Brigham Hospital before World War I

рационной, как это изначально было поставлено в клинике Питера Бэнта. Напротив, он чувствовал, что продолжающаяся забота о детях одного специалиста была предпочтительнее, чем разделение ответственности между несколькими.

Ф.Д. Ингрэм был очень увлекающимся человеком и, несмотря на научную деятельность и занятость в операционной, достигал огромных успехов практически во всех областях, которые затрагивал.

С детства Ф.Д. Ингрэм увлекался музыкой. Он профессионально играл на пианино и виолончели. Одно время он даже выступал на радио, исполняя композиции дуэтом со своим другом Верноном Уильямсом, бостонским психиатром.

Ф.Д. Ингрэм серьезно увлекался художественной фотографией. Он приобретал себе множество фотоаппаратов, выбирая самые новые модели. Помимо художественных фото Ф.Д. Ингрэм выполнял интраоперационные снимки. В то время было сложно найти фотографа, который бы быстро и в стерильных условиях мог фиксировать все этапы выполняемых операций. Ф.Д. Ингрэм с характерным для него энтузиазмом подошел к решению проблемы: в статье «A Simple Method of Making Photographic Records under Sterile Conditions» он описывает специальный стерильный кейс, в который он помещал фотоаппарат и мог сам делать все необходимые снимки. Стоит отметить, что множество иллюстраций в своей книге Ф.Д. Ингрэм сделал лично.

Другой страстью Ф.Д. Ингрэма было фигурное катание. Как впоследствии вспоминала его дочь, Элис, любовь к фигурному катанию была связана с тем, что уменьшала боли в спине, появившиеся после второй травмы позвоночника. По словам Клэр Мак-Карти, сотрудницы из физиотерапевтического отделения Бостонской детской больницы, он стал опытным фигуристом и часто покидал больницу с коньками в портфеле, чтобы провести обеденный перерыв в Бостонском клубе фигурного катания. Как это было свойственно Ф.Д. Ингрэму, он пытался достичь совершенства и в этой области: он любил кататься по ночам и даже участвовал в старейшем карнавале фигурного катания Ice Chips Show Championship, основанном в 1911 г. Он также увлекался верховой ездой и рисованием.

Множество увлечений Ф.Д. Ингрэма, конечно же, было связано с детьми. Воспитывая своих детей, Ф.Д. Ингрэм заинтересовался фокусами. Сначала он начал одеваться клоуном и просто играл с детьми, затем он начал изучать более серьезные фокусы, что в итоге привело его к членству в Американском обществе волшебников. Однажды во время похода с семьей в цирк Ф.Д. Ингрэм увидел в сувенирной лавке хамелеонов, к которым были приколоты брошки для ношения на одежде. Это настолько возмутило Ф.Д. Ингрэма, что он скупил абсолютно всех хамелеонов. Дома его жена, Марта, аккуратно сняла все булавки, и хамелеоны отправились в импровизированный террариум



Рис. 4. Ингрэм читает лекцию в БГБ

Fig. 4. Ingraham reading lecture at BCH

в Бостонскую городскую больницу. Впоследствии идея организовывать в больницах уголки с животными настолько понравилась Ф.Д. Ингрэму, что он решил установить в больнице аквариум с тропическими рыбами. Жена Ф.Д. Ингрэма разделяла его любовь к детям: она пришила к рабочим халатам супруга специальные кармашки, в которых Ф.Д. Ингрэм носил игрушки для своих маленьких пациентов.

Ф.Д. Ингрэм был одаренным диагностом, смелым нейрохирургом, убежденным педагогом, творческим исследователем и сострадательным защитником для своих маленьких пациентов. Несмотря на 36 лет плодотворной нейрохирургической деятельности, Ф.Д. Ингрэм на момент отставки так и остался доцентом Гарвардского института. Вероятно, перерывы в профессиональной деятельности и рецидивирующая болезнь так и не дали ему получить ранг профессора. В качестве признания его огромного вклада в нейрохирургию Гарвардский институт объявил об учреждении именного звания профессора в его честь. 21 июля 1967 г. Д. Мэтсон, ученик Ф.Д. Ингрэма, стал первым профессором нейрохирургии Гарвардской медицинской школы им. Фрэнка Ингрэма (Franc Ingraham Professor of Neurosurgery at Harvard Medical School).

Ф.Д. Ингрэм стал первопроходцем в развитии педиатрической нейрохирургии благодаря своим воображению, интеллекту и способности вести и вдохновлять других. Также, несмотря на свою скромность, он смог, как и Х. Кушинг, набрать и подготовить множество экстраординарных и талантливых стажеров, в число которых вошли Дональд Мэтсон, Джеймс Кэмпбелл, Фрэнк Нильсен, Сидни Фабер, Александр Эбен, Эдгар Беринг, Брюс Хендрик, Джон Шиллито, Эрнест Мэтьюз, Дэвид Келли, Ларри Пейдж (рис. 4). Хотя он не любил выступать перед большим количеством людей, его тонкий юмор у больничной койки и умение быстро схватывать сложные консультативные проблемы сделали из него способного и вдохновенного преподавателя, как в операционной, так и в палате.

Именно Ф.Д. Ингрэм и его современники сформулировали основные аспекты детской нейрохирургии как хирургии пороков развития, родовых кровоизлияний, последствий нейроинфекций, возрастных особенностей проявления цереброваскулярной патологии, нейроонкологии, черепно-мозговой травмы, эпилепсии и дискинезии. Тогда было определено место детской нейрохирургии как раздела общей нейрохирургии, который использует ее достижения с учетом возрастных особенностей ребенка. Нелишне отметить, что современные достижения детской нейрохирургии берут начало еще с периода формирования этой науки именно благодаря в частности созданной Ф.Д. Ингрэмом системе функционирования этой области. Достижения детской нейрохирургии в свою очередь внесли существенный вклад в развитие общей нейрохирургии.

Харви Кушинг по праву считается основателем нейрохирургии. Будет справедливо заключить, что его протеже — Фрэнк Дуглас Ингрэм — основатель детской нейрохирургии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Alexander E.A.Jr. *Franc Douglas Ingraham 1898–1965* // Bucy P.B. (ed.) *Neurosurgical Giants: Feet of Clay and Iron.* — New York: Elsevier, 1985. — P. 441–444.
2. Cohen A. R., Vogel T.W., Lidov H.G.W. *The lost art of localization: Franc Ingraham's legacy in pediatric neurosurgery* // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. — 2012. — P. 1–10.

- ric neurosurgery // *J. Neurosurg. Pediatrics.* – 2013. – Vol. 12. – P. 642–654.
3. *Ingraham F.D. Intraspinal tumors in infancy and childhood* // *Am. J. Surg.* – 1938. – Vol. 39. – P. 342–376.
4. *Ingraham F.D., Alexander E.Jr, Matson D.D. Clinical studies in craniosynostosis: analysis of 50 cases and description of a method of surgical treatment* // *Surgery.* – 1948. – Vol. 24. – P. 518–541.
5. *Ingraham F.D., Alexander E.Jr, Matson D.D. Experimental hydrocephalus* // *J. Neurosurg.* – 1947. – Vol. 4. – P. 164–176.
6. *Ingraham F.D., Bailey O.T. The use of products prepared from human fibrinogen and human thrombin in neurosurgery: fibrin foams as hemostatic agents; fibrin films in repair of dural defects and in prevention of meningocephalic adhesions* // *J. Neurosurg.* – 1944. – Vol. 1. – P. 23–39.
7. *Ingraham F.D., Bailey O.T., Barker W.F. Medulloblastoma cerebelli; diagnosis, treatment and survivals, with a report of 56 cases* // *N. Engl. J. Med.* – 1948. – Vol. 238. – P. 171–174.
8. *Ingraham F.D., Campbell J.B., Cohen J. Extradural hematoma in infancy and childhood* // *J. Am. Med. Assoc.* – 1949. – Vol. 140. – P. 1010–1013.
9. *Ingraham F.D., Cobb C.A.Jr. A simple method of making photographic records under sterile conditions* // *J. Neurosurg.* – 1947. – Vol. 4. – P. 293–297.
10. *Ingraham F.D., Cobb C.A.Jr. Cerebral Angiography: A Technique Using Dilute Diodrast* // *J. Neurosurg.* – 1947. – Vol. 4 (5). – P. 432–434.
11. *Ingraham F.D., Matson D.D., McLaurin R.L. Cortisone and ACTH as an adjunct to the surgery of craniopharyngiomas* // *N. Engl. J. Med.* – 1952. – Vol. 246. – P. 568–571.
12. *Ingraham F.D., Scott H.W.Jr. Craniopharyngiomas in children* // *J. Pediatr.* – 1946. – Vol. 29. – P. 95–116.
13. *Ingraham F.D., Sears R.A., Woods R.P., Bailey O.T. Further studies on the treatment of experimental hydrocephalus; attempts to drain the cerebrospinal fluid into the pleural cavity and the thoracic duct* // *J. Neurosurg.* – 1949. – Vol. 6. – P. 207–215.
14. *Leland A. The past, present and future of pediatric neurosurgery* // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 101. – P. 125–129.
15. *Lohani S., Cohen A.R. Franc D. Ingraham and the genesis of pediatric neurosurgery* // *J. Neurosurg. Pediatrics.* – 2013. – Vol. 11. – P. 727–733.
16. *Matson D.D. Franc Douglas Ingraham: 1898–1965* // *J. Neurosurg.* – 1966. – Vol. 24. – P. 945–948.
17. *Page L.K. History of pediatric neurosurgery in the United States and Canada* // *Child's Nerv. Syst.* – 1991. – Vol. 7. – P. 53–55.
18. *Schurr P.H., McLaurin R.L., Ingraham F.D. Experimental studies on the circulation of the cerebrospinal fluid and methods of producing communicating hydrocephalus in the dog* // *J. Neurosurg.* – 1953. – Vol. 10. – P. 515–525.
19. *Shillito J. Jr. Donald Darrow Matson, 1913–1969* // *Surg. Neurol.* – 1983. – Vol. 20. – P. 437–439.
20. *Shillito J., Black P.M. The Harvard Neurosurgical Service at the Children's Hospital Boston and Brigham & Women's Hospital, 1912–2007* // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 63. – P. 579–593.
21. *Вербова Л.Н. Юрий Степанович Бродский* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2009. – № 2. – С. 3–5.
22. *Воронов В.Г., Хачатрян В.А. Исторический очерк о спинномозговой грыже* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2002. – № 1. – С. 9–17.
23. *Кондаков Е.Н. Эскиз истории отечественной нейрохирургии.* – СПб., 2013.
24. *Краснова Т.С., Горельшев С.К., Меликян А.Г., Новиков А.И. Краткий исторический очерк о развитии детской нейрохирургии в России и организации детского отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2006. – № 1. – С. 3–10.
25. *Лихтерман Б.Л. Андрей Андреевич Арендт* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2009. – № 3–4. – С. 6–12.
26. *Лихтерман Б.Л. А.А. Арендт – основоположник отечественной детской нейрохирургии (к 110-летию со дня рождения)* // *Нейрохирургия.* – 2001. – № 1. – С. 10–12.
27. *Орлов Ю.А. 60 лет Институту нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2010. – № 3–4. – С. 6–11.
28. *Орлов Ю.А. Нейрохирургия детского возраста в Украине (прошлое, настоящее, будущее)* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2009. – № 1. – С. 3–13.
29. *Хачатрян В.А. Итоги и перспективы изучения проблем гидроцефалии* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2005. – № 3. – С. 3–21.
30. *Цымбалюк В.И. Академик А.П. Ромоданов – основатель нейрохирургической школы в Украине* // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* – 2008. – № 4. – С. 3–11.



© Коллектив авторов, 2014

ПОЗДНЯЯ КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ

В.И. Гузева¹, О.И. Глебовская², А.Е. Понятишин^{2,3}, И.И. Егиазарова¹

¹ Кафедра нервных болезней СПб ГПМУ, Санкт-Петербург, Россия

² ДГБ Св. Ольги, II психоневрологическое отделение, Санкт-Петербург, Россия

³ Кафедра ФПК и ДПО СПб ГПМУ, Санкт-Петербург, Россия

Перинатальный инсульт – нарушение мозгового кровообращения, возникающее в период с 22-й недели гестации по 28-й день после рождения. Частота перинатального инсульта составляет 1:4000–5000 новорожденных. В статье представлены клинические случаи поздней манифестации перинатальных инсультов в форме симптоматической фокальной и генерализованной эпилепсии, двигательных нарушений.

Ключевые слова: *перинатальный инсульт, фетальный инсульт, неонатальный инсульт, судороги, эпилепсия, дети.*

LATE CLINICAL MANIFESTATION OF PERINATAL CEREBRAL APOPLEXY (STROKE) IN CHILDREN

V.I. Guzeva¹, O.I. Glebovskaya², A.E. Ponyatishin^{2,3}, I.I. Egiazarova¹

¹ Academic department of neurological diseases State Budget Institution of Higher Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Budget Health Care Facility, Children State Hospital of St. Olga, II neurological department, Saint-Petersburg, Russia

³ Academic department of Faculty of Postgraduate Education and Additional Professional Education, State Budget Institution of Higher Professional Education, Saint-Petersburg, Russia

Perinatal stroke is a cerebrovascular event that occurs between 22 weeks of gestation and 28 days of postnatal age. The incidence of perinatal arterial stroke is 1 per 4000–5000 newborns. The article presents clinical cases of perinatal stroke late manifestation in the form of symptomatic focal and generalized epilepsy, hemiparesis.

Key words: *perinatal stroke, fetal stroke, neonatal stroke, seizures, epilepsy, children.*

Наиболее часто манифестация острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у детей раннего возраста приходится на первые дни и недели постнатальной жизни [1].

Перинатальный церебральный инсульт – нарушение мозгового кровообращения, возникающее в период с 22-й недели гестации вплоть до 28-го дня жизни [2, 4, 6, 7, 17, 27, 34, 37]. Перинатальный ишемический инсульт встречается с частотой 1:4000–5000 новорожденных [20, 21, 25], тогда как частота перинатального геморрагического инсульта составляет 1:16 000–17 000 живорожденных [9]. Перинатальный инсульт – термин, который принят и активно используется в зарубежной и отечественной литературе [2, 4, 6, 7, 18, 19, 36, 37, 39].

В зависимости от срока возникновения ОНМК выделяют фетальный, неонатальный и предполагаемый (ретроспективно диагностированный) фетальный или неонатальный инсульт. Области повреждения мозга у плода, обнаруживаемые в период беременности или в раннем неонатальном периоде (в течение первой недели после родов), принято называть фетальным инсультом [4, 15]. Неонатальный инсульт принято подразделять на две группы по периоду реализации клинических симптомов. Симптомы раннего неонатального инсульта проявляются в течение первых дней после родов, причиной его обычно является плацентарная эмболия, ранняя инфекция и диффузная гипоксическая/ишемическая энцефалопатия. Поздний неонатальный инсульт

возникает в период с 4-го по 28-й дни жизни и часто связан со врожденными пороками сердца, экстракорпоральной мембранный оксигениацией, венозным тромбозом и эмболией, постнатальной инфекцией [4, 6, 7, 15, 17, 27, 35]. Однако в большинстве случаев причина перинатального инсульта остается неустановленной, это так называемый идиопатический инфаркт [23].

Факторами риска возникновения инсульта у плода и новорожденного являются преэклампсия, экстренное кесарево сечение, хориоамнионит, неонатальные протромботические расстройства, менингит и др. инфекции ЦНС [4, 13, 19, 36].

Показано, что наличие генетических нарушений и предрасположенности у детей в сочетании с условиями, создающимися в родах и в постнатальном периоде (затяжные роды, неонатальный сепсис или перинатальная асфиксия), могут значительно увеличить риск возникновения инсульта у новорожденных [3, 4]. В ходе исследования, проведенного M.J. Simchen (2009), обнаружено повышение риска неонатального артериального ишемического инсульта в 8,5 раз при наличии у матери мутации G1691A гена фактора V Лейдена, а также в 2,1 и 3,8 раза при наличии мутации фактора II G20210A или приобретенных антифосфолипидных антител по сравнению с контрольной группой [4, 33]. В присутствии антифосфолипидных антител материнские антитела к кардиолипину могут вызывать тромбоз фетоплацентарных сосудов, а антитела IgG могут проникать через плаценту и вызывать тромбоз у плода [13]. Результаты проведенных исследований показывают, что факторы, предрасполагающие к тромбофилии (как в организме матери, так и в организме плода/новорожденного), являются факторами риска неонатального артериального ишемического инсульта, причем наиболее распространенным фактором является повышение уровня липопротеина A [29, 31].

Клиническое наблюдение 1

Девочка Н. переведена из роддома в отделение реанимации в связи с крайне тяжелым состоянием за счет дыхательной недостаточности и гемодинамических нарушений. Нейросо-

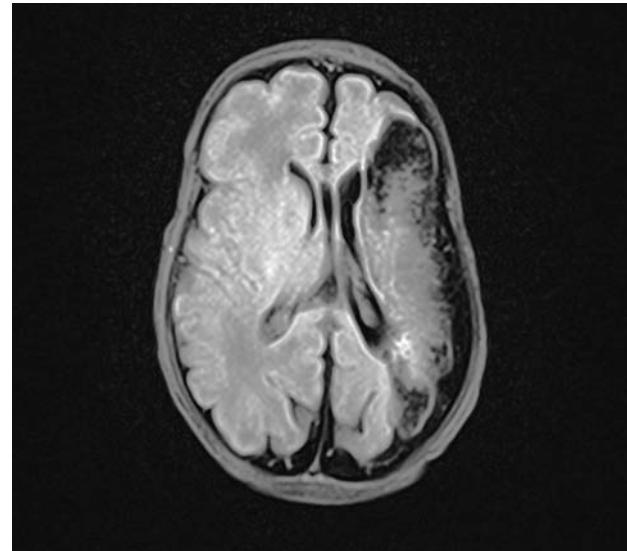


Рис. 1. МРТ-картина головного мозга пациентки Н., 1 месяц, поперечный срез головного мозга. ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии с признаками геморрагической трансформации

Fig. 1. Patient N., 1 month. MR-picture of brain, cross-section. Acute ischemic stroke in territory of left middle brain artery with signs of hemorrhagic transformation

нография (НСГ) в 1-й день жизни: ВЖК I ст. справа.

Данные МРТ головного мозга в 1 месяц: ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии с признаками геморрагической трансформации (рис. 1). В возрасте 5 месяцев у ребенка развились аверсивные фокальные офтальмические эпилептические приступы, а чуть позже серийные кластерные асимметричные инфантильные спазмы. В неврологическом статусе спастический тетрапарез, грубая задержка психомоторного развития. На ЭЭГ выявлен атипичный вариант паттерна гипсаритмии.

МРТ головного мозга в 7 месяцев: МР-картина состояния после ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. МР-признаки смещения срединных структур вправо на 2 мм. Гипоплазия мозолистого тела, левой ножки мозга. Смешанная гидроцефалия (рис. 2).

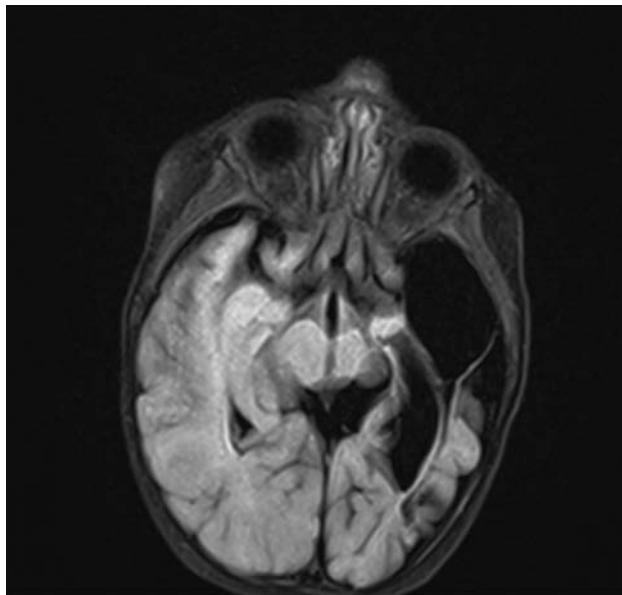


Рис. 2. МРТ-картина головного мозга пациентки Н., 7 месяцев, поперечный срез головного мозга. МР-картина состояния после ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. МР-признаки смещения срединных структур вправо на 2 мм. Гипоплазия мозолистого тела и левой ножки мозга. Смешанная гидроцефалия

Fig 2. Patient N., 7 months. MR-picture of brain, cross-section. The condition after acute ischemic stroke in territory of left middle cerebral artery. MR-signs of midline shift to the right on 2 mm. The hypoplasia of corpus callosum and left cerebral peduncle. Combined hydrocephaly

МРТ сосудов головного мозга: признаки аплазии интракраниальных сегментов левой позвоночной артерии, извитой ход правой внутренней сонной артерии в сегменте С1, асимметрии средних мозговых артерий. При сравнении с предыдущим исследованием в возрасте 1 месяца наблюдается отрицательная динамика в виде увеличения размеров кистозных изменений (рис. 3).

Анамнез: ребенок от III беременности (I беременность замершая, II беременность завершилась родами с использованием фраксипарина в связи с выявленной наследственной тромбофилией). Роды II, преждевременные на 33/34 неделе без применения антикоагулянтов. У матери ребенка 32 лет в послеродовом периоде



Рис. 3. МРТ-картина головного мозга пациентки Н., 7 месяцев, поперечный срез головного мозга. МР-признаки аплазии интракраниальных сегментов левой позвоночной артерии, извитой ход правой внутренней сонной артерии в сегменте С1, асимметрии средних мозговых артерий. При сравнении с предыдущим исследованием в возрасте 1 месяца наблюдается отрицательная динамика в виде увеличения размеров кистозных изменений

Fig. 3. Patient N., 7 months. MR-picture of brain, cross-section. MR-signs of aplasy of left vertebral artery in intracranial segment, vascular tortuosity of right internal carotid artery in segment C1; asymmetry of middle cerebral arteries. By comparison with previous examination in the age of 1 month there is a negative trend in the form of enlargement of cystic lesion

развился ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии.

При проведении обследования изменений в клиническом и биохимическом анализах крови, коагулограмме не выявлено.

Данный клинический случай рассматривается как вариант возможной наследственной тромбофилии, являющейся причиной ОНМК у матери и ребенка с дальнейшим формированием в возрасте 5 месяцев злокачественной эпилептической энцефалопатии младенчества — синдрома Веста.

Результаты нескольких исследований предполагают повышение распространенности

инфаркта не только в период, но и вскоре после родов [10, 12, 14].

Методы нейровизуализации, проведенные в динамике у новорожденных и детей первых месяцев жизни, имеющих отягощенный ранний анамнез, показали, что повреждение головного мозга после ишемического инсульта продолжает развиваться в течение дней или даже недель после возникновения сосудистого события [34].

Продолжается обсуждение выявляемых при нейросонографии изменений в церебральных структурах у младенцев в перинатальном периоде. Среди отечественных ученых нет единого мнения относительно того, могут ли перивентрикулярная ишемия, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния в качестве морфологического субстрата перинатального поражения нервной системы у младенцев считаться эквивалентами ишемического и геморрагического инсульта. Зарубежные клинические исследователи по диагностике и лечению инсульта указывают, что исключали младенцев с такими очагами из анализа [6, 23, 35].

Тромбоз венозного синуса определяют как наличие тромба в венозном синусе головного мозга, большой глубокой вене головного мозга с частичной или полной окклюзией. У небольшого числа новорожденных такие инфаркты остаются только ишемическими, у других возникает разрыв вены и кровотечение [4, 16].

Геморрагические инсульты у новорожденных чаще ассоциированы с врожденными пороками сердца, нарушениями гемостаза, фетальным дистрессом, экстренным кесаревым сечением, недоношенностью, переношенностью, наличием артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций (АВМ) [9, 18].

Перинатальный инсульт является одной из причин формирования детского церебрального паралича, в большинстве случаев гемипаретической формы, а также эпилепсии, интеллектуальных и поведенческих нарушений у детей [13, 20].

Клинические проявления в подавляющем большинстве наблюдений сложны в диагностике [4, 10, 24]. В неонатальном периоде ишемический инсульт может проявляться неспеци-

фическими симптомами, такими как диффузная мышечная гипотония, апноэ, неонатальные судороги [8].

По данным литературы [11, 18, 28], у некоторых детей клинические проявления в неонатальном периоде отсутствуют. В этих случаях перинатальный инсульт диагностируется ретроспективно в более позднем периоде, через несколько месяцев после рождения, когда выявляется гемипарез или развиваются судорожные приступы, и при обнаружении признаков перенесенного нарушения мозгового кровообращения по данным нейровизуализации.

Клиническое наблюдение 2

Девочка С. от III беременности, протекавшей без особенностей. Роды III на 41-й неделе, вес при рождении 3700 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, закричала сразу, выписана на 4-е сутки. В роддоме мать отмечала у ребенка вялое сосание. Период новорожденности без особенностей. В возрасте 2-х месяцев при НСГ-скрининге выявлена крупная порэнцефалическая киста в правом полушарии. МРТ головного мозга (3 месяца): последствия внутримозгового кровоизлияния — внутримозговая гематома правого полушария в хронической стадии; субдуральная гигрома правой лобно-височно-теменной области без сдавления мозговой ткани; атрофические изменения правого полушария, мозолистого тела и правой ножки мозга (рис. 4).

На ЭЭГ (3 месяца) регистрируются высокоамплитудные медленные волны дельта-диапазона со включением редуцированных комплексов «острая — медленная волна» в правых теменно-височных отделах.

Неврологический статус в 3 месяца без очаговой симптоматики.

В 5 месяцев мать обратила внимание на снижение двигательной активности в левых конечностях. В 6 месяцев впервые возникли приступы по типу экстензорно-флексорных инфантильных спазмов, в связи с чем родители обратились в ДГБ Св. Ольги.

В неврологическом статусе в 6 месяцев отмечается левосторонний центральный гемипарез, задержка психомоторного развития.

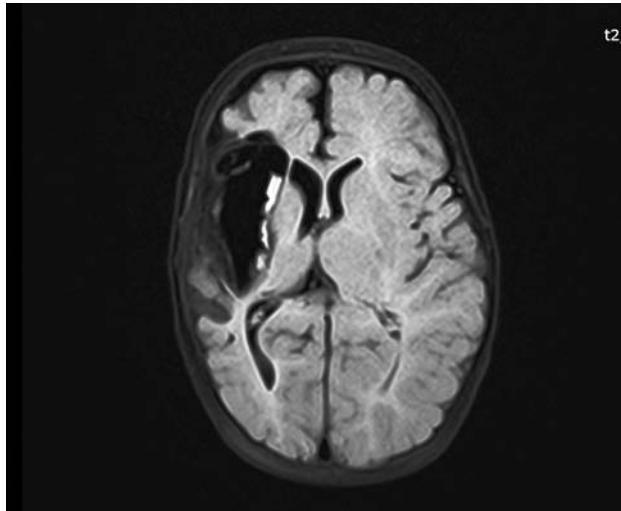


Рис. 4. МРТ-картина головного мозга пациентки С., 3 месяца, поперечный срез головного мозга. Последствия внутримозгового кровоизлияния — внутримозговая гематома правого полушария в хронической стадии; субдуральная гигрома правой лобно-височно-теменной области без сдавления мозговой ткани; атрофические изменения правого полушария, мозолистого тела и правой ножки мозга

Fig. 4. Patient S., 3 months. MR-picture of brain, cross-section. The result of intracranial hemorrhage — intracranial hematoma of the right hemisphere in a chronic stage; subdural hygroma of the right lobe-temporal region without brain tissue compression; atrophic changes of the right hemisphere, of corpus callosum and right cerebral peduncle

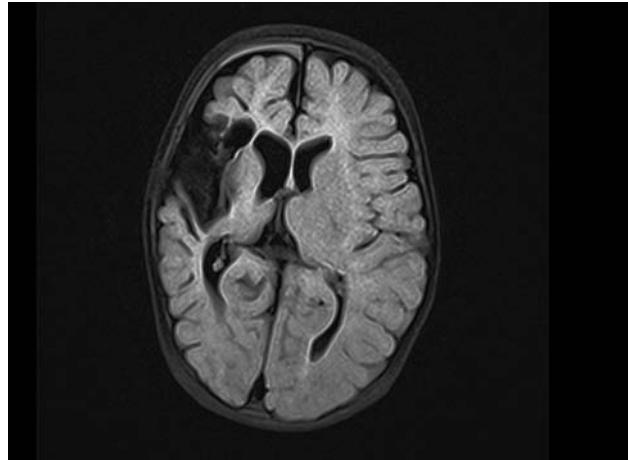


Рис. 5. МРТ-картина головного мозга пациентки С., 9 месяцев, поперечный срез головного мозга. Последствия ОНМК по геморрагическому типу в правом полушарии. Венозная ангиома глубоких отделов правого полушария (под вопросом). По сравнению с МРТ в возрасте 3 месяцев отмечается уменьшение объема зоны постгеморрагических изменений умеренное нарастание атрофических изменений правого полушария и мозолистого тела

Fig. 5. Patient S., 9 months. MR-picture of brain, cross-section. The results of acute hemorrhagic cerebrovascular accident in right hemisphere. Venous angioma in deep parts of right hemisphere (questionable). By comparison with examination in the age of 3 months there may be seen the reduce of posthemorrhagic changes area, moderate progression of atrophic lesion in the right hemisphere and corpus callosum

Взгляд фиксирует, следит за предметами, голову держит, не переворачивается; эмоциональный фон негативный; недифференцированный лепет. В клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не выявлено.

Коагулограмма без патологических изменений. ЭКГ и УЗИ сердца без патологии.

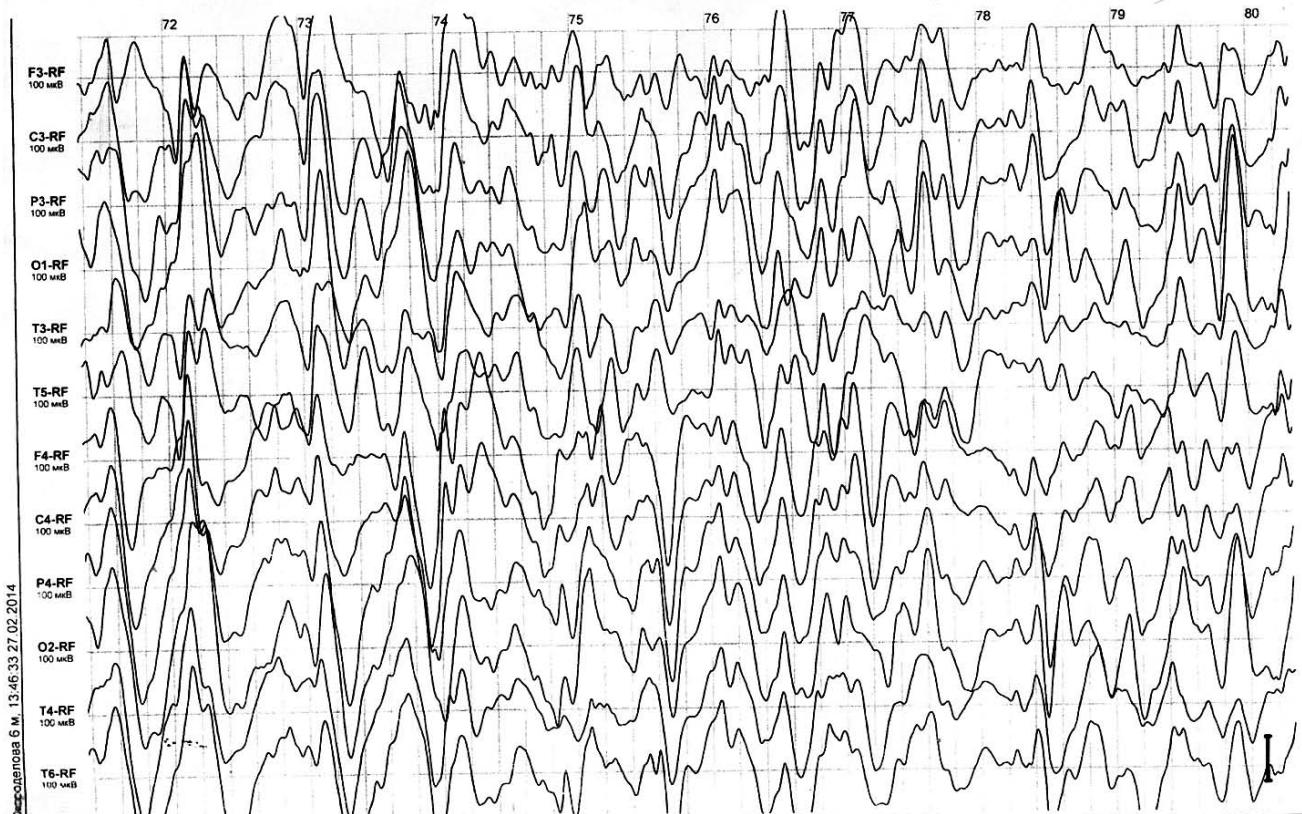
Данные ЭЭГ: паттерн атипичной гипсаритмии (акцент эпилептиформной активности в правой теменно-затылочно-височной области) (рис. 6).

На основании клинико-электрофизиологических и нейровизуализационных данных у ребенка диагностирован перинатальный инсульт. Эпилептическая энцефалопатия. Синдром Веста.

МРТ головного мозга в 9 месяцев: последствия ОНМК по геморрагическому типу в правом полушарии. Венозная ангиома глубоких отделов правого полушария (под вопросом). По сравнению с МРТ в возрасте 3 месяцев отмечается уменьшение объема зоны постгеморрагических изменений, умеренное нарастание атрофических изменений правого полушария, мозолистого тела (рис. 5).

МРТ сосудов головного мозга в 9 месяцев: данных в пользу сосудистой мальформации и венозной ангиомы не выявлено. Имеют место особенности венозного дренирования (вариант нормы) (рис. 7).

На ЭЭГ в 10 месяцев регистрируется регулярная продолженная фокальная активность 3 Гц



Соловьева Е.М. 13:45 33.02.2014

Рис. 6. ЭЭГ пациентки С., 6 месяцев. Паттерн атипичной гипсаритмии (акцент эпилептиформной активности в правой теменно-затылочно-височной области)

Fig. 6. Patient S., 6 months. EEG. The pattern of atypical hypsarrhythmia (the accent of epileptiform activity in the right parietal-occipital-temporal region)



Рис. 7. МР-ангиография головного мозга пациентки С., 9 месяцев, поперечный срез головного мозга. Особенности венозного дренирования (вариант нормы)

Fig. 7. Patient S., 9 months. MR-angiography of brain, cross-section. Features of venous drainage (normal variant)

со включением комплексов «пик–волна» в правой лобной области (рис. 8).

Особенностью данного клинического наблюдения является полное отсутствие клинических проявлений инсульта в раннем неонатальном периоде, благополучное течение периода новорожденности с формированием в возрасте 5 месяцев стойкого двигательного дефицита и последующим формированием эпилептической энцефалопатии.

Наиболее частыми признаками ишемического инсульта являются эпилептические приступы [4, 5, 18]. Примерно в половине случаев судороги возникают в течение первых суток жизни [16]. В то же время отмечаются поздние сроки реализации эпилептических приступов у детей как на первом году жизни, так и в более отдаленные сроки.

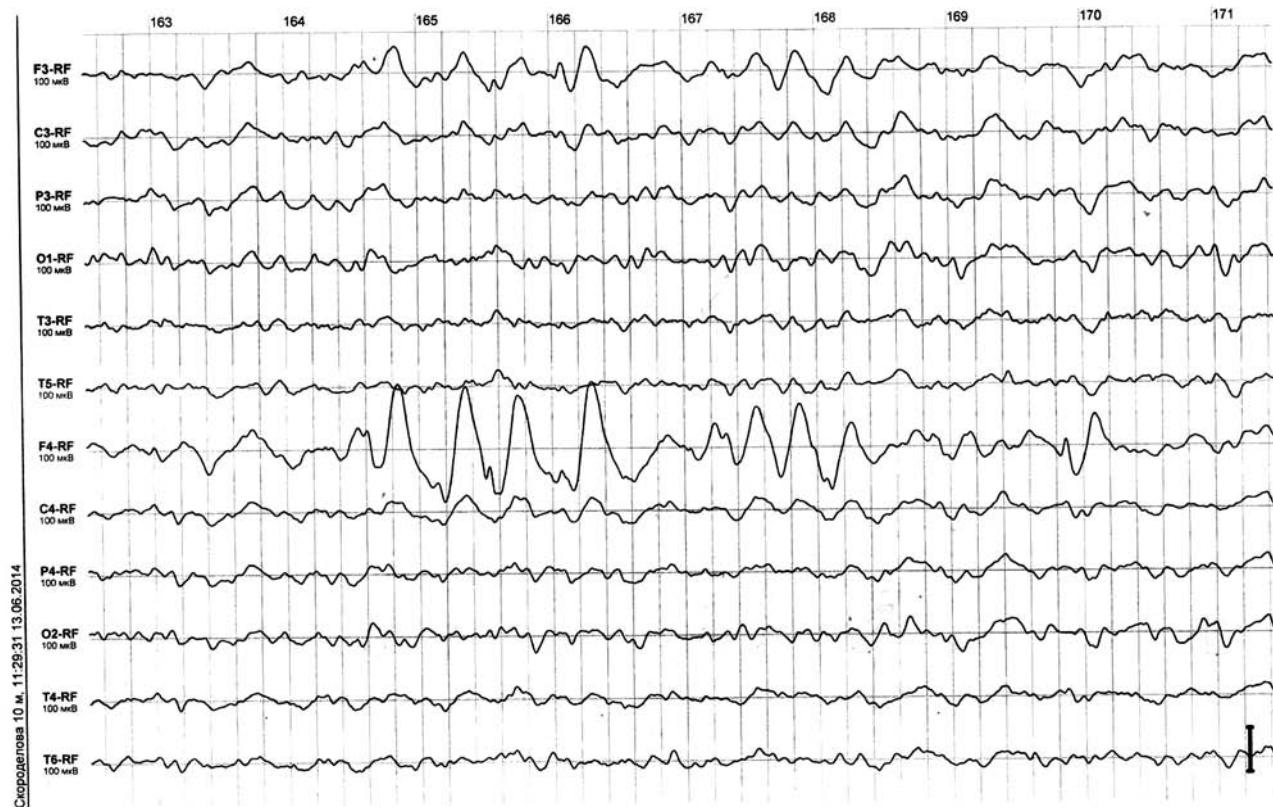


Рис. 8. ЭЭГ пациентки С., 10 месяцев. Регистрируется регулярная продолженная фокальная активность 3 Гц со включением комплексов «пик–волна» в правой лобной области

Fig. 8. Patient S., 10 months. EEG. Regular continued focal activity 3 Hz with inclusion of “spike and slow wave” complex in the right frontal lobe

У детей, перенесших перинатальный инсульт, высока вероятность повторного ОНМК на первом году жизни [1].

Клиническое наблюдение 3

Ребенок Ш., 9 месяцев, поступил экстренно в ДГБ Св. Ольги с жалобами на эпизод повторных клонических судорог в левых конечностях с кратковременной потерей сознания, с развитием в постприступный период стойкого пареза левых конечностей. Приступ реализовался впервые на фоне соматического благополучия [2].

Из анамнеза известно, что ребенок от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 34-й неделе, задержкой внутриутробного развития. Роды I, на 38-й неделе. Вес 2490 г, оценка по шкале Апгар 7/9 бал-

лов, крик сразу, приложен к груди в 1-е сутки. На НСГ (4 мес.) выявлены признаки васкулопатии в области подкорковых ганглиев. До 9 месяцев психомоторное развитие по возрасту.

Неврологический статус: центральный левосторонний гемипарез. В клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи, коагулограмме патологии не выявлено. Учитывая изменения, выявленные в области подкорковых ганглиев на НСГ, проведено ПЦР крови и ликвора на ЦМВ-инфекцию, результат отрицательный.

На ЭЭГ отмечается транзиторное замедление со включением заостренных волн и редуцированных комплексов «острая–медленная» волна в правых центрально-теменных отделах (рис. 9).

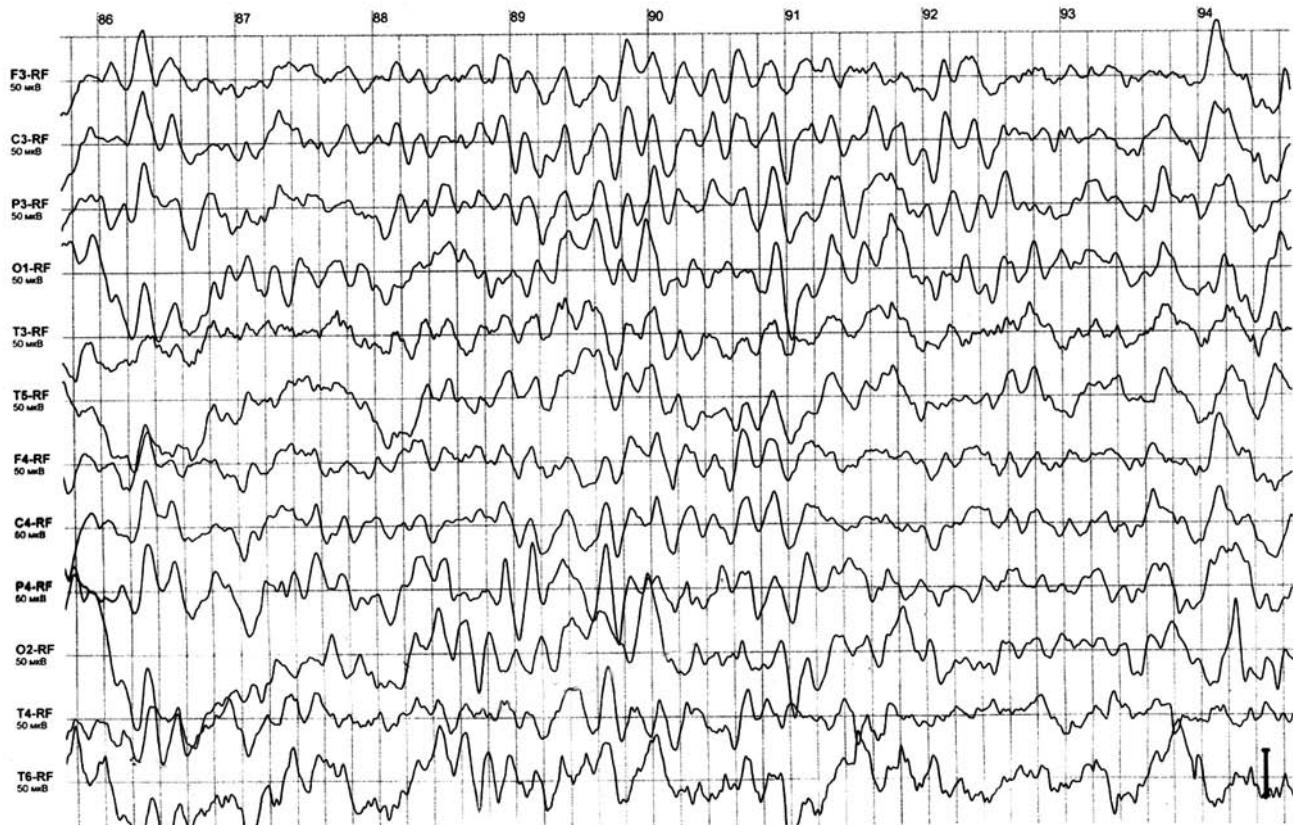


Рис. 9. ЭЭГ пациента Ш., 9 месяцев. Выявляется транзиторное замедление со включением заостренных волн и редуцированных комплексов «острый–медленная» в правых центрально-теменных отделах

Fig. 9. Patient Sh., 9 months. EEG. Transient deceleration with inclusion of pointed waves and reduced complexes of “spike and slow wave” in the right central-parietal region

МРТ головного мозга: картина острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии. Кроме того, выявлены последствия нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии в стадии формирования кисты.

Диагноз: симптоматическая фокальная эпилепсия.

Данный клинический пример характеризуется возникновением повторного ОНМК с развитием клинических проявлений в виде спастического гемипареза и судорог.

Наиболее частые клинические проявления геморрагического инсульта: судороги, апноэ, псевдобульбарные нарушения, гипотония–гиподинамия [18].

По данным К. Nelson, 1/3 перинатальных инсультов диагностируется в более позднем периоде [24]. Такая поздняя манифестация может проявляться симптоматическими эпилепсиями, преимущественно фокальными формами. Перинатальный анамнез таких детей, как правило, отягощен, и при проведении НСГ в ранний период данных в пользу перинатального инсульта не выявляется. Это обусловлено особенностями ультразвукового метода и наличием «слепых», недоступных для исследования зон мозга.

Клиническое наблюдение 4

Пациент М., 5 лет. Впервые бессудорожный приступ с потерей сознания и постурально-го тонуса в возрасте 5 лет, повторный приступ



Рис. 10. ЭЭГ пациента М., 5 лет. В правой теменно-затылочной и задневисочной областях регистрируются регулярные разряды комплексов «пик–волна» без вторичной генерализации

Fig. 10. Patient M., 5 years. EEG. Regular epileptic discharge of “spike and slow wave” complexes without secondary generalization in the right parietal-occipital and posttemporal regions

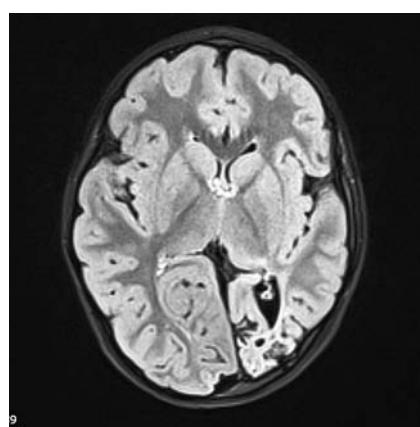


Рис. 11. МРТ-картина головного мозга пациента М., 5 лет, поперечный срез головного мозга. Кистозно-атрофические и глиозные изменения в левой затылочной доле (постишемического характера)

Fig. 11. Patient M., 5 years. MR-picture of brain, cross-section. Cystic-atrophic and glial lesion in left occipital lobe (postischemic changes)

через 2 недели. Ранний анамнез отягощен, при рождении у ребенка развился синдром дыхательных расстройств, ИВЛ 10 дней. По данным НСГ на 3-и сутки ВЖК I степени слева. Получал восстановительную терапию до 1,5 месяцев. В дальнейшем рос и развивался по возрасту.

Объективно: очаговой неврологической симптоматики не выявлено, дизартрия, интеллект соответствует возрасту. По данным ЭЭГ в правой теменно-затылочной, задневисочной областях регистрируются регулярные разряды комплексов «пик–волна» без вторичной генерализации (рис. 10). По данным МРТ – кистозно-атрофические и глиозные изменения в левой затылочной доле (постишемического характера) (рис. 11).

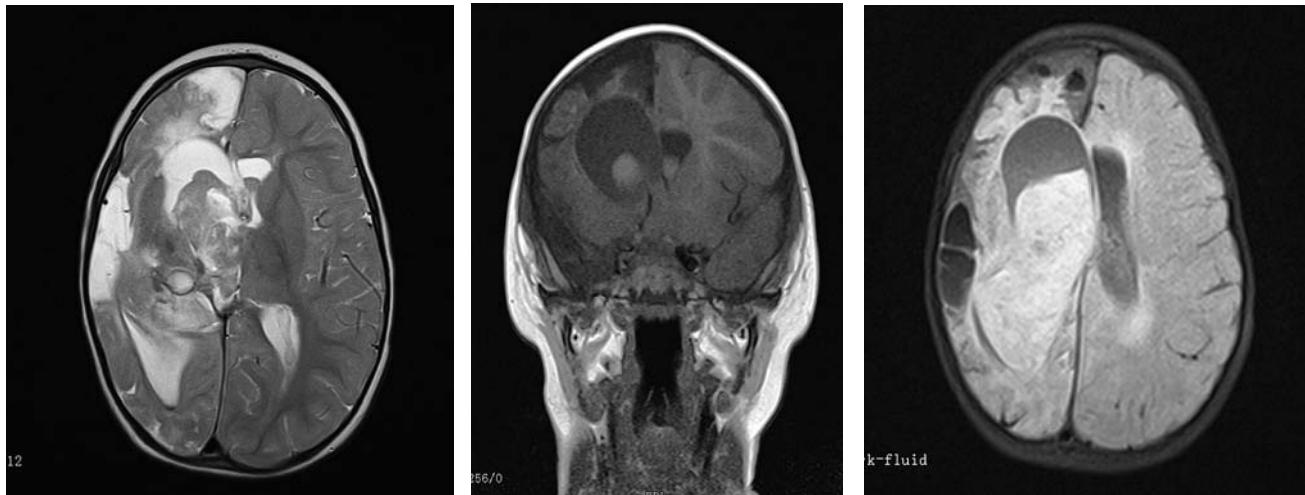


Рис. 12. МРТ-картина головного мозга пациентки К., 1,5 года. Острое внутрижелудочковое и субарахноидальное кровоизлияние. Признаки мешотчатой аневризмы правой задней мозговой артерии. Острый ишемический инфаркт в бассейне правой задней мозговой артерии на фоне выраженных постишемических кистозно-глиозно-атрофических изменений правого большого полушария. Умеренная дислокация срединных структур

Fig. 12. Patient K, 1.5 years. MR-picture of brain, cross-section. Acute intraventricular and subarachnoid hemorrhage. Signs of saccular aneurysm of right posterior cerebral artery. Acute bland infarction in territory of right posterior cerebral artery on the background of massive postischemic cystic-gliotic-atrophic changes of right cerebral hemisphere. Moderate midline shift

Диагноз: последствия нарушения мозгового кровообращения в бассейне задней мозговой артерии, перинатального генеза. Симптоматическая фокальная (затылочная) эпилепсия.

Клиническое наблюдение 5

Девочка К. от I беременности, протекавшей без особенностей. Роды на 40-й неделе, вес при рождении 3500 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, закричала сразу, выписана на 5-е сутки. Период новорожденности без особенностей. До 6 месяцев психомоторное развитие соответствовало возрасту. В возрасте 6 месяцев впервые возник гемиклонический судорожный приступ с потерей сознания, с развитием паралича Тодда. В неврологическом статусе: левосторонний центральный гемипарез.

Данные ЭЭГ: фокальная эпилептиформная активность в правых затылочных отделах. Изменений в клиническом и биохимическом анализе крови, коагулограмме не выявлено. Де-

вочка обследована во Всеволожской ЦРБ, получала противоэпилептическую терапию. После года проводились курсы реабилитации. В клинике сохранялись левосторонний гемипарез, темповая задержка развития.

В 1 год 7 месяцев на фоне соматического здоровья развился повторный генерализованный эпилептический приступ длительностью до 5 минут с развитием коматозного состояния. Поступила в ОРИТ ДГБ Св. Ольги, экстренно проведено МРТ головного мозга: острое внутрижелудочковое и субарахноидальное кровоизлияние. Признаки мешотчатой аневризмы правой задней мозговой артерии. Острый ишемический инфаркт в бассейне правой задней мозговой артерии на фоне выраженных постишемических кистозно-глиозно-атрофических изменений правого большого полушария. Умеренная дислокация срединных структур (рис. 12).

Переведена в РНХИ им. Поленова для исключения АВМ. Данных в пользу АВМ и других сосудистых аномалий головного мозга нет.

Заключение

В статье акцентировано внимание на случаях поздней клинической манифестации перинатальных инсультов на первом году жизни и в более отдаленные сроки в форме симптоматической фокальной и генерализованной эпилепсии. Важнейшая роль в ранней диагностике данных состояний в настоящее время отводится современным методам нейровизуализации: КТ, МРТ головного мозга и НСГ как скрининговому методу исследования. Наличие очага поражения головного мозга, сформировавшегося в результате перенесенного перинатального инсульта, нередко приводит к фармакорезистентным симптоматическим эпилепсиям, требующим длительного подбора терапии.

Глебовская Ольга Иосифовна,
заведующая психоневрологическим
отделением ДГБ Св. Ольги,
e-mail: glebovskaya.olga@yandex.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Глебовская О.И., Березин В.Н., Понятин А.Е., Аносова Л.В. Случай симптоматической фокальной эпилепсии на фоне повторного острого нарушения мозгового нарушения у ребенка первого года жизни // Сборник докладов к конференции «Трудные и редкие случаи в диагностике и лечении эпилепсии». Санкт-Петербург. – 2012. – Вып. VII. – С. 21–23.
2. Глебовская О.И., Булатникова М.А., Понятин А.Е. Симптоматическая фокальная эпилепсия, обусловленная перинатальным инсультом. Клиническое наблюдение // Сборник докладов к конференции «Диагностика и лечение эпилепсии. Трудные и редкие клинические случаи». Санкт-Петербург. – 2011. – Вып. VI. – С. 28–29.
3. Жданова Л.В., Щербакова М.Ю., Решетник Г.М. Причины ишемических инсультов у детей и подростков // Педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 88–90.
4. Каримова Л.К., Гайнетдинова Д.Д. Факторы риска неонатальных ишемических инсультов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6; вып. 1. – С. 48–53.
5. Ковтун О.П., Львова О.А., Гусев В.В. Фактор риска ишемических инсультов у детей и пациентов молодого возраста // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 5. – С. 39–45.
6. Львова О.А., Кузнецов Н.Н., Гусев В.В., Волыхина С.А. Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Спецвыпуск 2. – С. 50–55.
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 (4). – P. 276–282.
8. Armstrong-Wells J., Jounston S.C., Wu Y.W., Sidney S., Fullerton H.J. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the Kaiser pediatric stroke study // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. P. 823–828.
9. Bruno C.J., Beslow L.A., Witmer C.M., Vossough A., Jordan L.C., Zelonis S., Licht L.C., Ichord R.N., Smith S.E. Haemorrhagic stroke in term and late preterm neonates // Archives of Disease in Childhood – Fetal & Neonatal Edition. – 2014. – Vol. 99, Jan. – Issue 1. – P. F48.
10. Chabrier S., Saliba E., Nguyen The Tich S., Charnois A., Varlet M.N., Tardy B., Presles E., Renaud C., Allard D., Husson B., Landrieu P. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 206–213.
11. Colomb M.R., MacGregor D.L., Domi T., Armstrong D.C., McCrindle B.W., Mayank S., de Veber G.A. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes // Ann. Neurol. – 2001. – Vol. 50. – P. 163–168.
12. Curry C.J., Bhullar S., Holmes J., Delozier C.D., Roeder E.R., Hutchison H.T. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs // Pediatr. Neurol. – 2007. – Aug; Vol. 37 (2). – P. 99–107.
13. Geffand A.A., Croen L.A., Torres A.R. Genetic Risk factors for perinatal arterial ischemic stroke // Pediatr Neurol. – 2013. – Vol. 48 (1). – P. 36–41.
14. Govaert P., Dudink J., Visser G., Breukhoven P., Vanhatalo S., Lequin M. Top of the basilar artery embolic stroke and neonatal myoclonus // Dev. Med. Child Neurol. – 2009. – Apr; Vol. 51 (4). – P. 324–327.
15. Hunter A.G. Human malformations and related anomalies. – Oxford: Oxford University Press. Oxford Monographs, 2006. – P. 469–714.
16. Jordan L.C., Rafay M.F., Smith S.E. International pediatric stroke study group. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 156 (5). – P. 704–710.
17. Kittner S. Stroke in the young: coming of age // Neurology. – 2002. – Vol. 59 (1). – P. 6–7.

18. Laugesaa R., Kolk A., Tomberg T., Metsvaht T., Lintrop M., Varendi H., Talvik T. *Acutely and Retrospectively Diagnosed Perinatal Stroke* // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 2234–2240.
19. Lee J., Croen L.A., Backstrand K.H., Yoshiida C.K., Henning L.H., Lindan C., Ferriero D.M., Fullerton H.J., Barkovich A.J., Wu Y.W. *Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant* // *JAMA*. — 2005. — Vol. 293. — P. 723–729.
20. Lee J., Croen L.A., Lindan C. et al. *Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study* // *Ann. Neurol.* — 2005. — Vol. 58 (2). — P. 303–308 CrossRef.
21. Mercuri E., Anker S., Guzzetta A., Barnett A. et al. *Neonatal cerebral infarction and visual function at school age* // *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*. — 2003. — Vol. 88 (6). — P. F487–491.
22. Miller S.P., McQuillen P.S., Hamrick S. et al. *Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease* // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357 (19). — P. 1928–1938.
23. Miller S.P., Wu Y.W., Lee J., Lammer E.J., Iovannisci D.M., Glidden D.V., Bonifacio S.L., Collins A., Shaw G.M., Barkovich A.J., Ferriero D.M. *Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls* // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 2678–2683.
24. Nelson K.B. *Can we prevent cerebral palsy?* // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1765–1769.
25. Nelson K.B. *Cerebral Ischemia and the Developing Brain: Introduction* // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 742–745.
26. Perlman J.M., Rollins N.K., Evans D. *Neonatal stroke: clinical characteristics and cerebral blood flow velocity measurements* // *Pediatr. Neurol.* — 1994. — Vol. 11 (4). — P. 281–284 CrossRef.
27. Raju T.N.K., Nelson K.B., Ferriero D., Lynch J.K., the NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants *Ischemic Perinatal Stroke: Summary of a Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke* // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120; No. 3; September. — P. 609–616.
28. Ramenghi L., Evrard P., Mercuri E. *Perinatal brain damage: from pathogenesis to neuroprotection*. — John Libbey Eurotext Ltd, 2008.
29. Renaud C. et al. *Lipoprotein (a), birth weight and neonatal stroke* // *Neonatology*. — 2010. — Vol. 98 (3). — P. 225.
30. Riel-Romero R.M. *Neonatal stroke* // *Neurol. Res.* — 2008. — Vol. 30 (8). — P. 839–844.
31. Ruiz J.R., Labayen I., Ortega F.B. *Birth Weight and blood lipid levels in Spanish adolescents: influence of selected APOE, APOC3 and PPARgamma2 gene polymorphisms. The AVENA Study* // *BMC Med. Genet.* — 2008. — Vol. 9. — P. 98–108.
32. Schneider A.T., Kissela B., Woo D., Kleinendorfer D., Alzwel K., Miller R., Szaflarski J., Gebel J., Khouri J., Shukla R., Moomaw C., Pancioli A., Jauch E., Broderick J. *Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites* // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 1552–1556.
33. Simchen M.J. *Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke* // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 65–70.
34. Van der Aa N.E., Dudink J., Benders M.J., Govaert P., van Straaten H.L., Porro G.L., Groenendaal F., de Vries L.S. *Neonatal posterior cerebral artery stroke: clinical presentation, MRI findings, and outcome* // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2013. — Mar; Vol. 55 (3). — P. 283–290.
35. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «*Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young*» // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39 (9). — P. 2644–2691.
36. Wu Y.W., Lynch J.K., Nelson K.B. *Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes* // *Semin. Neurol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 424–434.
37. Zelonis S., Halperin A., Gordon D., Vargas G., Licht D.J., Wusthoff C.J., Kessler S.K., Vossough A., Ichord R. *Risk of Later Seizure after Perinatal Arterial Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study Sabrina E. Smith* // *Pediatrics*. — 2011. — Vol. 127. — P. e1550.

© Л.В. Шалькевич, А.Е. Кулагин, М.В. Талабаев, 2014

СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Л.В. Шалькевич¹, А.Е. Кулагин², М.В. Талабаев³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

В статье приводится обзор литературы по особенностям судорожного синдрома, обусловленного черепно-мозговой травмой. Даются эпидемиологические данные, основные определения, описываются особенности клинических проявлений судорог, в основе которых лежит перенесенная ЧМТ. Выделяются группы высокого риска по развитию острого судорожного синдрома и посттравматической эпилепсии, описываются основные направления специфической терапии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, судороги, эпилепсия.

POSTTRAUMATIC SEIZURES IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURIES

L. Shalkevich¹, A. Kulagin², M. Talabaev³

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³ Republican scientific and practical center “Neurology and Neurosurgery”, Minsk, Republic of Belarus

This article provides an overview of the literature on the characteristics of seizures caused by traumatic brain injury. Epidemiological data, basic definitions, characteristics of clinical manifestations of seizures, after TBI are given. The groups of high risk for the development of acute seizures and post-traumatic epilepsy are distinguished. The main directions of specific therapy are described.

Key words: traumatic brain injury, seizures, epilepsy.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой повреждение мягких тканей головы, черепа и головного мозга в результате травматического воздействия. Она чаще встречается у детей, чем у взрослых, и в структуре травм детского возраста повреждения черепа и головного мозга составляют от 21 до 75 % [4, 5, 9]. Распространенность черепно-мозговой травмы в детской популяции составляет от 2,42 до 11,25 на 1000 населения, а летальность среди детей, госпитализированных по поводу ЧМТ, колеблется от 0,35 до 38 %, при этом половина выживших детей, перенесших тяжелую ЧМТ, становятся инвалидами [2, 5, 6, 26, 27, 59]. В 2011 г. в Республике Беларусь первичная заболеваемость внутричерепной травмой среди детей от 0 до 17 лет была на уровне

2-х случаев на 1000 детей, в абсолютных значениях это составило 3443 ребенка. Максимальная заболеваемость приходится на возраст 10–13 и 15–17 лет (2,3 случая на 1000 детей), минимальная — на период до года (1,6 случаев на 1000 детей). ЧМТ со смертельным исходом составляет 20 случаев на 100 000 населения, среди выживших больных со средней и тяжелой степенью только половина восстанавливается до исходного физического, психического и социального уровня. В США около 5,3 млн жителей (2 % от популяции) являются инвалидами вследствие перенесенной черепно-мозговой травмы [45].

Клиника черепно-мозговой травмы достаточно разнообразна, и может проявляться большим числом синдромов, одним из которых

является судорожный — наиболее сложный в плане выбора тактики ведения.

Черепно-мозговая травма является причиной симптоматической эпилепсии в 10–20% случаев, а в структуре этиологических факторов эпилепсии в целом она составляет порядка 5% [38, 45]. Тридцатилетняя кумулятивная заболеваемость эпилепсией составляет 2,1% для легкой, 4,2% — для среднетяжелой и 16,7% — для тяжелой ЧМТ [11].

Термин «посттравматические судороги» используется только в том случае, если судороги развились не только после травмы, но и травма была их непосредственной причиной. Здесь следует помнить о принципе «после события — не значит вследствие него». Посттравматические судороги разделяют на ранние (развившиеся в течение недели после травмы) и поздние, развившиеся не менее чем через неделю после травмы. Некоторые исследователи трактуют понятие ранних судорог несколько шире, включая в них все судороги, развившиеся в течение острого периода черепно-мозговой травмы [1, 7, 54]. В группе ранних также отдельно выделяют судороги, развившиеся непосредственно во время травмы или немедленно после нее.

Ранние судороги относят к острым симптоматическим, тогда как поздние — отдаленным симптоматическим, которые могут быть как однократными, так и множественными. Если отдаленные судороги носят повторяющийся характер, речь уже идет о посттравматической эпилепсии.

Данные о распространенности посттравматических судорог разнятся у многих исследователей, что обусловлено разными методологическими подходами и влиянием большого числа внешних факторов.

Ранние судороги развиваются у 2–5% больных с ЧМТ, чаще у детей, чем у взрослых. По данным ряда исследований после ЧМТ тяжелой степени частота ранних судорог составляла от 10 до 15% у взрослых и от 30 до 35% у детей, критический период — первые 24 часа после травмы [11, 34, 64]. В исследовании B. Jennett (1960) частота ранних судорог при закрытой ЧМТ составляла 9,4% у детей младше 5 лет, 3,3% у детей 6–15 лет, 5,1% у лиц

в возрасте 16–25 лет, 4,1% у взрослых людей в возрасте от 26 до 45 лет, и 1,5% у лиц в возрасте 46–65 лет [43]. По данным J. Annegers (1980) ранние судороги развивались у 2,6% детей младше 15 лет и у 1,8% взрослых после закрытой ЧМТ в целом, но более часто — после тяжелой ЗЧМТ (30,5% у детей и 10,3% у взрослых) [1]. В исследовании B. Jennett (1981) также наличие ранних судорог повышало риск поздней эпилепсии с 3 до 25%, и было особенно значимо у больных старше 15 лет [40]. По данным L. Ong (1996), заболеваемость ранними судорогами среди детей составила 5,5%, а общая заболеваемость с учетом взрослых — 7,0% [50]. Ранние посттравматические судороги имеют высокую зависимость от возраста пострадавшего. Так, по данным P. Black (1975) максимальная заболеваемость приходится на возраст от 2-х до 14-ти лет, в то время как L. Ong (1996) указывал в качестве наиболее опасного возраста ребенка менее 2-х лет [15]. Также L. Ong отмечал как факторы риска раннего судорожного синдрома женский пол, потерю сознания более 24 часов и острую субдуральную гематому [50]. Chan Kin Hup (2010) отнес к факторам риска ранних судорог необходимость интубации пострадавшего [19]. К остальным рискам относят возраст старше 65 лет, хронический алкоголизм, переломы основания черепа, интракраниальные операции [21, 28].

Общий риск поздней посттравматической эпилепсии колеблется от 9 до 42% у гражданского населения с ЧМТ, и от 40 до 50% при проникающих ЧМТ у военных [40]. У 57% лиц с поздней эпилепсией она развилась на первом году после травмы, у 85% — в течение 2-х лет, и почти у всех — до 5 лет после повреждения. В исследовании A. Salaz (1985) из пациентов (участников боевых действий), у которых развились отдаленные судороги, у половины это произошло в течение года после травмы, а у 15% — в срок более чем через 5 лет [55]. Период относительного риска развития судорог при этом составил 10 лет. По данным других исследований, также изучавших опыт военных травм, при ЧМТ судороги позднего характера развивались у 35–45% больных [17].

В исследованиях B. Jennett (1975) среди больных с непроникающей ЧМТ поздние судороги развились у 5 %, при этом у больных с тяжелой степенью повреждения их число увеличивалось до 35 % [42]. В исследованиях J. Annegers (1980), посвященных преимущественно ЧМТ непроникающего характера, пятилетняя кумулятивная частота судорог при травме легкой, средней и тяжелой степени составила 0,7, 1,2, 10 % соответственно [1, 11]. Поздние судороги развились у 7,4 % детей и 13,3 % взрослых с тяжелой травмой, у половины из них дебют судорожного синдрома пришелся на первый год болезни. Риск дебюта поздних судорог при тяжелой ЧМТ сохранялся на протяжении 10-ти лет после травмы, тогда как при легкой — 5-ти лет. Ранние судороги предшествуют поздним у 25–35 % взрослых больных; у детей эти цифры несколько меньше [1, 22, 43]. Поздние судороги имеют высокий риск повторения в дальнейшем [1, 18, 55]. В исследовании A. Haltiner (1997) пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести поздние судороги повторились в течение 1 месяца после своего дебюта у 47 % больных, а через 2 года — у 86 % больных [36]. Риск развития судорог после ЧМТ повышается при наличии у больного проникающего повреждения головного мозга, вдавленного перелома черепа, интракраниальной гематомы (как субдуральной, так и внутримозговой). В исследовании J. Annegers (1998) наиболее достоверными факторами риска развития поздней эпилепсии были контузия головного мозга, субдуральная гематома и, в меньшей степени, потеря сознания или амнезия более 24 часов, возраст пациента старше 65 лет [11]. Риск поздних судорог после огнестрельных травм повышается при наличии интракраниальной гематомы, повреждения твердой мозговой оболочки (травма проникающего характера) и механическом повреждении вещества мозга [42]. Хотя эпилепсия редко развивается при легкой ЧМТ, наличие кровоизлияния повышает вероятность судорожного синдрома. Эпилептогенное действие излившейся крови связано не только с формированием дополнительного объема, но и проконвульсивным эффектом содержащего-

ся в крови гемосидерина и образованием свободных радикалов под действием железа [33, 68]. У некоторых лиц существует предрасположенность к замедленной элиминации крови из-за низкого уровня гемоглобин-связывающих белков, вследствие чего происходит prolongация контакта железа с мозговой тканью и развитие судорожного синдрома.

Наследственная предрасположенность к эпилепсии в настоящее время не рассматривается как фактор риска посттравматических судорог [18, 25, 56, 51]. Возможно, она имеет какое-то значение при легких черепно-мозговых травмах, но при среднетяжелых и тяжелых на вероятность появления припадков она не влияет.

Клинические проявления судорог посттравматического характера включают в себя простые и сложные парциальные, генерализованные тонико-клонические, миоклонические и др. приступы. Нехарактерным для посттравматических нарушений является только развитие абсанских приступов. Как правило, ранние судороги носят генерализованный тонико-клонический характер и развиваются преимущественно в первые сутки [13]. В исследованиях P. Vespa (1999) длительный мониторинг ЭЭГ на протяжении первой недели после травмы средней и тяжелой степени выявил электрические припадки без клинического компонента у 11,7 % обследованных пациентов [67]. В дальнейшем P. Vespa развил эти исследования (2010), и число больных с бессудорожными формами припадков, выявленных таким способом, возросло до 23 % со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ. По мере течения болезни у этих пациентов наступали атрофические процессы в гиппокампе [66]. Следует отметить, что регистрация электрических припадков не являлась предиктором неблагоприятного прогноза. У 75 % больных с поздними посттравматическими судорогами развиваются генерализованные тонико-клонические приступы, у 25 % возникают сложно-парциальные пароксизмы, которые в ряде случаев остаются недиагностированными [13, 42, 55]. Следует помнить о возможности развития неэпилептических (психогенных) приступов, однако их число очень невелико [52]. Короткие

генерализованные судороги, развивающиеся непосредственно после легкой ЧМТ, обычно не указывают на неблагоприятный прогноз. Их часто можно встретить в спортивной среде, а также в популяции маленьких детей. Эти судороги не относят к проявлениям эпилептического процесса [37, 47, 57].

Классическим методом диагностики эпилепсии, в том числе посттравматической, является ЭЭГ. Она высокоэффективна в плане диагностики судорог и практически совершенно неинформативна в плане предиктора возможного их появления. То есть подтвердить или опровергнуть текущий судорожный синдром можно, а вот предугадать, появятся ли у больного в остром периоде ЧМТ ранние судороги или в отдаленном периоде поздние, — нет [14, 41].

Нейровизуализация помогает определиться с возможной причиной судорог (паренхиматозное кровоизлияние, гематома, локальные ишемические изменения и т. д.). Проведение компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) в остром периоде ЧМТ средней и тяжелой степени необходимо независимо от наличия судорожного синдрома; в случае легкой травмы имеет смысл ее делать при наличии судорог. В то же время вопрос о нейровизуализации при легкой ЧМТ, по нашему мнению, не столь однозначен: в исследовании S. Lee (1992) взрослых пациентов с легкой степенью ЧМТ у 47 % больных с судорогами имелись нарушения по данным нейровизуализации, а у 7 % из них в дальнейшем потребовалось нейрохирургическое вмешательство [46]. В исследовании J. Dunning (2004) появление судорог указывало на значительную церебральную патологию при относительно легких травмах головы [24]. Повторная КТ или МРТ головного мозга при предыдущих нормальных результатах показана, если у больного отсутствует ожидаемое улучшение либо наступает ухудшение на фоне адекватно проводимой терапии. Появление судорог уже после сделанного КТ также требует его повторного проведения.

Диагностический алгоритм при поздних посттравматических судорогах в принципе та-

кой же, как и при впервые развившихся судорогах другой этиологии.

Рациональная терапия ранних и поздних судорог играет значительную роль в достижении оптимального исхода ЧМТ. Контроль над ранними судорогами позволяет избежать вторичного повреждения головного мозга, тогда как контроль над поздними судорогами улучшает процесс реабилитации и реинтеграции больного в общество.

Назначение антиэпилептической терапии на ранних этапах ЧМТ дискуссионно, в большинстве исследований на эту тему приводятся противоречивые данные, что связано в основном с разными методологическими подходами к этому вопросу [48, 53, 63, 69]. Лечение судорог в остром периоде идет с позиций противосудорожной (симптоматической) терапии, в отдаленном — с позиций лечения эпилепсии. Успешная коррекция ранних судорог не является основанием для уверенности в предотвращении посттравматической эпилепсии.

Терапия ранних судорог проводится по двум направлениям. Первое — коррекция патофизиологических системных нарушений: дисфункции клеточного и гуморального иммунитета, дезинтеграции функций вегетативной и гуморально-эндокринной регуляции, ионного дисбаланса, нарушения утилизации глюкозы и т.д. Второе направление — использование противоэпилептических препаратов в течение непродолжительного периода времени (от 7–10 дней до 1–2-х месяцев с момента травмы). Наиболее часто используются следующие антиконвульсанты.

Фенитоин. Рекомендуется большинством экспертов в качестве основного средства для купирования ранних судорог при ЧМТ [35, 64]. Не предотвращает появления отдаленных приступов [65]. Препарат показал себя как высокоэффективное средство с минимумом побочных действий. Противосудорожное действие обусловлено стабилизацией мембран нейронов, аксонов и синапсов, а также ограничением распространения возбуждения и судорожной активности. Оказывает возбуждающее действие на мозжечок, активируя тормозные пути, распространяющиеся на кору головного мозга.

Этот эффект также может приводить к снижению судорожной активности, которая связана с усилением разрядов в мозжечке. Метаболизируется в печени при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 с образованием неактивных метаболитов. Назначается внутривенно, в дозе 20 мг/кг, поддерживающая концентрация в крови контролируется свободной (несвязанной) фракцией препарата, которая должна колебаться в пределах 2–2,5 мкг/мл [23]. Поскольку фенитоин представляет собой препарат выбора для предотвращения ранних судорог, его внутривенная форма является оптимальной. Следует помнить, что у больных с тяжелой ЧМТ печеночный метаболизм препарата может быть повышен, что чревато снижением его концентрации в крови [16, 31, 70]. Противопоказан при синдроме Морганьи–Адамса–Стокса, AV-блокаде II и III степени, синоатриальной блокаде, синусовой брадикардии, нарушении функции печени и почек, сердечной недостаточности, кахексии, порфирии.

Производные вальпроевой кислоты. Эффективны в отношении ранних судорог и, так же как фенитоин, неэффективны в плане предотвращения позднего судорожного синдрома [63, 65]. Их результативность практически не отличается от фенитоина в плане купирования ранних судорог. Вальпроевая кислота вызывает повышение уровня гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе, оказывает тормозящее действие на фермент ГАМК-трансферазу, в результате чего происходит снижение возбудимости и судорожной готовности моторных участков коры головного мозга. Биодоступность препарата составляет около 100 %. Вальпроевая кислота проникает через гематоэнцефалический барьер, поступая в головной мозг и спинномозговую жидкость. Препарат оказывает терапевтическое действие при достижении уровня концентрации в плазме крови 40–100 мг/л. Доза для внутривенного введения составляет 10 мг/кг (максимально 800 мг). У больных с тяжелой ЧМТ может наблюдаться снижение его концентрации в крови [18]. Противопоказан при повышенной индивидуальной чувствительности к препарату, острой или хронической форме гепати-

та, печеночной недостаточности, нарушениях функций поджелудочной железы, порфирии, геморрагическом диатезе, выраженной тромбоцитопении, а также в первом триместре беременности, в период лактации. Необходима осторожность в применении препарата при наличии симптомов угнетения костномозгового кроветворения в виде лейкопении, тромбоцитопении, анемии, органических заболеваниях центральной нервной системы, умственной отсталости у детей, врожденных ферментопатиях, почечной недостаточности.

Карбамазепин. Противосудорожный препарат, производное трициклического иминостильбена. Как и предыдущие препараты, может быть назначен при ранних судорогах, но не используется для профилактики отдаленных приступов [30]. Противосудорожное действие связано с понижением способности нейронов поддерживать высокую частоту развития повторных потенциалов действия посредством инактивации натриевых каналов. Максимальная концентрация в плазме наступает через 8–12 часов. Связывается с белками крови на 70–80 %. В спинномозговой жидкости и слюне создаются концентрации пропорционально доле не связанного с белками активного вещества (20–30 %). Период полувыведения 30–40 часов, при длительном применении снижается до 10–20 часов. Биотрансформируется в печени с образованием нескольких метаболитов. Поддерживающая дозировка – 10–20 мг/кг в сутки. Терапевтическая концентрация в крови – 4–12 мкг/мл. Следует помнить, что ввиду особенностей метаболизма концентрация препарата на второй неделе приема может снижаться, что требует контроля его в плазме и коррекции дозы при необходимости. Противопоказания к применению: атриовентрикулярная блокада, лечение ингибиторами МАО в течение 14 дней перед началом лечения карбамазепином, печеночная недостаточность, порфирия [32].

Леветирацетам. Один из последних синтезированных противоэпилептических средств. Рассматривается в качестве альтернативы фенитоину, в настоящее время идет набор опыта использования его при посттравматических судорогах [20, 44, 58, 60, 61]. Механизм

его действия до конца не изучен, он влияет на внутринейрональную концентрацию ионов кальция за счет частичного торможения их тока через каналы N-типа и снижения высвобождения их из внутринейрональных депо. Частично восстанавливает токи через ГАМК- и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и р-карболинами. Не изменяет нормальную нейротрансмиссию, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикубином, тормозит глутаматные рецепторы. Доза для внутривенного введения 10 мг/кг (максимально 1000 мг). Противопоказан при повышенной чувствительности к леветирацетаму или другим производным пирролидона, а также к компонентам препарата. С осторожностью следует назначать препарат пациентам старше 65 лет, при тяжелых нарушениях функции печени, почечной недостаточности.

В качестве средства профилактики посттравматических судорог была также предложена ранняя гипотермия в остром периоде ЧМТ [12]. Одним из действенных способов профилактики посттравматической эпилепсии является раннее нейрохирургическое вмешательство в остром периоде тяжелой ЧМТ [3]. В свое время L. Murrli обосновал, что фенобарбитал в дозе 1,5 мг/кг в сутки является хорошим профилактическим средством поздних судорог, однако в настоящее время данный препарат с этой целью не используется [49]. Предпринимались попытки использования также кортикостероидов и сульфата магния с целью профилактики позднего судорожного синдрома, но их раннее применение в остром периоде травмы не предотвращало появления судорог в дальнейшем [62].

Терапия поздних судорог проводится по тем же принципам, что и лечение эпилепсии независимо от этиологического фактора. Спектр противоэпилептических препаратов при этом подбирается исходя из характера припадков и индивидуальных особенностей пациента. Длительность терапии поздних судорог должна быть не менее двух лет.

Некоторые вопросы могут возникнуть в плане терапии однократных посттравматических судорог. В этой ситуации лечение ранних

судорог при отсутствии факторов риска не рекомендуется. Поздние судороги имеют очень высокий риск рецидива, поэтому начинать их терапию можно после первого эпизода [1, 13, 17, 29, 43].

Эпилептический статус вследствие черепно-мозговой травмы ведется по принципам лечения статуса любого другого происхождения [7].

В результате терапии около половины больных с ЧМТ и поздними судорогами достигают долгосрочной ремиссии. Необходимо отметить, что в общей популяции ремиссия достигается в 70 % случаев и выше. Интракраниальная гематома, фокальные судороги, высокая частота приступов на первом году болезни значительно снижают шансы на достижение ремиссии.

Таким образом:

- посттравматические судороги могут развиваться как при легкой, так и при тяжелой черепно-мозговой травме;
- электроэнцефалографическое исследование, проведенное в раннем периоде черепно-мозговой травмы, не дает достаточно информации о риске повторения припадков;
- ранние судороги, развившиеся в течение недели после травмы, не являются предиктором развития посттравматической эпилепсии в дальнейшем; противоэпилептическая терапия, проведенная для их купирования, не предотвращает развитие отдаленной эпилепсии;
- поздние судороги, развившиеся через неделю после травмы, имеют высокий риск в плане формирования эпилепсии и требуют назначения плановой и длительной антиконвульсантной терапии;
- исход посттравматической эпилепсии более тяжелый, и число больных, достигших полной ремиссии, меньше, чем в общепопуляционных данных по эпилепсии в целом.

Шалькевич Леонид Валентинович, заведующий кафедрой детской неврологии БМАПО, кандидат мед. наук, доцент

e-mail: leoshal@yahoo.com

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеенко Ю.В. Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики // Медицинские новости. — 2006. — № 11. — С. 25–28.
2. Берснев В.П. Травма нервной системы у детей // Материалы Первой Всероссийской конф. — СПб., 1999. — С. 196.
3. Гармашов Ю.А. Комментарий к статье «Посттравматическая эпилепсия у детей» А.В. Комфорта, Ж.Б. Семеновой, Н.Ю. Семеновой // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2013. — № 2. — С. 78–79.
4. Егунян М.А. Тяжелая черепно-мозговая травма у детей (клиника, диагностика, исходы) // Травма нервной системы у детей. — СПб.: Эскулап, 1999. — С. 18–26.
5. Егунян М.А. Клиника, диагностика, исход тяжелой черепно-мозговой травмы у детей различных возрастных групп // Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, Киев. — 1999. — Вып. 1 (8).
6. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Черепно-мозговая травма у детей // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: Антидор, 1998. — Т. 1. — С. 129, 550.
7. Кулагин А.Е., Шалькевич Л.В. Неотложная терапия эпилептического статуса у детей // Новости хирургии. — 2009. — № 2. — С. 136–144.
8. Нейротравматология: Справочник / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. Изд. 2-е. — Ростов н/Д.: Феникс, 1999.
9. Петрухин А. Неврология детского возраста. — М.: Медицина, 2004.
10. Annegers J.F., Grabow J.D., Groover R.V. et al. Seizures after head trauma: a population study // Neurology. — 1980. — Vol. 30. — P. 683–689.
11. Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P. et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 20–24.
12. Atkins C., Truettner J., Lotocki G., Sanchez-Molano J., Kang Y., Alonso O., Sick T., Dalton D.W., Bramlett H. Post-traumatic seizure susceptibility is attenuated by hypothermia therapy // Eur. J. Neurosci. — 2010. — Vol. 32 (11). — P. 1912–1920.
13. Barry E., Bergey G.K., Krumholz A. et al. Post-traumatic seizure types vary with the interval after head injury // Epilepsia. — 1997. — Vol. 38 (Suppl. 8). — P. 49–50.
14. Berg A.T., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review // Neurology. — 1991. — Vol. 41. — P. 965–972.
15. Black P., Shepard R.H., Walker A.E. Outcome of head trauma: Age and post-traumatic seizures // Ciba Found Symp. — 1975. — Vol. 34. — P. 215–226.
16. Boucher B.A., Kuhl D.A., Fabian T.C. et al. Pharmacokinetics and drug disposition: effect of neurotrauma on hepatic clearance // Clin. Pharmacol. Ther. — 1991. — Vol. 50. — P. 487–497.
17. Caveness W.F., Walker A.E., Ascroft P.B. Incidence of post-traumatic epilepsy in Korean veterans as compared with those from World War I and World War II // J. Neurosurg. — 1962. — Vol. 19. — P. 122–129.
18. Caveness W.F. Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma // J. Neurosurg. — 1963. — Vol. 10. — P. 570–582.
19. Chan Kin Hup, Tharakan J., Kanti H., Khan N. Risk Factors and Phenytoin Prophylaxis for Early Post-Traumatic Seizures among Patients with Traumatic Brain Injury // Malaysian J. Med. Sci. — 2010. — Vol. 17 (4); Oct.–Dec. — P. 36–43.
20. Cotton B.A., Kao L.S., Kozar R., Holcomb J.B. Cost-utility analysis of levetiracetam and phenytoin for posttraumatic seizure prophylaxis // J. Trauma. — 2011. — Vol. 71 (2). — P. 375–379.
21. De Santis A., Caprilli E., Granata G. Early posttraumatic seizures in adults. Study of 84 cases // J. Neurosurg. Sci. — 1979. — Vol. 23 (3). — P. 207–210.
22. De Santis A., Sganzerla E., Spagnoli D. et al. Risk factors for late post-traumatic epilepsy // Acta Neurochir. — 1992. — Vol. 55 (Suppl.). — P. 64–67.
23. Dikmen S.S., Temkin N.R., Miller B. et al. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of post-traumatic seizures // JAMA. — 1991. — Vol. 265. — P. 1271–1277.
24. Dunning J., Batchelor J., Stratford-Smith P. et al. A meta-analysis of variables that predict significant intracranial injury in minor head trauma // Arch. Dis. Child. — 2004. — Vol. 89. — P. 653–659.
25. Evans J.H. Post-traumatic epilepsy // Neurology. — 1962. — Vol. 12. — P. 665–674.
26. Fearnside M.R., Gurka J.A. The challenge of traumatic brain injury // Med. J. Aust. — 1997. — Sep. 15; Vol. 167 (6). — P. 293–294.
27. Fearnside M.R. Trauma Committee, Neurosurgical Society of Australasia. Management of moderate and severe head injury in neurosurgical units in Australasia // J. Clin. Neurosci. — 1997. — Jul; Vol. 4 (3). — P. 326–330.
28. Frey L.C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review // Epilepsia. — 2003. — Vol. 44 (Suppl. 10). — S11–S17.

29. Glötzner F.L., Haubitz I., Miltner F. et al. Epilepsy prophylaxis with carbamazepine in severe brain injuries // Neurochirurgia. — 1983. — Vol. 26. — P. 66–79.
30. Golarai G., Greenwood A.C., Feeney D.M. et al. Physiologic and structural evidence for hippocampal involvement in persistent seizure susceptibility after traumatic brain injury // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21. — P. 8523–8537.
31. Griebel M.L., Kearns G.L., Fiser D.H. et al. Phen妥in protein binding in pediatric patients with acute traumatic injury // Crit. Care Med. — 1990. — Vol. 18. — P. 385–391.
32. Guberman A., Bruni J. Essentials of clinical epilepsy. 2nd ed. — Butterworth-Heinemann, USA, 1999.
33. Gupta Y.K., Chaudhary G., Sinha K. et al. Protective effect of resveratrol against intracortical FeCl₃-induced model of posttraumatic seizures in rats // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 2001. — Vol. 23. — P. 241–244.
34. Hahn Y.S., Fuchs S., Flannery A.M. et al. Factors influencing post-traumatic seizures in children // Neurosurgery. — 1988. — Vol. 22. — P. 864–867.
35. Haltiner A.M., Newell D.W., Temkin N.R. et al. Side effects and mortality associated with use of phen妥in for early posttraumatic seizure prophylaxis // J. Neurosurg. — 1999. — Vol. 91. — P. 588–592.
36. Haltiner A.M., Temkin N.R., Dikmen S.S. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1997. — Vol. 78. — P. 835–840.
37. Harad F.T., Kerstein M.D. Inadequacy of bedside clinical indicators in identifying significant intracranial injury in trauma patients // J. Trauma. — 1992. — Vol. 32 (3). — P. 359–361.
38. Herman S.T. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis // Neurology. — 2002. — Vol. 59. — P. 21–26.
39. Jacobi G. Posttraumatische Epilepsien // Monatschr. Kinderh. — 1992. — Vol. 140 (9). — P. 619–623.
40. Jennett B., Teasdale G. Management of Head Injuries. — Philadelphia: FA Davis, 1981.
41. Jennett B., van de Sande J. EEG prediction of post-traumatic epilepsy // Epilepsia. — 1975. — Vol. 16. — P. 251–256.
42. Jennett B. Epilepsy after Non-Missile Head Injuries. 2nd ed. — Chicago: William Heinemann, 1975.
43. Jennett W.B., Lewin W. Traumatic epilepsy after closed head injuries // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1960. — Vol. 23. — P. 295–301.
44. Jones K.E., Puccio A.M., Harshman K.J., Falzone B., Benedict N., Jankowitz B.T., Stippler M., Fischer M., Sauber-Schatz E.K., Fabio A. et al. Levetiracetam versus phen妥in for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury // Neurosurg. Focus. — 2008. — Vol. 25 (4). — E3.
45. Langendorf F., Pedley T., Temkin R. Posttraumatic Seizures // Epilepsy: A Comprehensive Textbook. 2nd ed. — Lippincott: Williams & Wilkins, 2008.
46. Lee S.-T., Lui T.-N. Early seizures after mild closed head injury // J. Neurosurg. — 1992. — Vol. 76. — P. 435–439.
47. McCrory P.R., Bladin P.F., Berkovic S.F. Retrospective study of concussive convulsions in elite Australian rules and rugby league footballers: phenomenology, aetiology, and outcome // BMJ. — 1997. — Vol. 314 (7075). — P. 171.
48. McQueen J.K., Blackwood D.H.R., Harris P. et al. Low risk of late post-traumatic seizures following severe head injury: implications for clinical trials of prophylaxis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1983. — Vol. 46. — P. 899–904.
49. Murri L., Parenti G., Bonuccelli U., Lenzi B., Del Tacca M. Phenobarbital prophylaxis of post traumatic epilepsy // Ital. J. Neurol. Sci. — 1980. — Vol. 1 (4). — P. 225–230.
50. Ong L.C., Dhillon M.K., Selladurai B.M., Mai-munah A., Lye M.S. Early post-traumatic seizures in children: Clinical and radiological aspects of injury // J. Paediatr. Child Health. — 1996. — Vol. 32 (2). — P. 173–176.
51. Ottman R., Lee J.H., Risch N. et al. Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy // Epilepsia. — 1996. — Vol. 37. — P. 353–361.
52. Pakalnis A., Paolicchi J. Psychogenic seizures after head injury in children // J. Child Neurol. — 2000. — Vol. 15. — P. 78–80.
53. Pechadre J.C., Lauxerois M., Colnet G. et al. Prévention de l'épilepsie post-traumatique tardive par phénytoinedans les traumatismes craniens graves // Presse Med. — 1991. — Vol. 20. — P. 841–845.
54. Posner E., Lorenzo N. Posttraumatic Epilepsy // eMedicine / Neurology [Electronic resource] / Eds.: J. Hulihan, F. Talavera, J. Cavazos et al. — 2005. — April, 29. — Mode of access: www.emedicine.com.
55. Salazar A.M., Jabbari B., Vance S.C. et al. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study // Neurology. — 1985. — Vol. 35. — P. 1406–1414.
56. Schaumann B.A., Annegers J.F., Johnson S.B. et al. Family history of seizures in post-traumatic and alcohol-associated seizure disorders // Epilepsia. — 1994. — Vol. 35. — P. 48–52.
57. Schuster R., Waxman K. Is Repeated Head Computed Tomography Necessary for Traumatic Intracranial Hemorrhage? // Am. Surgeon. — 2005. — Vol. 71 (9). — P. 701–704.

58. Shah D., Husain A.M. Utility of levetiracetam in patients with subarachnoid hemorrhage // *Seizure*. — 2009. — Vol. 18 (10). — P. 676–679.
59. Steudel W.I., Cortbus F., Schwerdtfeger K. Epidemiology and prevention of fatal head injuries in Germany — trends and the impact of the reunification // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2005. — Mar; Vol. 147 (3). — P. 231–242.
60. Szaflarski J., Meckler J., Szaflarski M., Shutter L., Privitera M., Yates S. Levetiracetam use in critically ill patients // *Neurocritical Care*. — 2007. — Vol. 7 (2). — P. 140–147.
61. Szaflarski J., Sangha K., Lindsell C., Shutter L. Prospective, randomized, singleblinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis // *Neurocritical Care*. — 2010. — Vol. 12 (2). — P. 165–172.
62. Temkin N.R., Anderson G.D., Winn H.R. et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomized trial // *Lancet Neurol*. — 2007. — Vol. 6. — P. 29–38.
63. Temkin N.R., Dikmen S.S., Anderson G.D. et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial // *J. Neurosurg*. — 1999. — Vol. 91. — P. 593–600.
64. Temkin N.R., Dikmen S.S., Wilensky A.J. et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 497–502.
65. Temkin N.R., Haglund M.M., Winn H.R. Causes, prevention, and treatment of post-traumatic epilepsy // *New Horiz*. — 1995. — Vol. 3 (3). — P. 518–522.
66. Vespa P., McArthur D., Xu Y., Eliseo M., Etchepare M., Dinov I., Alger J., Glenn T., Hovda D. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy // *Neurology*. — 2010. — Vol. 75. — P. 792–798.
67. Vespa P.M., Nuwer M.R., Nenov V. et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring // *J. Neurosurg*. — 1999. — Vol. 91. — P. 750–760.
68. Willmore L.J. Post-traumatic epilepsy: cellular mechanisms and implications for treatment // *Epilepsia*. — 1990. — Vol. 31 (Suppl. 3). — S67–73.
69. Young B., Rapp R.P., Norton J.A. et al. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early post-traumatic seizures // *J. Neurosurg*. — 1983. — Vol. 58. — P. 231–235.
70. Zielmann S., Mielck F., Kahl R. et al. A rational basis for the measurement of free phenytoin concentration in critically ill trauma patients // *Ther. Drug. Monit.* — 1994. — Vol. 16. — P. 139–144.



© О.В. Гузева, В.И. Гузева, В.В. Гузева, 2014

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЬКАРА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

О.В. Гузева, В.И. Гузева, В.В. Гузева

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

L-карнитин содержится в больших количествах в тканях, требующих высокого энергетического обеспечения. Препараты L-карнитина «Элькар» применяются для лечения больных органическими ацидемиями. Доказано изменение содержания карнитина в плазме у больных эпилепсией, принимающих валпроаты. Цель исследования заключалась в выявлении нарушений обмена аминокислот и карнитинов и обосновании их коррекции включением элькара в комплексную терапию эпилепсии у детей. Обследовано 32 ребенка с эпилепсией (12 мальчиков и 20 девочек), у которых определялось содержание в крови 30 карнитинов и 12 аминокислот. 14 детям с эпилепсией назначался препарат элькар, через месяц приема которого у них повторно определялось содержание в крови аминокислот и карнитинов. Оценка данных содержания карнитинов в крови детей с эпилепсией проводилась сопоставлением их с соответствующими данными 19 детей группы сравнения. После приема элькара в 46,43% случаев отмечены достоверная тенденция к нормализации содержания аминокислот и карнитинов в крови у детей с эпилепсией и достоверное изменение ширины распределений всех значений содержания аминокислот и карнитинов с тенденцией к нормализации средних значений. В 8 случаях содержание аминокислот и карнитинов у детей, принимавших элькар, значимо отличалось от их содержания у детей группы сравнения. Достоверные отличия в содержании аминокислот и карнитинов с тенденцией к нормализации у детей, принимавших элькар, и у детей группы сравнения установлены в 8 случаях, а в ширине распределений – в 25 случаях. В результате приема элькара побочных нежелательных эффектов у детей с эпилепсией не зарегистрировано, в 28 случаях наблюдалась тенденция к нормализации содержания аминокислот и карнитинов в крови детей с эпилепсией. Применение элькара является безопасным и достаточно эффективным методом коррекции обмена аминокислот и карнитинов в комплексной терапии эпилепсии у детей.

Ключевые слова: дети с эпилепсией, аминокислоты, карнитины, элькар, содержание в крови, достоверность отличия.

RATIONALE FOR THE USE OF ELKAR FOR EPILEPSY IN CHILDREN

O.V. Guzeva, V.I. Guzeva, V.V. Guzeva

St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

L-carnitine is found in large amounts in tissues that require high energy supplies. L-carnitine preparations "Elkar" are used for the treatment of patients with organic acidemia. Proved by changing the content of carnitine in plasma of patients with epilepsy taking valproate. The purpose of the study was to identify amino acid metabolism disorders and carnitine and justifying their inclusion Elkar correction in the complex therapy of epilepsy in children. Examined 32 children with epilepsy (12 boys and 20 girls), who determined the blood levels of 30 carnitines and 12 amino acids. 14 children with epilepsy was prescribed Elkar month after the reception of which they have re-defined blood levels of amino acid and carnitine. Evaluation of the data content of carnitine in the blood of children with epilepsy are compared to the corresponding data of 19 children a comparison group. After receiving Elkar in 46.43% of cases there was a significant trend toward normalization of the amino acid and carnitine levels in children with epilepsy, and a significant change in the width of the distribution of all the values of the amino acid and carnitine with a tendency to normalize the average. In 8 cases, the content of amino acids and carnitine in children taking Elkar, significantly different from the content of their children comparison group. Significant differences in the content of amino acids and carnitine with a tendency to normalization in children taking Elkar, and a comparison group of children, set in 8 cases, and in the width of the distribution – in 25 cases. As a result of taking Elkar adverse effects in children with epilepsy is not registered in 28 of cases there was a tendency to normalization of the amino acid and carnitine in the blood of children with epilepsy. Elkar application is safe and quite effective method for correcting metabolism of amino acids and carnitine in the treatment of epilepsy in children.

Key words: children with epilepsy, amino acids, carnitine, Elkar, blood levels, significant differences.

Введение

Карнитин (L-карнитин) содержится во всех органах, особенно в больших количествах в тканях, требующих высокого энергетического обеспечения, — мышцах, миокарде, мозге, печени, почках. Результаты изучения метаболизма L-карнитина позволили обосновать использование препарата «Элькар» для лечения больных, страдающих органическими ацидемиями, при которых нередко наблюдаются эпилептические приступы [2, 5, 6].

Клинико-лабораторные исследования при эпилепсии показали также изменение содержания свободного и общего карнитина в плазме у больных, принимающих вальпроаты [4, 8].

Цель исследования заключалась в выявлении нарушений обмена аминокислот и карнитинов и обосновании их коррекции включением элькара в комплексную терапию эпилепсии у детей.

Материал и методы исследования. На кафедре нервных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета обследовано 32 ребенка с эпилепсией (12 мальчиков и 20 девочек), у которых проводилось определение содержания в крови 42 карнитинов и аминокислот (табл. 1) методом tandemной масс-спектрометрии [3] в научно-исследовательской лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии. Содержание в крови всех веществ определялось в мкмоль/л.

Возраст детей составлял от 3 месяцев до 14 лет. Лечение детей с эпилепсией осуществлялось вальпроатами.

Препарат элькар назначался 14 детям с эпилепсией, и через месяц после его приема проводилось их повторное обследование с определением содержания аминокислот и карнитинов.

Оценка данных содержания аминокислот и карнитинов в крови детей с эпилепсией проводилась путем их сопоставления с содержанием аминокислот и карнитинов у 19 детей группы сравнения. В эту группу отбирались дети, у которых отсутствовали неврологические и клинически значимые соматические заболевания.

При статистической обработке показателей аминокислот и карнитинов у детей использовались относительные безразмерные значения, определяемые как отношение содержания в крови ребенка аминокислоты или карнитина к соответствующему среднему значению содержания аминокислоты или карнитина у детей группы сравнения. Таким образом, относительные средние значения содержания аминокислот и карнитинов у детей группы сравнения принимались за 1.

Результаты и их обсуждение

Доверительные интервалы [7] для содержания аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией до и после приема элькара и детей группы сравнения приведены в табл. 2.

Более наглядно доверительные интервалы для аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией, принимавших элькар, приведены на рис. 1 и 2.

Согласно данным табл. 2 и 3, в 18 (42,86%) случаях в результате приема элькара содержание аминокислот и карнитинов в крови у детей с эпилепсией увеличивается, а в 24 (57,14%) — снижается. Повышение содержания уровня аминокислот и карнитинов отмечается у 6 (50%) аминокислот и 12 (40%) карнитинов, а снижение — у 6 (50%) аминокислот и 18 (60%) карнитинов.

В 28 (66,67%) случаях смещение уровня аминокислот и карнитинов происходит в направлении к уровню соответствующих аминокислот и карнитинов в крови у детей группы сравнения, а в 14 (33,33%) — в противоположном направлении. Следовательно, тенденция к нормализации содержания аминокислот и карнитинов в крови у детей с эпилепсией в результате приема элькара отмечается в большинстве случаев (66,67%). Эта тенденция проявляется у 8 (66,67%) аминокислот и 20 (66,67%) карнитинов.

Значения аминокислот и карнитинов, у которых проявилась тенденция к нормализации, приведены в табл. 3.

Результаты исследования достоверности различия относительных средних значений аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией,

Таблица 1

Перечень аминокислот и карнитинов, содержание которых определялось у детей с эпилепсией и группы сравнения List of amino acids and carnitines, which level was determined in children with epilepsy and comparison group			
Условные номера	Название	Условные номера	Название
1	Аланин	22	Лейцин / изолейцин
2	Аргинин	23	Гексаноилкарнитин
3	Аспарагиновая кислота	24	Деканоилкарнитин
4	Свободный карнитин	25	Додецианоилкарнитин
5	Тетрадеканоилкарнитин	26	Стеароилкарнитин
6	Гексадеканоилкарнитин	27	3-гидроксизовалериилкарнитин
7	3-ОН-гексадеканоилкарнитин	28	Тиглил/3-метилкрутонилкарнитин
8	Ацетилкарнитин	29	Метилмалонилкарнитин
9	Пропионилкарнитин	30	Олеилкарнитин
10	Бутирилкарнитин	31	Тетрадециеноилкарнитин
11	Изовалериилкарнитин	32	Малонилкарнитин
12	Глутарилкарнитин	33	Гидроксибутирилкарнитин
13	Октаноилкарнитин	34	Октиеноилкарнитин
14	Цитруллин	35	Дециноилкарнитин
15	Глутаминовая кислота	36	Тетрадекадиеноилкарнитин
16	Глицин	37	3-ОН-тетрадеканоилкарнитин
17	Метионин	38	Гексадециеноилкарнитин
18	Орнитин	39	3-ОН-гексадециеноилкарнитин
19	Фенилаланин	40	3-ОН-олеилкарнитин
20	Тирозин	41	3-ОН-линолеилкарнитин
21	Валин	42	C ₁₈ OH

указанных в табл. 3, до и после приема элькара, полученные с помощью критерия Стьюдента, приведены в табл. 4 [7].

Согласно данным табл. 4, достоверные различия выявлены в 6 (21,43%) случаях: в результате приема элькара у детей с эпилепсией

в 1 (16,67%) случае достоверно ($p = 0,9999$) увеличилось содержание глицина, в 1 (16,67%) — достоверно (0,968) увеличилось содержание гексадеканоилкарнитина и в 4 (66,67%) случаях достоверно ($0,900 \leq p \leq 0,993$) снизилось содержание малонилкарнитина, дециноилкарнитина,

Таблица 2

Относительное содержание аминокислот и карнитинов в крови у детей с эпилепсией и группы сравнения Relative content of amino acids and carnitines in blood of children with epilepsy and comparison group									
Условные номера	Дети с эпилепсией						Дети группы сравнения		
	До приема элькара			После приема элькара					
	Число детей	Коэффициент Стьюдента	Доверительный интервал ($p = 0,90$)	Число детей	Коэффициент Стьюдента	Доверительный интервал ($p = 0,90$)	Число детей	Коэффициент Стьюдента	Доверительный интервал ($p = 0,90$)
1	28	1,703	0,615±0,064	14	1,771	0,582±0,158	19	1,734	1±0,140
2	32	1,696	1,969±0,314	14	1,771	1,705±0,648	19	1,734	1±0,348
3	31	1,697	0,870±0,081	14	1,771	0,999±0,155	19	1,734	1±0,141
4	32	1,696	1,081±0,074	14	1,771	1,150±0,108	19	1,734	1±0,133
5	31	1,697	1,036±0,100	14	1,771	1,160±0,274	19	1,734	1±0,149
6	32	1,696	0,772±0,076	14	1,771	1,021±0,241	19	1,734	1±0,129
7	32	1,696	1,854±0,830	13	1,782	1,189±0,226	19	1,734	1±0,110
8	32	1,696	0,865±0,124	14	1,771	0,805±0,193	19	1,734	1±0,130
9	31	1,697	1,291±0,200	14	1,771	1,257±0,314	19	1,734	1±0,172
10	31	1,697	1,534±0,172	14	1,771	1,521±0,350	18	1,740	1±0,134
11	31	1,697	1,330±0,099	14	1,771	1,347±0,244	19	1,734	1±0,174
12	31	1,697	1,166±0,154	14	1,771	0,918±0,353	18	1,740	1±0,159
13	31	1,697	1,469±0,180	14	1,771	1,221±0,386	19	1,734	1±0,228
14	31	1,697	1,166±0,097	14	1,771	1,029±0,161	18	1,740	1±0,114
15	32	1,696	0,691±0,084	14	1,771	0,754±0,088	19	1,734	1±0,142
16	31	1,697	1,310±0,093	14	1,771	1,255±0,156	19	1,734	1±0,213
17	32	1,696	1,159±0,125	14	1,771	1,727±0,242	19	1,734	1±0,128
18	30	1,699	0,471±0,037	14	1,771	0,681±0,096	19	1,734	1±0,146
19	32	1,696	0,780±0,084	14	1,771	0,824±0,134	19	1,734	1±0,138
20	32	1,696	0,985±0,077	13	1,782	0,995±0,167	19	1,734	1±0,141
21	32	1,696	0,832±0,065	14	1,771	0,756±0,122	19	1,734	1±0,140
22	32	1,696	0,699±0,134	13	1,782	0,417±0,052	18	1,740	1±0,150
23	31	1,697	1,746±0,158	13	1,782	1,940±0,214	19	1,734	1±0,171

Окончание таблицы 2

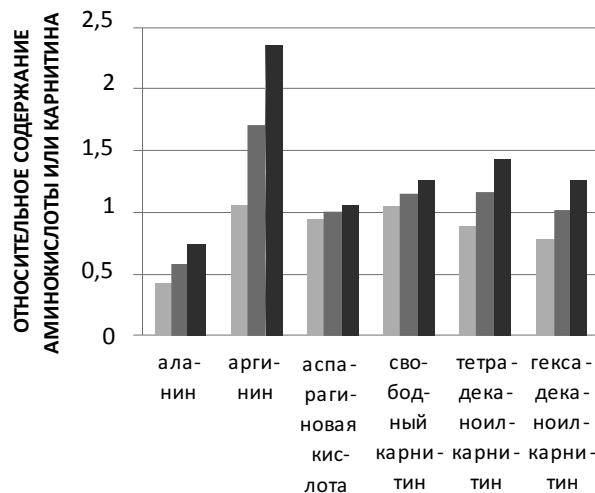
Условные номера	Дети с эпилепсией						Дети группы сравнения		
	До приема элькара			После приема элькара					
	Число детей	Коэффициент Стьюдента	Доверительный интервал ($p = 0,90$)	Число детей	Коэффициент Стьюдента	Доверительный интервал ($p = 0,90$)	Число детей	Коэффициент Стьюдента	Доверительный интервал ($p = 0,90$)
24	30	1,699	1,355±0,180	14	1,771	1,305±0,359	19	1,734	1±0,252
25	30	1,699	1,370±0,144	13	1,782	1,440±0,237	19	1,734	1±0,166
26	32	1,696	0,870±0,122	14	1,771	0,941±0,196	19	1,734	1±0,100
27	29	1,701	1,264±0,165	14	1,771	1,262±0,314	19	1,734	1±0,149
28	31	1,697	1,098±0,106	14	1,771	1,185±0,283	19	1,734	1±0,214
29	32	1,696	1,037±0,105	14	1,771	0,898±0,226	18	1,740	1±0,087
30	32	1,696	0,875±0,089	14	1,771	0,896±0,145	19	1,734	1±0,098
31	32	1,696	1,578±0,201	14	1,771	1,254±0,182	19	1,734	1±0,236
32	32	1,696	1,080±0,104	14	1,771	0,773±0,155	19	1,734	1±0,142
33	32	1,696	0,920±0,134	13	1,782	0,812±0,203	18	1,740	1±0,188
34	31	1,697	1,453±0,393	14	1,771	1,126±0,384	18	1,740	1±0,282
35	31	1,697	1,349±0,210	14	1,771	0,834±0,238	19	1,734	1±0,231
36	30	1,699	1,676±0,218	14	1,771	1,170±0,226	19	1,734	1±0,260
37	31	1,697	1,343±0,255	14	1,771	1,073±0,251	19	1,734	1±0,124
38	30	1,699	1,043±0,101	13	1,782	0,855±0,179	19	1,734	1±0,123
39	31	1,697	0,893±0,118	14	1,771	0,979±0,220	19	1,734	1±0,149
40	31	1,697	1,162±0,097	13	1,782	1,083±0,126	19	1,734	1±0,117
41	30	1,699	1,083±0,047	14	1,771	1,442±0,162	19	1,734	1±0,083
42	30	1,699	1,300±0,112	14	1,771	1,448±0,173	19	1,734	1±0,102

тетрадекадиеноилкарнитина и гексадециеноилкарнитина.

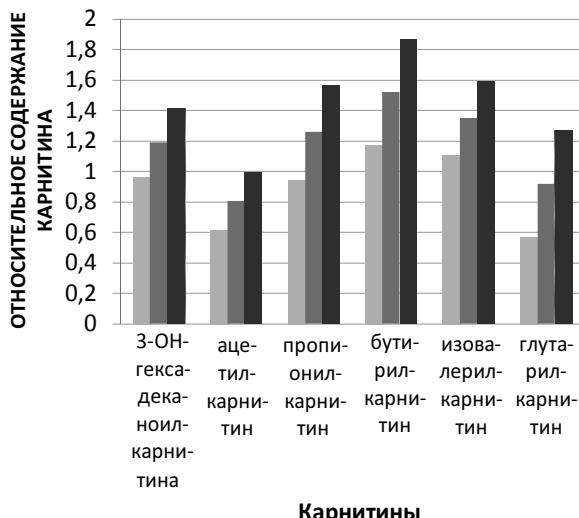
Исследование достоверности различия средних значений содержания аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией до и после приема элькара с тенденцией к нормализации средних значений с помощью точного метода Фишера [1] выявило значимые различия ($p > 0,90$)

в 11 (39,29 %) случаях: в 5 случаях достоверными являются различия в содержании аминокислот и в 6 случаях — в содержании карнитинов.

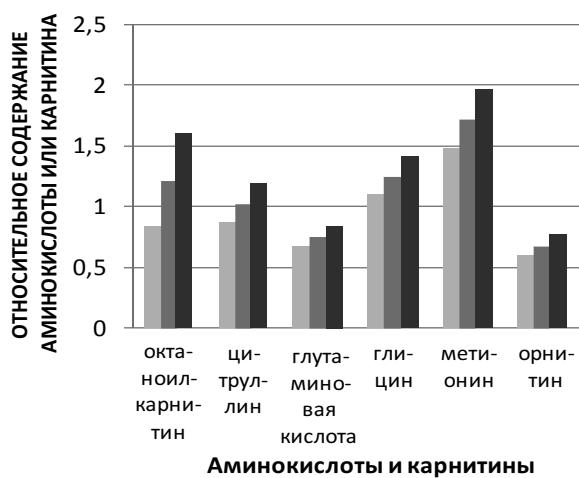
Таким образом, достоверное различие в уровне аминокислот и карнитинов установлено в 13 (46,43 %) случаях (табл. 5): в 5 (62,5 %) случаях оно выявлено для показателей аминокислот и в 8 (40 %) случаях — для содержания



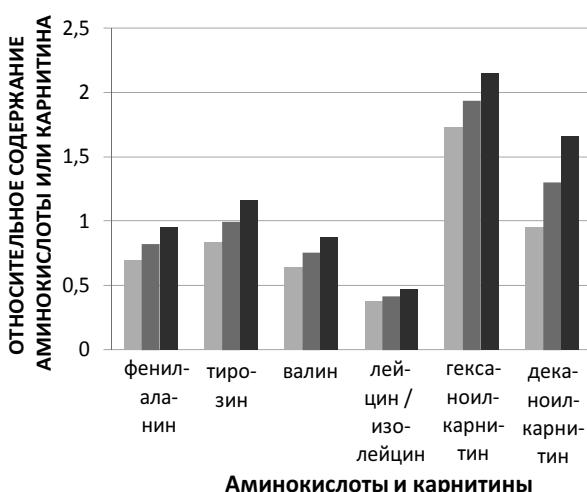
а



б



в



г

Рис. 1. Доверительные интервалы для содержания в крови у детей с эпилепсией, принимавших элькар: а — аланина, аргинина, аспарагиновой кислоты, свободного карнитина, тетрадеканоилкарнитина, гексадеканоилкарнитина; б — 3-ОН-гексадеканоилкарнитина, ацетилкарнитина, пропионилкарнитина, бутирилкарнитина, изовалерилкарнитина, глутарилкарнитина; в — октеноилкарнитина, цитруллина, глутаминовой кислоты, глицина, метионина, орнитина; г — фенилаланина, тирозина, валина, лейцина/изолейцина, гексаноилкарнитина, деканоилкарнитина

Fig. 1. Reliable intervals of the level in blood of children with epilepsy receiving L-carnitine: а — alanine, arginine, aspartic acid, free carnitine, tetradecanoilcarnitine, hexadecanoilcarnitine; б — 3-OH hexadecanoilcarnitine, acetyl carnitine, propionylcarnitine, butyrylcarnitine, izovalerilcarnitine, glutarilcarnitine; в — oktanoilcarnitine, citrulline, glutamic acid, glycine, methionine, ornithine; г — phenylalanine, tyrosine, valine, leucine/isoleucine, hexanoilcarnitine, decanoilcarnitine

■ — нижняя граница доверительного интервала ($p = 90$), отвечающего содержанию аминокислоты или карнитина в крови у детей с эпилепсией, принимавших элькар; ■ — среднее содержание аминокислоты или карнитина; ■ — верхняя граница доверительного интервала ($p = 90$), отвечающего содержанию аминокислоты или карнитина

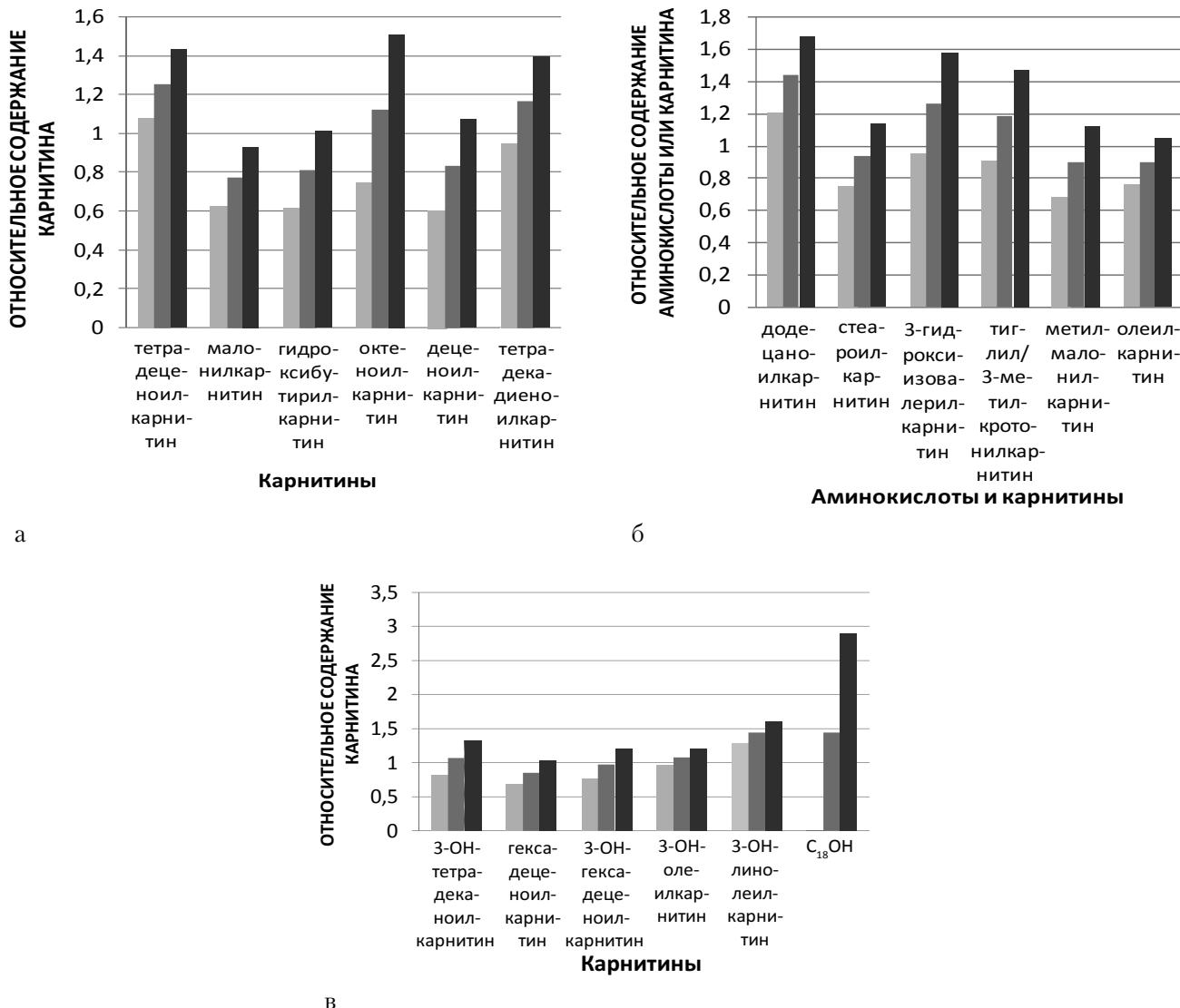


Рис. 2. Доверительные интервалы для содержания в крови у детей с эпилепсией, принимавших элькар: а — тетрадеценоилкарнитина, малонилкарнитина, гидроксибутирилкарнитина, октеноилкарнитина, десеноилкарнитина, тетрадекадиеноилкарнитина; б — додецианоилкарнитина, стеароилкарнитина, 3-гидроксизовалерилкарнитина, тиглил/3-метилкортонилкарнитина, метилмалонилкарнитина, олеилкарнитина; в — 3-OH-тетрадеканоилкарнитина, гексадеценоилкарнитина, 3-OH-гексадеценоилкарнитина, 3-OH-олеилкарнитина, 3-OH-линоолеилкарнитина, C₁₈OH

Fig. 2. Confidence intervals of the content in blood of children with epilepsy receiving L-carnitine: a — tetradecenoilcarnitine, malonilcarnitine, hydroxibutirilcarnitine, oktenoilcarnitine, detsenoilcarnitine, tetradekadienoilcarnitine; б — dodetsanoilcarnitine, stearoilkarnitine, 3-hydroxiizovalerilcarnitine, tiglil/3-metilcarnitine, metilmalonilcarnitine, oleilkarnitine; в — 3-OH tetradekanoilcarnitine, geksadetsenoilcarnitine, 3-OH geksadetsenoilcarnitine, 3-OH oleilkarnitine, 3-OH linoleilkarnitine, C₁₈OH

■ — нижняя граница доверительного интервала ($p=90$), отвечающего содержанию аминокислоты или карнитина в крови у детей с эпилепсией, принимавших элькар; ■ — среднее содержание аминокислоты или карнитина; ■ — верхняя граница доверительного интервала ($p=90$), отвечающего содержанию аминокислоты или карнитина

Таблица 3

Аминокислоты и карнитины с тенденцией к нормализации уровня в крови в результате приема элькара Amino acids and carnitines with tendency toward normalization in blood as result of taking L-carnitine			
Услов- ные номера	Название	Услов- ные номера	Название
2	Аргинин (Arg)	24	C_{10} (деканоилкарнитин)
3	Аспарагиновая кислота (Asp)	26	C_{18} (стеароилкарнитин)
6	C_{16} (гексадеканоилкарнитин)	27	C_5OH (3-гидроксизовалериликкарнитин)
7	$C_{16}-OH$ (3-OH- гексадеканоилкарнитин)	29	C_4DC (метилмалонилкарнитин)
9	C_3 (пропионилкарнитин)	30	$C_{18:1}$ (олеилкарнитин)
10	C_4 (бутирилкарнитин)	31	$C_{14:1}$ (тетрадециеноилкарнитин)
12	C_5DC (глутарилкарнитин)	32	C_3DC (малонилкарнитин)
13	C_8 (октаноилкарнитин)	34	$C_{8:1}$ (октеноилкарнитин)
14	Цитруллин (Cit)	35	$C_{10:1}$ (дециеноилкарнитин)
15	Глутаминовая кислота (Glu)	36	$C_{14:2}$ (тетрадекадиеноилкарнитин)
16	Глицин (Gly)	37	$C_{14}OH$ (3-OH-тетрадеканоилкарнитин)
18	Орнитин (Orn)	38	$C_{16:1}$ (гексадециеноилкарнитин)
19	Фенилаланин (Phe)	39	$C_{16:1}OH$ (3-OH-гексадециеноилкарнитин)
20	Тирозин (Tyr)	40	$C_{18:1}OH$ (3-OH-олеилкарнитин)

карнитинов. Следовательно, тенденция к нормализации содержания аминокислот и карнитинов в крови у детей с эпилепсией в результате приема элькара является достоверной в 46,43 % случаев.

Относительные доверительные интервалы для стандартных отклонений, характеризующих ширину распределений значений показателей в крови у детей с эпилепсией после приема элькара перечисленных в табл. 3 аминокислот и карнитинов, вычислялись с помощью χ^2 -распределения [7] для вероятности $p = 0,9$.

При этом для нижней границы доверительного интервала $\chi = 5,373$, а для верхней границы $\chi = 3,064$.

В 19 (67,86 %) случаях стандартное отклонение распределений значений аминокислот и карнитинов в крови у детей с эпилепсией до приема элькара оказалось меньше и в 9 (32,14 %) случаях — больше соответствующего стандартного отклонения, полученного для детей с эпилепсией после приема элькара. Таким образом, для 7 (87,5 %) аминокислот и 12 (60 %) карнитинов более широким

Таблица 4

Достоверность различия ($p = 0,90$) средних значений содержания аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией до и после приема элькара с тенденцией к нормализации
Significant difference ($p = 0.90$) of average values of amino acids and carnitines in children with epilepsy before and after taking L-carnitine with tendency towards normalization

Условные номера	Число степеней свободы		Коэффициент Стьюдента		Доверительный интервал или разность средних значений	Вероятность различия средних, отвечающая расчетному коэффициенту Стьюдента
	для детей до приема элькара	для детей после приема элькара	табличный ($p = 0,90$)	расчетный		
2	31	13	1,680	0,715	0,264	0,522
3	30	13	1,681	1,399	-0,128	0,831
6	31	13	1,680	2,218	-0,249±0,188	0,968
7	31	12	1,681	0,856	0,666	0,603
9	30	13	1,681	0,158	0,034	0,125
10	30	13	1,681	0,062	0,012	0,049
12	30	12	1,681	1,309	0,248	0,802
13	30	13	1,681	1,154	0,248	0,745
14	30	13	1,681	1,310	0,137	0,803
15	31	13	1,680	0,759	-0,062	0,548
16	30	13	1,681	0,548	0,055	0,413
18	29	13	1,682	4,316	-0,210±0,082	0,9999
19	31	13	1,680	0,483	-0,043	0,368
20	31	12	1,681	0,109	-0,010	0,086
24	29	13	1,682	0,242	0,050	0,190
26	31	13	1,680	0,547	-0,071	0,413
27	28	13	1,683	0,009	0,002	0,007
29	31	13	1,680	1,108	0,139	0,726
30	31	13	1,680	0,225	-0,022	0,177
31	31	13	1,680	1,679	0,323	0,8998
32	31	13	1,680	2,810	0,307±0,183	0,993
34	30	13	1,681	0,870	0,326	0,611
35	30	13	1,681	2,508	0,515±0,345	0,984
36	29	13	1,682	2,438	0,506±0,349	0,981
37	30	13	1,681	1,108	0,270	0,726
38	29	12	1,683	1,683	0,188±0,188	0,900
39	30	13	1,681	0,649	-0,086	0,480
40	30	12	1,682	0,795	0,079	0,569

Таблица 5

Аминокислоты и карнитины, содержание которых в крови детей с эпилепсией до и после приема элькара достоверно различается Amino acids and carnitines, which level in blood in children with epilepsy significantly different before and after taking L-carnitine			
Услов- ные номера	Название	Вероятность различия средних значений соглас- но критерию Стьюдента	Вероятность различия сред- них значений согласно точно- му методу Фишера ($p_{\text{тмф}}$)
2	Аланин	—	0,042
3	Аргинин	—	0,100
6	Гексадеканоилкарнитин	0,968	—
12	Глутарилкарнитин	—	0,100
15	Глутаминовая кислота	—	0,042
16	Глицин	—	0,100
18	Орнитин	0,9999	0,009
29	Метилмалонилкарнитин	—	0,042
31	Тетрадециеноилкарнитин	—	0,042
32	Малонилкарнитин	0,993	0,010
35	Дециеноилкарнитин	0,984	0,034
36	Тетрадекадиеноилкарнитин	0,981	0,041
38	Гексадециеноилкарнитин	0,900	—

являлось распределение значений у детей с эпилепсией после приема элькара и для 1 (12,5%) аминокислот и 8 (40%) карнитинов — в крови у детей с эпилепсией до приема элькара.

Согласно полученным данным, из 28 аминокислот и карнитинов с тенденцией к нормализации значений содержания их в крови у детей с эпилепсией после приема элькара 5 (62,5%) аминокислот и 9 (45%) карнитинов имеют тенденцию к нормализации ширины распределения. Иными словами, ширина распределений этих аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией в результате приема элькара изменяется в направлении соответствующих значений ширины распределений в крови у детей группы сравнения.

Достоверное различие ($p > 0,90$) в ширине распределений значений содержания аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией

до и после приема элькара, определяемое для аминокислот и карнитинов с тенденцией к нормализации средних значений и ширины распределений на основе F-распределения, выявлено в 6 случаях. Достоверно более широким ($p > 0,90$) является распределение значений после приема элькара, чем до его приема, орнитина и гексадеканоилкарнитина, а достоверно более узким ($p > 0,90$) — 3-ОН-гексадеканоилкарнитина, тетрадециеноилкарнитина, октеноилкарнитина и 3-ОН-тетрадеканоилкарнитина. Таким образом, в результате приема элькара достоверно нормализуются средние значения или ширина распределений 1 (8,33%) аминокислот и 9 (30%) карнитинов, причем у орнитина и гексадеканоилкарнитина достоверно нормализуются и среднее значение, и ширина распределений.

Таблица 6

Достоверные различия данных аминокислот и карнитинов с тенденцией к нормализации их уровня после приема элькара у детей с эпилепсией и из группы сравнения
Significant differences in values of amino acids and carnitines with trend towards normalization after taking L-carnitine in children with epilepsy and comparison group

Условные номера	Число детей с элькаром	Число детей группы сравнения	Коэффициент Стьюдента		Доверительный интервал или разность средних значений
			табличный ($p = 0,90$)	расчетный	
2	14	19	1,696	1,806	$0,705 \pm 0,662$
10	14	18	1,697	2,686	$0,521 \pm 0,329$
15	14	19	1,697	2,353	$-0,246 \pm 0,177$
18	14	19	1,696	2,924	$-0,319 \pm 0,185$
32	14	19	1,696	1,868	$-0,227 \pm 0,206$

Точный метод Фишера, в отличие от критерия F, позволил выявить достоверные различия ($p \leq 0,1$) в ширине распределений значений содержания всех аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией до и после приема элькара. Можно полагать, что в результате приема элькара ширина распределений всех показателей аминокислот и карнитинов, у которых установлена тенденция к нормализации средних значений, изменилась достоверно.

Достоверные различия средних значений относительного содержания аминокислот и карнитинов с тенденцией к их нормализации после приема элькара у детей с эпилепсией и из группы сравнения, полученные при использовании критерия Стьюдента, приведены в табл. 6.

Согласно данным табл. 6, достоверные различия средних выявлены в 5 (17,86%) случаях: в 3 случаях у детей с эпилепсией после приема элькара и детей группы сравнения достоверно различаются показатели аминокислот и в 2 (7,14%) случаях – карнитинов.

Точный метод Фишера позволил выявить достоверные различия ($p \geq 0,90$) в средних тенденциях в 7 (25%) случаях: в 4 (50%) случаях достоверно различалось содержание аминокислот и в 3 (15%) случаях содержание карнитинов. Таким образом, достоверное различие средних выявлено в 8 (28,57%) случаях, при-

чем содержание аминокислот достоверно различается в 4 (50%) случаях, содержание карнитинов – тоже в 4 (20%) случаях.

В 7 (25%) случаях достоверно различались данные аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией после приема элькара как с их показателями до приема элькара, так и у детей группы сравнения. Это связано со значительным различием показателей уровня соответствующих аминокислот (аргинина, глутаминовой кислоты, глицина, орнитина) и карнитинов (тетрадеценоилкарнитина, малонилкарнитина, тетрадекадиеноилкарнитина) у детей сравниваемых групп.

Достоверное ($p \geq 0,90$) различие в ширине распределений содержания аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией после принятия элькара и группы сравнения с помощью F-распределения выявлено в 13 (46,43%) случаях: в 4 (30,77%) случаях – для распределения содержания аминокислот и в 9 (45%) случаях – для распределения содержания карнитинов. Достоверно более широкое распределение у детей с эпилепсией после принятия элькара по сравнению с группой сравнения установлено для аргинина и для всех карнитинов: гексадеканоилкарнитина, 3-ОН-гексадеканоилкарнитина, пропионилкарнитина, бутирилкарнитина, глутарилкарнитина, стеароилкарнитина,

3-гидроксизовалерилкарнитина, метилмалонилкарнитина и 3-ОН-тетрадеканоилкарнитина. Достоверно более широкое распределение у детей группы сравнения по сравнению с распределением у детей с эпилепсией после принятия элькара установлено для трех аминокислот: глутаминовой кислоты, глицина и орнитина.

Точный метод Фишера позволил выявить достоверные различия ($p_{\text{тмф}} \leq 0,1$) в ширине распределений значений содержания аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией после приема элькара и детей группы сравнения в 23 (82,14%) случаев, в то время как с помощью F-распределения достоверные различия установлены только в 13 (46,43%) случаях. Достоверные различия в ширине распределений согласно точному методу Фишера не обнаружены для 1 аминокислоты (тирофина) и 4 карнитинов: пропионилкарнитина, деканоилкарнитина, 3-гидроксизовалерилкарнитина и деценоилкарнитина. Однако для пропионилкарнитина и 3-гидроксизовалерилкарнитина достоверные различия выявлены при рассмотрении F-распределения, и таким образом достоверные различия в ширине распределений значений аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией после принятия элькара и группы сравнения установлены в 25 (89,29%) случаях.

Из 28 аминокислот и карнитинов с тенденцией к нормализации средних значений, у 14 (50%) проявилась тенденция к нормализации ширины распределений. Результатирующие данные статистического анализа свидетельствуют, что ширина распределений значений 5 аминокислот и 9 карнитинов у детей с эпилепсией до приема элькара достоверно различается с их шириной распределения у детей с эпилепсией после приема элькара и у детей группы сравнения. Ширина распределений значений 4 аминокислот и 7 карнитинов у детей с эпилепсией после приема элькара достоверно отличается от их ширины распределения у детей группы сравнения, а для тиофина, деканоилкарнитина и деценоилкарнитина различие в ширине распределений значений у этих групп детей не является статистически значимым.

Выводы

В результате приема элькара побочных нежелательных эффектов у детей с эпилепсией не зарегистрировано.

У детей с эпилепсией после приема элькара в 28 (66,66%) случаях наблюдалась тенденция к нормализации содержания 8 (66,67%) аминокислот и 20 (66,67%) карнитинов, причем в 13 (46,43%) случаях эта тенденция оказалась достоверной.

Применение элькара является безопасным и достаточно эффективным методом коррекции обмена аминокислот и карнитинов в комплексной терапии эпилепсии у детей.

Гузева Оксана Валентиновна,
к.м.н., доцент кафедры нервных болезней
e-mail: viktoryka@mail.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. — М.: Медицина, 1990. — 176 с.
2. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 568 с.
3. Инструкция по использованию наборов для tandemной масс-спектрометрии № 3040-0010 «NeoBasenon-derivatized MSMSkit». — PerkinElmer. — Finland, Turku. — 2008. — Р. 48.
4. Камчатнов П.Р. Применение карнитина (Элькар) и его производного ацетилкарнитина (Карницептин) в клинической практике. — М.: «ПИК-ФАРМА», 2010. — 21 с.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. — М.: Медицина, 2010. — 719 с.
6. Николаева Е.Л., Ледяев М.Я., Ключников С.О. Недостаточность карнитина у детей: причины возникновения, профилактика и лечение: Пособие для врачей. — М.: МЕДКНИГА, 2008. — Российский вестник перинатологии и педиатрии. — Приложение 2. — 27 с.
7. Смирнов Н.В., Дунин-Барковский И.В. Курс теории вероятностей и математической статистики. — М.: Наука, 1969. — 512 с.
8. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review // Drug Saf. — 2001. — Vol. 24 (13). — P. 969–978.



© Л.В. Шалькевич, Е.Е. Шарко, 2014

ОДНОКРАТНЫЙ НЕСПРОВОЦИРОВАННЫЙ НЕФЕБРИЛЬНЫЙ ПРИПАДОК У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КРИТЕРИИ РЕЦИДИВА

Л.В. Шалькевич, Е.Е. Шарко

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

В статье рассматриваются клинические особенности однократного неспровоцированного нефебрильного припадка у детей в сравнении с группой детей с эпилепсией. Выделяются факторы риска рецидива приступа в зависимости от вида первого пароксизма, возраста, в котором он произошел, данных электроэнцефалографии и нейровизуализации, а также результатов клинического неврологического обследования. Установлено, что максимальная вероятность повторения однократного неспровоцированного приступа связана с развитием приступа в возрасте первых шести месяцев жизни; первым приступом в виде миоклонии, абсанса и сложно-парциального пароксизма; наличием в неврологическом статусе симптомов органического поражения или задержки психоречевого и моторного развития; наследственной отягощенности по эпилепсии у родственников 1-й степени родства; обнаружением структурных изменений головного мозга по данным нейровизуализации (МРТ и КТ головного мозга). В то же время данные электроэнцефалографического обследования не подтвердили своего влияния на возможный рецидив.

Ключевые слова: однократный неспровоцированный нефебрильный припадок, дети, эпилепсия, факторы риска.

SINGLE UNPROVOKED NON-FEBRILE SEIZURE IN CHILDREN: CLINICAL PECULIARITIES AND RECURRENCE CRITERIA

L. Shalkevich, E. Sharko

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

In the current article there are studied clinical peculiarities of single unprovoked non-febrile seizure in children in comparison to the group of children with epilepsy. Risk factors of seizure recurrence are defined depending on the type of the first paroxysm, the age of its appearance, EEG and neurovisualization data, and also the results of clinical neurological examining. It is determined that the maximum possibility of recurrence of single unprovoked seizure is concerned with development of seizure in the age of the first six months of life; the first seizure in the form of myoclonus, absence seizure and complex partial paroxysm; presence of symptoms of organic brain abnormality or developmental delays in neurological status; hereditary burden with epilepsy in the 1st grade of kinship; discovering structural abnormalities of the brain according to neurovisualization data (MRI and CT of the brain). At the same time the data of electroencephalographic examining did not prove its impact on the possible recurrence.

Key words: *single unprovoked non-febrile seizure, children, эпилепсия, risk factors.*

Введение

Согласно данным международных исследований, распространенность активной эпилепсии в мире составляет 0,5–1,0% от числа всего населения, а ежегодная заболеваемость эпилепсией варьирует от 20 до 120 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2, 11, 13, 18, 22, 29, 30]. Однократный припадок в течение первых двадцати лет жизни переносят 5–6% населения, а если принимать во внимание фе-

брильные судороги, то их число достигает 8–10% [3, 6, 17, 22, 32]. Все впервые возникшие припадки можно разделить на спровоцированные (острые симптоматические) и неспровоцированные. Риск рецидива спровоцированных припадков составляет 3–10%, в то время как для неспровоцированных этот риск находится в диапазоне 23–71% [8]. Максимальная вероятность развития второго припадка приходится на первые 6 месяцев после перво-

го, когда происходит 60–70% всех рецидивов, а суммарно в течение первых 2-х лет число повторных приступов достигает 80–90% [8, 23, 35]. Если развился второй приступ, то риск появления третьего растет, и оценивается уже в 73%, а вероятность четвертого – в 76% [24]. Кроме временного фактора риск рецидива зависит от этиологии приступа, вида припадка, наличия нарушений в неврологическом статусе, изменений на электроэнцефалограмме и патологии головного мозга по данным МРТ, в отдельных исследованиях к факторам риска повторения приступа причисляют возникновение припадка во время сна [9].

Несмотря на достаточное количество публикаций на тему однократного судорожного припадка, вопросы тактики ведения и определения прогноза в случае его развития, особенно в детском возрасте, во многом остаются нерешенными. Согласно последнему определению Международной противоэпилептической лиги, диагноз «эпилепсия» может быть выставлен в случае развития не менее двух неспровоцированных или рефлекторных приступов с разрывом по времени более чем 24 часа; развития одного неспровоцированного или рефлекторного приступа с вероятностью рецидива, близкой к общему риску повтора (порядка 60%) после двух неспровоцированных приступов, развившихся на протяжении 10 лет; а также при диагностике эпилептического синдрома [20]. Таким образом, развитие второго неспровоцированного приступа означает диагностику эпилепсии с последующей стигматизацией больного. Особенno это актуально для неспровоцированных приступов, являющихся маркерами эпилепсии, поскольку вероятность появления второго эпизода определяет тактику терапии – наблюдение в случае низкой вероятности рецидива и назначение противоэпилептической терапии в случае высокой. Ряд исследователей подтвердил несколько факторов, связанных с повышенным риском рецидива как у детей, так и у взрослых. Это аномальная ЭЭГ (особенно эпилептиформного характера), симптоматический характер приступа и наличие неврологических нарушений, выявленных при осмотре [9, 26, 28]. Сочетание этих позиций приво-

дит к более высокому риску развития рецидива [27]. В то же время критерии развития повторного неспровоцированного нефебрильного припадка в детском возрасте разработаны недостаточно, что связано с разными методологическими подходами к этой проблеме, в частности с несовпадающими критериями включения и исключения пациентов, неоднородностью присутствия тех или иных потенциальных рисков в исследуемых популяциях [12].

Материалы и методы

Нами было проведено комплексное клиническое и инструментальное обследование 315 пациентов с эпилепсией и 42 детей с однократным неспровоцированным припадком в возрасте от 2-х месяцев до 18 лет. При отборе больных мы руководствовались определением Международной противоэпилептической лиги (1993), согласно которому однократный неспровоцированный приступ представляет собой припадок или серию припадков, развившихся в течение 24 часов у пациента в возрасте старше 1 месяца в отсутствие провоцирующих факторов. Это определение исключает неонатальные и фебрильные судороги, а также симптоматические судороги при острых ситуациях, таких как черепно-мозговая травма, инфекции или метаболические нарушения [15]. Среди пациентов с эпилепсией были 164 мальчика (52,1%) и 151 девочка (47,9%), из 42 детей с однократным неспровоцированным припадком – 26 мальчиков (61,9%) и 16 девочек (38,1%). Дети с однократным приступом противоэпилептического лечения не получали, их катамнез составил 3 года. Всем детям было проведено комплексное неврологическое обследование, электроэнцефалография и нейровизуализация (магнитно-резонансное и/или рентгеновское компьютерное обследование головного мозга).

Результаты и обсуждение

Максимальное число однократных неспровоцированных приступов развилось у детей в возрасте от года до трех лет (31%), а наи-

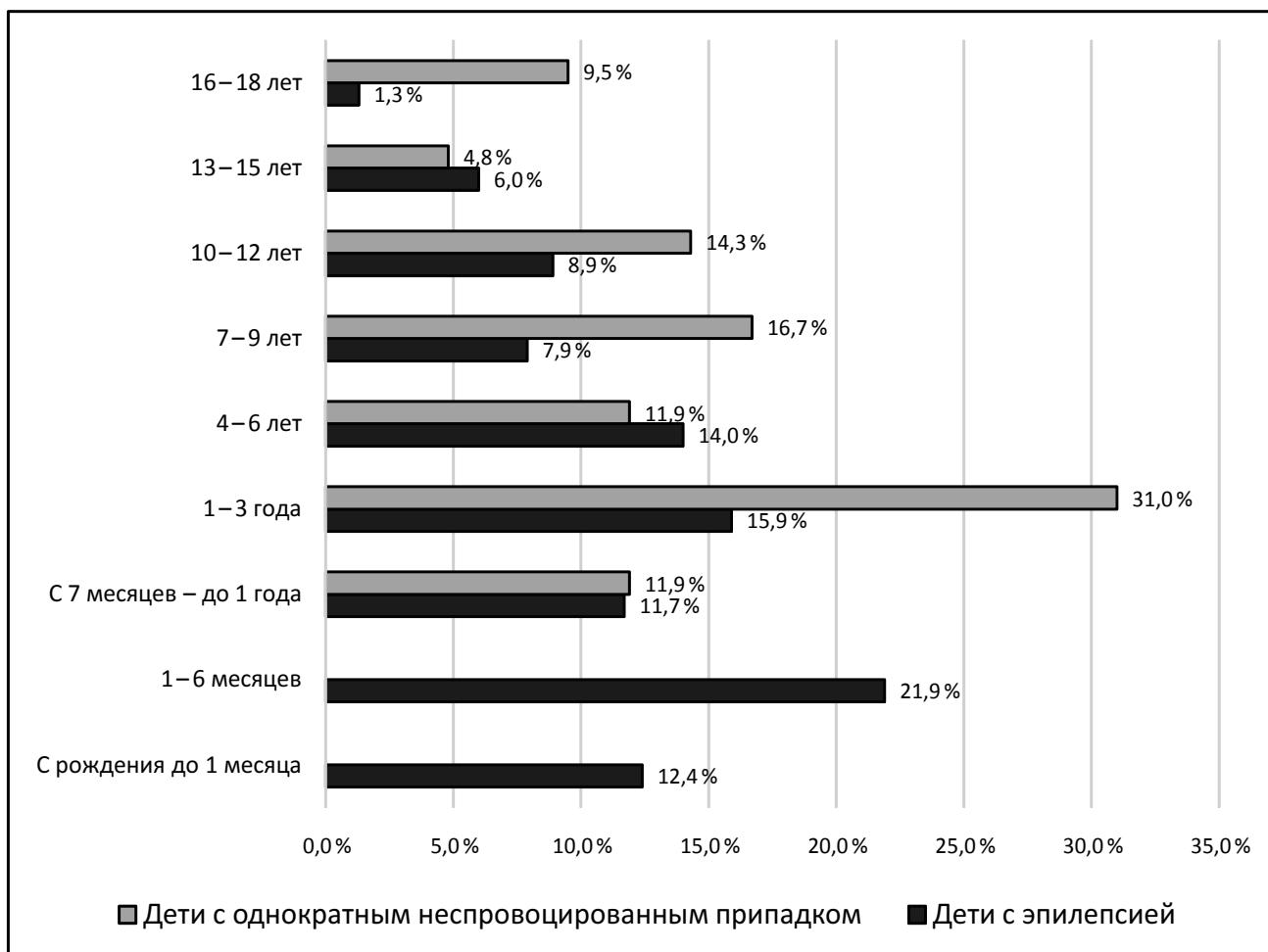


Рис. 1. Возраст развития однократного неспровоцированного припадка и первого приступа при эпилепсии
Fig. 1. Age of the first single unprovoked seizure and epilepsy

большее число первых припадков при эпилепсии — в возрасте от 1 до 6 месяцев (21,9%) (рис. 1). При этом обращает на себя внимание, что у детей в возрасте до 6 месяцев однократных приступов, развившихся без провокации, в нашем исследовании зарегистрировано не было. В целом, с увеличением возраста вероятность развития приступа как среди детей с эпилепсией, так и с однократным припадком, снижается.

Влияние вида первых приступов на возможность рецидива становится предметом исследований [9]. Парциальные приступы, на первый взгляд, должны быть ассоциированы с более высоким риском повторения приступов, по-

скольку чаще связаны со структурой патологии головного мозга, однако в ряде исследований этого доказано не было [7, 10, 19, 27, 28, 37]. Тем не менее, повышенный риск, связанный с парциальным характером приступа, является значимым для пациентов с симптоматическим первым приступом [23, 34]. Отсутствуют четкие доказательства влияния на риск повторения вида первого приступа по позиции генерализованного или фокального начала. В целом есть приступы, более склонные к повторению: миоклонические, аблсансы, сложные парциальные, эпилептические спазмы. Сложность оценки состоит еще в том, что внимание большинства исследователей обычно сфокусировано

Таблица 1

Вид первого приступа Type of the first seizure		
Тип первого припадка	Дети с эпилепсией n = 315	Дети с однократным несправоцированным припадком n = 42
I. Парциальные	33,7% (n = 106)	33,3% (n = 14)
простой парциальный	8,3% (n = 26)	7,1% (n = 3)
сложный парциальный	8,3% (n = 26)	0 (-)
парциальный с вторичной генерализацией	17,1% (n = 54)	26,2% (n = 11)*
II. Генерализованные	66,3% (n = 209)	66,7% (n = 28)
абсансы	7,3% (n = 23)	0 (-)
миоклонический	16,8% (n = 53)	0 (-)**
клонический	3,8% (n = 12)	0 (-)
тонический	12,4% (n = 39)	14,3% (n = 6)
тонико-клонический	18,1% (n = 57)	42,9% (n = 18)***
атонический	7,9% (n = 25)	9,5% (n = 4)

Примечания: * $\chi^2 = 12,83, p < 0,01$

** $p = 0,01$

*** $\chi^2 = 13,69, p < 0,001$

на тонико-клонических припадках в качестве первых пароксизмов [14].

Мы проанализировали вид первых приступов согласно Международной классификации эпилептических припадков 1981 г. (табл. 1) [4]. Представленность генерализованных и очаговых приступов у детей с последующей эпилепсией и однократными припадками была сопоставима: у 106 (33,7%) пациентов с эпилепсией первыми проявлениями болезни были парциальные и у 209 (66,3%) — генерализованные припадки, так же как и у детей с единственным припадком, парциальные пароксизмы отмечались в 14 (33,3%) случаях, генерализованные — в 28 (66,7%) случаях. Как видно из таблицы, при однократных несправоцированных приступах доминировали генерализованные тонико-клонические (42,9%) и вторично-генерализованные

приступы (26,2%), так же как и среди первых припадков при развитии эпилепсии (18,1 и 17,1% соответственно). Среди однократных несправоцированных приступов не было сложно-парциальных, абсансов, миоклоний и клонических пароксизмов. Встречаемость же простых парциальных, генерализованных тонических и атонических припадков была сопоставима у детей с эпилепсией и однократными несправоцированными припадками. Следует отметить, что частота представленности генерализованных тонико-клонических и парциальных припадков с вторичной генерализацией была значимо выше по отношению к другим у пациентов с однократными несправоцированными приступами.

Согласно рекомендациям Комиссии по эпидемиологии и прогнозу Международной противоэпилептической лиги (1993), серия при-

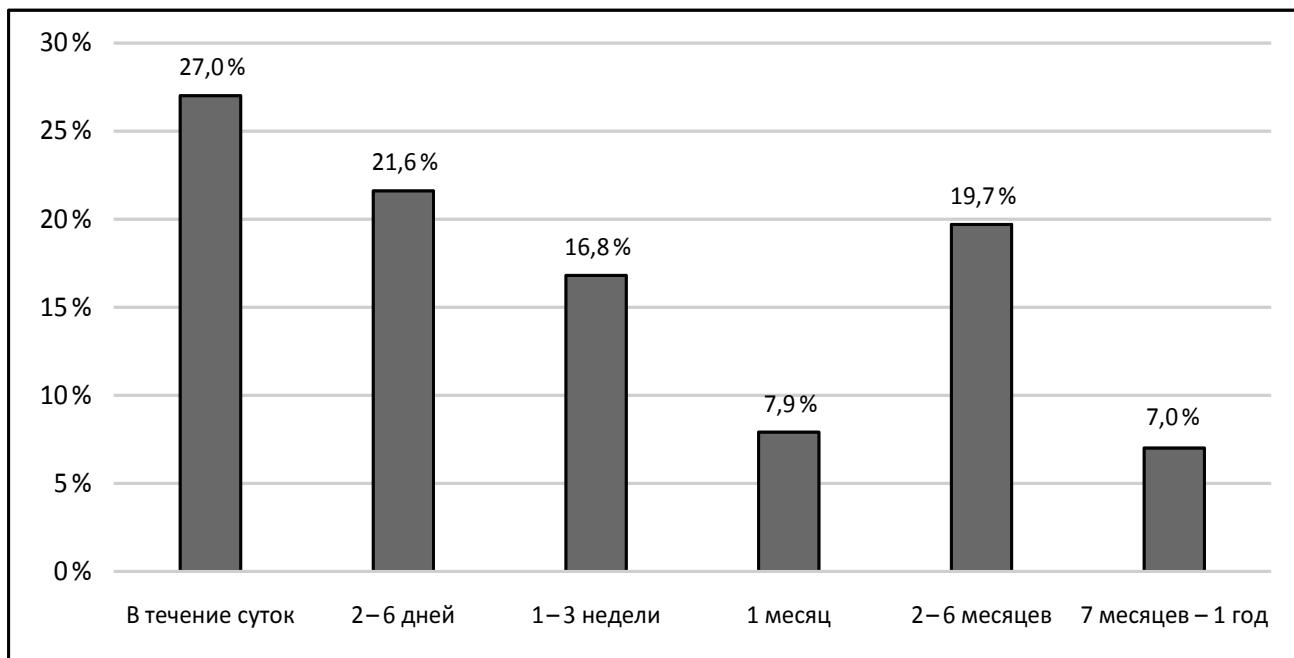


Рис. 2. Сроки развития второго припадка

Fig. 2. Time of recurrence after the first seizure

ступов, произошедшая в течение суток, может рассматриваться как однократный эпизод, однако в нашем исследовании в связи с развитием у этих детей в дальнейшем третьего, четвертого и т.д. пароксизмов мы рассматривали эти приступы как раздельные [15]. В целом тренд вероятности второго эпизода во всей группе пациентов с эпилепсией уменьшался с течением времени, с небольшим вторым пиком через 2–6 месяцев после первого (рис. 2). Эта тенденция четко прослеживалась у детей в возрасте до одного года, однако в возрастной группе детей старше года вероятность появления второго припадка со временем уже не уменьшалась, а увеличивалась, что, впрочем, не повлияло на общий тренд.

Время повторения приступа также зависело и от вида первого припадка. В течение недели после первого повторились 96,2% миоклонических приступов и 100% абсансов; в течение года с максимумом в первый месяц рецидивировали 92,3% генерализованных тонических приступов; в течение года с пиком от одного до шести месяцев возникали вторые генерализованные

тонико-клонические и атонические припадки (у 86,0 и 100% детей соответственно).

По данным анамнеза было установлено, что в структуре патологии беременности у матерей детей с эпилепсией и однократным неспровоцированным припадком ведущее место заняла угроза прерывания беременности (25,4 и 19,0% матерей соответственно) (табл. 2). Токсикозы и гестозы разной степени выраженности были зарегистрированы в обеих группах, а беременность на фоне экстрагенитальной патологии и анемия во время беременности были только у матерей детей с эпилепсией. Такие факторы, как ОРИ во время беременности, генитальная патология и др. встречались в обеих группах, но не оказали значимого влияния на вероятность рецидива приступа.

Патологическое течение родов наблюдалось у 30 (9,5%) матерей детей с эпилепсией и у 2 (4,8%) с однократным неспровоцированным припадком. При этом в состоянии асфиксии или гипоксии родились 70 (22,2%) пациентов с эпилепсией и только 4 (9,5%) ребенка с единственным припадком, с различной сте-

Таблица 2

Характер патологии беременности у матерей детей с эпилепсией и однократным неспровоцированным припадком (у одного пациента возможно сочетание нескольких видов нарушений) Pregnancy abnormalities in mothers of children with epilepsy and single unprovoked seizure (one patient can have more than one disorder)		
Вид патологии беременности	Дети с эпилепсией <i>n</i> = 315	Дети с однократным неспровоцированным припадком <i>n</i> = 42
Угроза прерывания беременности	25,4 % (<i>n</i> = 80)	19,0 % (<i>n</i> = 8)
Гестоз	10,8 % (<i>n</i> = 34)	9,5 % (<i>n</i> = 4)
Токсикоз I, II половины беременности	6,3 % (<i>n</i> = 20)	9,5 % (<i>n</i> = 4)
ОРИ во время беременности	12,4 % (<i>n</i> = 39)	4,8 % (<i>n</i> = 2)
Беременность на фоне экстрагенитальной патологии	13,3 % (<i>n</i> = 42)	0 (−)*
Генитальная патология	11,4 % (<i>n</i> = 36)	4,8 % (<i>n</i> = 2)
Анемия во время беременности	7,0 % (<i>n</i> = 22)	0 (−)

Примечание: * Фишер: $p = 0,008$

пеню недоношенности – 27 (8,6%) и 4 (9,5%) пациенты соответственно. Значимых различий в обеих группах не было.

Обычно имело место сочетание нескольких факторов: патологическое течение беременности и родов, наличие экстрагенитальных и генитальных заболеваний у матерей во время беременности.

Некоторые типы эпилепсии имеют выраженные генетические предпосылки и ассоциированы с большой вероятностью развития подобных нарушений у других членов семьи. Четких доказательств увеличения риска рецидива на основании этого на сегодняшний день нет. Три исследования у детей обнаружили отсутствие или незначительное повышение риска повторения приступа при наличии наследственной отягощенности по эпилепсии [28, 34, 37]. Только одно исследование – W. Hauser (1990) выявило у взрослых некоторое повышение ри-

ска в такой ситуации [23]. В нашем исследовании наследственная отягощенность по эпилепсии была у 34-х (10,8%) пациентов с данным заболеванием, у детей с однократными неспровоцированными припадками – в 4-х случаях (9,5%); этот показатель по 1-й степени родства (родители, братья, сестры) был представлен только у пациентов с эпилепсией и составил 16 детей (5,1%) (Фишер; $p = 0,0466$).

При неврологическом осмотре патология различной степени выраженности была выявлена нами у 79,7% детей с последующей эпилепсией и 64,3% детей с однократным приступом (табл. 3). В обеих группах доминировали симптомы, не влияющие на состояние здоровья (изолированный рефлекс Бабинского, асимметрия оскала, девиация языка), но при этом более тяжелые симптомы преобладали в группе детей с эпилепсией. Так, органические нарушения почти в 3,5 раза чаще встречались

Таблица 3

Частота и характер неврологических нарушений у детей с эпилепсией и однократным неспровоцированным припадком Frequency and type of neurological disorders in children with epilepsy and single unprovoked seizure		
Характер неврологических нарушений	Дети с эпилепсией <i>n</i> = 315	Дети с однократным неспровоцированным припадком <i>n</i> = 42
Очаговые неврологические симптомы	27,6% (<i>n</i> = 87)	7,1% (<i>n</i> = 3)*
Задержка моторного, психоречевого развития	15,2% (<i>n</i> = 48)	2,4% (<i>n</i> = 1)**
Незначительные изменения в статусе в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья	36,8% (<i>n</i> = 116)	54,8% (<i>n</i> = 23)***
Отсутствие отклонений в неврологическом статусе	20,3% (<i>n</i> = 64)	35,7% (<i>n</i> = 15)****

Примечания: *Фишер: $p = 0,002$

** $p = 0,01$

*** $\chi^2 = 5,10$, $p = 0,03$

**** $\chi^2 = 5,10$, $p = 0,02$

при эпилепсии, чем при однократных припадках, задержка психоречевого и моторного развития – в 6 раз чаще.

В большинстве работ эпилептиформные изменения на ЭЭГ рассматриваются как фактор, увеличивающий вероятность рецидива приступов [8, 16]. В то же время ряд исследователей указывают или на недостаточную статистическую достоверность таких результатов [25] или на срабатывание его только в случае генерализованной пик-волновой активности при идиопатических приступах [23]. R. Gilad et al. (1996) не обнаружил корреляции между нарушениями на ЭЭГ и риском повторного приступа [21]. Еще в одном исследовании M. Musicco (1997) установил, что эпизменения на ЭЭГ чаще ассоциированы с повышенным риском повторного приступа, но не влияют на ремиссию продолжительностью от одного до двух лет [31].

В нашем исследовании электроэнцефалографическое обследование было проведено всем детям после первого приступа дву-

кратно. Первая ЭЭГ была записана не ранее чем на 3-й день после первого приступа, вторая – в динамике – в сроки от недели до 6 месяцев после первой. Анализ электроэнцефалографических данных показал преобладание эпилептиформных нарушений в группе детей с эпилепсией (40,9%) по отношению к группе детей с однократным приступом (24,4%) (табл. 4). Возрастная норма была зарегистрирована у меньшего числа пациентов с последующей эпилепсией (7,6%), чем у детей с однократным неспровоцированным приступом (12,2%). В группе детей с эпилепсией чаще встречались дезорганизованные ЭЭГ с преобладанием медленноволновой активности (37,5%), так же как и в группе детей с однократным неспровоцированным приступом, не повторившимся в дальнейшем (48,8%). Генерализованные эпилептиформные изменения преобладали над фокальными также в обеих группах.

Анализ визуальной оценки электроэнцефалограмм пациентов с однократным неспровоцированным приступом и последующим

Таблица 4

Визуальные данные электроэнцефалограммы у детей с эпилепсией после первого припадка и детей после однократного неспровоцированного припадка		
Visual data on electroencephalogram in children with epilepsy and single unprovoked seizure		
Данные визуальной оценки ЭЭГ	Дети с эпилепсией n = 315	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42
Генерализованная эпилептиформная активность	24,4% (n = 77)	14,6% (n = 6)
Очаговая эпилептиформная активность	16,5% (n = 52)	9,8% (n = 4)
Дезорганизованная ЭЭГ с преобладанием медленноволновой активности	37,5% (n = 118)	48,8% (n = 20)
Дезорганизованная ЭЭГ с преобладанием альфа-активности	6,0% (n = 19)	7,3% (n = 3)
Низкоамплитудная ЭЭГ	3,5% (n = 11)	0 (-)
Гиперсинхронная ЭЭГ	4,4% (n = 14)	7,3% (n = 3)
Возрастная норма	7,6% (n = 24)	12,2% (n = 6)

развитием эпилепсии и однократным неспровоцированным припадком, не повторившимся в динамике, на статистически достоверном уровне значимых различий не выявил.

Обнаружение на МРТ аномалий у детей с первым приступом составляет около 20–30% [33, 35], при этом число находок, требующих нейрохирургического вмешательства, всего около 1% [12]. Имеется зависимость между данными ЭЭГ и находками на МРТ [5]. В исследовании S. Shinnar (2001) у детей с однократным неспровоцированным припадком у 45 (21%) из 218 исследований (159 КТ, 59 МРТ) обнаружили аномалии, представленные в основном фокальными ишемическими повреждениями (16 из 45) или церебральными дисгенезиями (11 из 45) [35]. Клинически значимые нарушения при проведении нейровизуализации были выявлены у только 8% детей со впервые возникшими нефебрильными судорогами, однако этот процент увеличился до 26%, когда в подгруппу были включены дети с фокальными судорогами или др. факторами [33].

В нашем исследовании нейровизуализация в виде МРТ и КТ-исследования головного мозга были выполнены 280 пациентам с эпилепсией после первого припадка (88,9%) и 34 детям (81,0%) с однократным неспровоцированным припадком. Магнитно-резонансная томография головного мозга была проведена в 105 (37,5%) случаях пациентам с последующей эпилепсией и 14 (41,2%) с однократным неспровоцированным припадком, рентгеновская компьютерная томография — у 197 (70,4%) и 20 (58,8%) детей соответственно (табл. 5).

Как видно из таблицы, наиболее частыми изменениями головного мозга при неоднократных эпилептических припадках были атрофические изменения. Диффузная корково-подкорковая атрофия была обнаружена при эпилепсии в 27,9% случаях, субатрофические изменения — еще в 36,1%. Пороки развития головного мозга в 2 раза чаще встречались при повторении припадков в дальнейшем. При однократном неспровоцированном припадке также преобладали атрофические (11,8%)

Таблица 5

Данные МРТ- и РКТ-исследований головного мозга детей с эпилепсией и однократным неспровоцированным припадком (у одного пациента возможно сочетание нескольких видов нарушений) CT and MRI data of brain in children with epilepsy and single unprovoked seizure (one patient can have more than one disorder)			
Данные МРТ и РКТ исследований головного мозга		Дети с эпилепсией n = 315	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 34
Диффузная корково-подкорковая атрофия головного мозга		27,9 % (n = 78)	11,8 % (n = 4)*
Субатрофические изменения головного мозга	Минимальное расширение субарахноидального пространства	17,5 % (n = 49)	5,9 % (n = 2) **
	Вентрикуломегалия	6,8 % (n = 19)	5,9 % (n = 2)
	Сочетание минимального расширения субарахноидального пространства и вентрикуломегалии	11,8 % (n = 33)	8,8 % (n = 3)
Пороки развития головного мозга		6,4 % (n = 18)	2,9 % (n = 1) **
Кальцинаты		4,3 % (n = 12)	5,9 % (n = 2)
Глиоз		3,6 % (n = 10)	2,9 % (n = 1)
Кисты порэнцефалические		1,8 % (n = 5)	2,9 % (n = 1)
Без структурной патологии (норма)		27,9 % (n = 78)	55,9 % (n = 19) **

Примечания: *Фишер: $p = 0,0409$

** $\chi^2 = 9,77$; $p = 0,0018$

и субатрофические изменения (20,6 %), но несколько чаще встречались кальцинаты как признаки перенесенной нейроинфекции.

Отсутствие структурной патологии головного мозга было отмечено у 29,5 % детей с эпилепсией и у 55,9 % детей с однократным приступом.

При сопоставлении частоты встречаемости различной структурной патологии головного мозга у детей с эпилепсией и однократным неспровоцированным припадком различные нейровизуализационные изменения достоверно чаще встречались у детей с повторными припадками в динамике.

Выходы

Факторами риска повторения однократных неспровоцированных нефебрильных приступов у детей являются:

1. Развитие приступа в возрасте первых шести месяцев жизни;
2. Приступ в виде миоклонии, абсанса или сложно-парциального пароксизма;
3. Наличие в неврологическом статусе симптомов органического поражения или задержка психоречевого и моторного развития;
4. Наследственная отягощенность по эпилепсии у родственников 1-й степени родства;

5. Структурная патология головного мозга по данным нейровизуализации (МРТ и КТ головного мозга).

В то же время не подтвердили своего влияния на возможный рецидив данные электроэнцефалографического обследования.

Сроки возникновения рецидива припадков определяются видом приступа: миоклонические и абсансы повторяются в течение нескольких недель, генерализованные клонические — в течение месяца, генерализованные тонико-клонические, тонические и атонические приступы повторяются на протяжении всего года после первого эпизода.

Наличие экстрагенитальной патологии во время беременности достоверно чаще встречалось у матерей детей с эпилепсией, чем у матерей детей с однократным неспровоцированным приступом.

Шалькевич Леонид Валентинович,
к.м.н., доц., заведующий кафедрой детской
неврологии БМАПО
e-mail: leoshal@yahoo.com

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.

2. Гузева О.В. Клинико-нейрофункциональная диагностика эпилептических и неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009.

3. Гусев Е.И., Бурд П.С. Эпилепсия. — М.: АО «Буклэт», 1994.

4. Шанько Г.Г., Ивашина Е.Н., Барановская Н.Г., Шалькевич Л.В. Классификация, диагностика и лечение эпилепсии у детей. Пособие для врачей. — Минск, 2003.

5. Шарко Е.Е., Бучель Ю.Ю., Шалькевич Л.В., Герасимович О.Г. Интерпретация данных ЭЭГ в зависимости от результатов МРТ головного мозга у детей с эпилепсией / Медэлектроника-2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. науч. ст. V Междунар. научно-тех. конф., Минск, Беларусь, 11–12 декабря 2008 г. — Минск: БГУИР, 2008. — С. 343–346.

6. Annegers J., Hauser W., Lee J., Rocca W. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota,

1935–1984 // Epilepsia. — 1995. — Vol. 36. — С. 327–333.

7. Annegers J., Shirts S., Hauser W., Kurland L. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure // Epilepsia. — 1986. — Vol. 27. — С. 43–50.

8. Berg A., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review // Neurology. — 1991. — Vol. 41. — P. 965–972.

9. Berg A. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure // Epilepsia. — 2008. — Vol. 49 (Suppl. 1). — P. 13–18.

10. Bora I., Seckin B., Zarifoglu M., Turan F., Sadikoglu S. Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults // J. Neurol. — 1995. — Vol. 242. — P. 157–163.

11. Brodie M.J., DeBoer H.M., Joannessen S.I. Epidemiology. Epilepsy: safety, excess mortality and sudden death // European White Paper on Epilepsy / Epilepsia. — 2003. — Vol. 44. (Suppl. 6). — P. 17–20.

12. Camfield P., Camfield C. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence // Epilepsia. — 2008. — Vol. 49 (Suppl. 1). — P. 40–44.

13. Camfield P. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood // Neurology. — 1985. — Vol. 35. — P. 1657–1660.

14. Carole G. Délais évolutifs des syndromes épileptiques avant leur diagnostic: résultats descriptifs de l'enquête CAROLE // Rev. Neurol. (Paris). — 2000. — No. 156. — P. 481–490.

15. Commission on Epidemiology and Prognosis: International League against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy // Epilepsia. — 1993. — Vol. 34. — P. 592–596.

16. Das C., Sawhney I., Lal V., Prabhakar S. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure // Neurol. India. — 2000. — No. 48. — P. 357–360.

17. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // Epilepsia. — 2001. — Vol. 42. — P. 796–803.

18. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Vol. 1 / J. Engel [et al.] — Lippincott: Williams & Wilkins, 2007.

19. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial of the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 478–483.

20. Fisher R., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. A practical clinical definition of epilepsy // Epilepsia. — 2014. — Vol. 55 (4). — P. 475–482.

21. Gilad R., Lampl Y., Gabbay U., Eshel Y., Sarova-Pinhas I. Early treatment of a single generalized tonic-

- clonic seizure to prevent recurrence // *Arch. Neurol.* — 1996. — Vol. 53. — P. 1149–1152.
22. Hauser W., Annegers J., Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984 // *Epilepsia*. — 1993. — Vol. 34. — P. 453–468.
23. Hauser W., Rich S., Annegers J., Anderson V. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up // *Neurology*. — 1990. — Vol. 40. — P. 1163–1170.
24. Hauser W., Rich S., Lee J., Annegers J., Anderson V. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 429–434.
25. Hopkins A., Garman A., Clarke C. The first seizure in adult life—value of clinical features, electroencephalography, and computerized tomography in prediction of seizure recurrence // *Lancet*. — 1988. — Vol. 43. — P. 721–726.
26. Kho L., Lawn N., Dunne J., Linto J. First seizure presentation: do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67. — P. 1047–1049.
27. Kim L., Johnson T., Marson A., Chadwick D. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5. — P. 317–322.
28. Lizana R., Garcia C., Marina C. et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study // *Epilepsia*. — 2000. — Vol. 41. — P. 1005–1013.
29. Matsumoto A. Epilepsy in severe motor and intellectual disabilities syndrome (SMIDS) — A clinical and electroencephalographic study of epileptic syndromes // *Epilepsy Research*. — 2007. — Vol. 77. — P. 120–127.
30. McAbee G., Wark J. A practical approach to uncomplicated seizures in children // *Am. Fam. Physician*. — 2000. — No. 62 (5). — P. 1109–1116.
31. Musicco M., Beghi E., Solari A., Viani F. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure // *Neurology*. — 1997. — № 43. — P. 478–480.
32. Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach // *Postgrad. Med. J.* — 2009. — Vol. 85. — P. 667–673.
33. Sharma S., Riviello J., Harper M., Baskin M. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures // *Pediatrics*. — 2003. — No. 111. — P. 1–5.
34. Shinnar S., Berg A., Moshe S. et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up // *Pediatrics*. — 1996. — No. 98. — P. 216–225.
35. Shinnar S., O'Dell C., Mitnick R., Berg A., Moshe S. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure // *Epilepsy Res.* — 2001. — No. 43. — P. 260–269.
36. Shinnar S., O'Dell C., Berg A. Mortality following a first unprovoked seizure in children: A prospective study // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64. — P. 880–882.
37. Stroink H., Brouwer O., Arts W. et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1998. — No. 64. — P. 595–600.



© П.С. Солтан, М.В. Дубина, В.А. Хачатрян, 2014

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА У ДЕТЕЙ

П.С. Солтан¹, М.В. Дубина^{2,3}, В.А. Хачатрян¹

¹ Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский академический университет, Санкт-Петербург, Россия

Целью нашей работы было проведение комплексной оценки молекулярных изменений в опухолевых клетках глиобластом различной степени злокачественности у детей. Выявленная нами частота альтераций различных сигнальных каскадов, а именно 30 %, позволяет говорить о рациональности дальнейшего изучения данной проблемы с целью повышения эффективности лечения больных первичными опухолями головного мозга. Таким образом, выявленный при агрессивных детских глиальных опухолях профиль генетических изменений затрагивает основные механизмы формирования опухолевых свойств, включая наиболее важные ростовые факторы и их внутриклеточные сигнальные молекулы. Выявленные в нашем исследовании активирующие мутации BRAF, EGFR, FGFR и PI3K подтверждают необходимость проведения более широкого скрининга опухолей с использованием наиболее современных методик высокоеффективного скрининга, а также применения полученных результатов для клинического изучения таргетных препаратов.

Ключевые слова: глиобластома, сигнальные каскады, альтерации сигнальных каскадов, таргетные препараты, химиотерапия.

MAIN GENETIC FEATURES OF CHILD GLIOMAS AND DRUG THERAPY

P.S. Soltan¹, M.V. Dubina^{2,3}, W.A. Khachatryan¹

¹ Russian Neurosurgical Institute of A.L. Polenov, Saint-Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ St Petersburg Academic University – Nanotechnology Research and Education Centre of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

A purpose of our study was complex estimation of molecular alterations in tumor cells of pediatric glioblastomas with different malignancy. Detected frequency of alterations in different signaling pathways was 30 % that prompting suggestions that further investigation of this problem will be perspective for improvement of effectiveness of treatment patients with primary tumors of brain. So, the pattern of genetic aberrations found in aggressive pediatric glial tumors affects key mechanisms of malignant conditions development, including growth factors and their intracellular signaling molecules. Activating mutations that were detected in our study include BRAF, EGFR, FGFR, and PI3K, that supports a necessity of more wide screening of tumors with the most modern methods of performance screening and application of results for clinical trials of targeted drugs.

Key words: glioblastoma, signaling cascades, alterations in signaling pathways, targeted therapies, chemotherapy.

Первичные опухоли головного мозга (ОГМ) составляют менее 2 % всех злокачественных новообразований человека [26]. Частота возникновения внутричерепных опухолей у детей наиболее высокая среди солидных неоплазм и составляет 4,3 случая на 100 000 человек в год [34]. При этом в педиатрической практике среди первичных опухолей головного

мозга более 40 % составляют низкозлокачественные глиомы, тогда как у взрослых преобладают высокозлокачественные глиобластомы, которые составляют 77 % [17, 31]. Несмотря на принятую за стандарт агрессивную тактику лечения, включающую в себя максимальное хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой и лекарственной терапией,

прогноз больных этим видом солидных неоплазм остается крайне плохим [8, 36].

Глиальные опухоли у детей представляют собой крайне гетерогенную группу новообразований. Классификация этих новообразований, принятая на настоящий момент, основана на аналогии с гистологическими вариантами, выявленными у взрослых пациентов [20, 27]. У детей наиболее частыми среди опухолей головного мозга являются астроцитомы, которые составляют более 50% от всех бластоматозных поражений головного мозга, среди них превалируют диффузные и фибриллярные типы [14, 22]. Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), эти новообразования подразделяются на умеренно (I-II) и высокозлокачественные варианты (III-IV). Глиальные опухоли высокой степени злокачественности классически подразделяются на анапластические астроцитомы, глиобластомы, анапластические олигодендроглиомы и смешанные опухоли, которые встречаются у детей в незначительном проценте случаев. Кроме морфологической характеристики классификация также включает в себя локализацию и радиологическую картину бластоматозного поражения. Первичные опухоли головного мозга у детей в значительной мере отличаются по локализации от аналогичных заболеваний у взрослых пациентов. В то время как большинство первичных опухолей центральной нервной системы у взрослых находят в гемисферах большого мозга, около 50% детских опухолей характеризуется инфарктониальным расположением [14, 22]. Наряду с этим большая часть супратенториальных детских опухолей представляют собой опухоли I-II степени злокачественности [1].

Несмотря на развитие медицинских технологий медиана общей выживаемости для таких больных на 2006 г. составляет 4,9 месяца, до первого года доживает 17,7%, а до трех лет – не более 1,7% [3]. Всё это говорит о крайне высокой агрессивности глиальных опухолей головного мозга и недостаточном уровне медицинской помощи этим больным. За последние несколько лет улучшение диагностических методов и развитие нейрохирургической техники

облегчили раннюю диагностику и увеличили вероятность радикального удаления опухоли. Однако несмотря на это, только 15% больных, прошедших радикальное хирургическое лечение по поводу злокачественных глиом, будут живы в течение 2-х лет. Вероятнее всего, это связано с инвазивной природой глиальных опухолей, которая приводит к сохранению микроскопической резидуальной болезни несмотря на макроскопическое удаление опухоли. У взрослых в зависимости от гистологической формы заболевания прогноз 5-летней выживаемости колеблется от 5% для глиобластом до 20–40% для анапластических астроцитом. Сходные результаты общей и безрецидивной выживаемости получены и у детей [13, 35].

В настоящее время краеугольным камнем лечения первичных опухолей головного мозга у детей остается хирургическое лечение. Во многих рандомизированных исследованиях показана связь степени резекции и выживаемости больных [38]. Так, например, в рамках исследования CCG 945 5-летняя выживаемость детей после радикальной операции составила 35%, в то время как для неполной циторедукции – 17% [38]. Одним из известных признаков глиобластом является их инфильтративный рост, наличие которого приводит к большим сложностям в достижении радикальности при хирургическом лечении.

Другим важнейшим методом лечения на протяжении последних десятилетий является лучевая терапия. Сейчас в детской нейрохирургии лучевая терапия применяется после хирургического лечения независимо от его радикальности у детей старше 3-х лет. Согласно литературным данным, наиболее часто местные рецидивы глиальных опухолей возникают в пределах 2 см от края резекции [22, 38]. Это наблюдение лежит в основе формирования полей при проведении терапии на головном мозге и в частности на ложе опухоли. Стандартными на настоящий момент дозами являются от 50 до 60 Гр. Исследования действия высокодозной лучевой терапии и воздействия крупными фракциями не продемонстрировали улучшений ни во времени до прогрессирования, ни в увеличении общей выживаемости [15].

Лекарственное лечение первичных опухолей головного мозга

Одним из активно развивающихся методов в настоящее время является лекарственная терапия первичных злокачественных образований головного мозга у детей. В одно из первых рандомизированных исследований (CCG 943) по изучению роли химиотерапии было включено 72 ребенка с гистологически подтвержденной «high-grade» глиомой [35]. Результаты показали статистически значимое улучшение 5-летней выживаемости у больных, получавших комбинированное лечение с использованием химиотерапии (производные нитрозомочевины, винкристина и преднизолона), а именно 46% против 18 [35]. К удивлению исследователей, при проведении внутригруппового анализа наибольшее преимущество от проведения химиотерапии в выживаемости получили больные злокачественной глиомой (42% против 6). Продолжение изучения места химиотерапии в комплексном лечении опухолей головного мозга было направлено на интенсификацию использованных режимов. Однако в нескольких крупных рандомизированных исследованиях интенсификация режима не привела ни к увеличению эффективности, ни улучшению выживаемости таких больных. Так, в крупном исследовании III фазы (CCG 945) было продемонстрировано, что использование так называемого режима «8-в-один день» не приводит к дополнительному увеличению эффективности относительно описанного ранее стандартного режима [13].

С тех пор различными группами в разных клиниках проводилась апробация различных режимов химиотерапии. Так, в исследовании HIT-91 рандомизация производилась на группы, где химиотерапия осуществлялась до, а в другой группе — после лучевой терапии. В исследовании использовался следующий режим: ifосфамид, вепезид, метотрексат, цисплатин и цитаребин. В результате было показано, что предлучевая химиотерапия и радикальный характер хирургического лечения (определенный в данном исследовании как удаление более 90% опухолевых масс) статистически достоверно приводят к улучшению

общей выживаемости, которая составила 5,17 лет для сэндвич-режима и 1,94 года для поддерживающего лечения.

Одним из основных препаратов как в монотерапии глиальных опухолей, так и в комбинированном химиолечении глиальных опухолей головного мозга является алкилирующий агент темозоломид.

Однако результаты исследования темозоломида у детей с глиальными опухолями оказались значительно более скромными, чем у взрослых [12, 23]. Причины различной эффективности этого препарата у взрослых и детей в настоящее время неизвестны.

На настоящий момент определено несколько причин низкой эффективности лекарственной терапии, среди них выделяются наличие гемоэнцефалического барьера, снижающего доставку препаратов к опухолевой ткани, а также сложность и гетерогенность активирующих опухоль молекулярных каскадов. В нашем обзоре мы в первую очередь остановимся на второй причине и рассмотрим ее более детально.

Накопленные за последнее десятилетие данные о молекулярных альтерациях в механизмах пролиферации, возникновения и, наоборот, исключения апоптотической смерти, возникновения инвазивных свойств, а также способности к возникновению опухолей вдали от первичной зоны роста позволили выделить несколько основных каскадов, изменяющихся при глиальных опухолях головного мозга. Впервые молекулярная генетика позволила повлиять на терапию больных глиальными опухолями головного мозга в 90-х гг. прошлого века. Тогда было показано, что потеря короткого плеча 19-й хромосомы при анатомических олигодендроглиальных опухолях в значительной степени связана с большей выживаемостью и высокой эффективностью лекарственного лечения, в частности прокарбазином-ломустином-винкристином (PCV), а в сочетании с делецией короткого плеча 10-й хромосомы еще и большим временем, протекающим до начала прогрессирования [39]. Однако механизмы влияния этих геномных изменений остаются неясными до сих пор.

Исследование сигнальных каскадов в детских глиальных опухолях

Как и при других солидных опухолях, патогенез глиом обусловлен несколькими биологическими процессами, включая активацию сигнальных каскадов рецепторов ростовых факторов и ангиогенез. Биологические различия в патогенезе первичных ОГМ у детей и взрослых затрагивают наиболее типичную локализацию образований и отражаются на показателе общей выживаемости пациентов. Большинство педиатрических опухолей локализуется в задней ямке и стволе головного мозга, тогда как у взрослых чаще всего поражаются супратенториальные структуры [9]. При этом 5-летняя выживаемость после радикального удаления опухоли выше у детей раннего и среднего возраста (1–12 лет), чем у взрослых (10–30% против 6) [27].

Патогенез всех первичных опухолей головного мозга определяется молекулярными нарушениями, которые затрагивают многие внутриклеточные сигнальные каскады [10]. В частности, при исследовании тканей ОГМ выявлены генетические и экспрессионные изменения в опухолевых супрессорах p53 и в гене белка ретинобластомы Rb-1, в сигнальных каскадах рецепторов эпидермального (EGFR) и тромбоцитарного факторов роста (PDGFR) [33]. Сравнительный молекулярно-генетический анализ первичных ОГМ у детей и взрослых показал значительные различия профиля нарушений как в самих сигнальных путях, так и в механизмах их активации. Так, при первичных высокозлокачественных ОГМ у детей невозможно однозначно выделить преобладание каких-либо молекулярных изменений. Например, мутации p53 проявляются у 27% пациентов, EGFR – у 5%, PDGFR – <5%, а ген ретинобластомы (Rb-1) нарушается лишь у 20–25% [28, 29, 37], а амплификацию гена циклинависимой киназы 4 (CDK4) – в 10–15% случаев. При этом у взрослых генетические изменения каскада Rb-1 выявлены в 80–85% случаев первичных ОГМ, в том числе гомозиготные делеции гена циклинависимой киназы N2A (CDKN2A) наблюдали в 70% случаев. Активация сигнального каскада EGFR в глиобластомах у детей связана с гиперэкспрессией рецептора на по-

верхности клетки в 80–85% случаев, а с амплификацией гена – в 5–6% случаев, у взрослых проявления механизмов амплификации и гиперэкспрессии встречаются одинаково часто – в 30–40% случаев [2, 11, 26].

Одним из основных механизмов изменения функциональной активности внутриклеточных сигнальных каскадов являются мутационные изменения генов. В первичных ОГМ у взрослых выявлены мутации, которые наиболее часто затрагивают сигнальный каскад EGFR (45% случаев), а гомолог вирусного онкогена саркомы v-Raf B1 у млекопитающих (BRAF) – в 5% случаев и гомолог RAS вирусного онкогена нейробластомы (NRAS) в 2% [19]. Наиболее часто встречающиеся мутации указанных каскадов: BRAF – V600E (5% случаев), NRAS – G12D (2% случаев), EGFRvIII – до 15%. В 0,6% процентах случаев глиальных опухолей у взрослых были выявлены точковые мутации генов PDGFRa и PI3KCA [25]. Анализ аналогичных мутационных изменений в педиатрических низкозлокачественных опухолях показал, что у детей чаще, чем у взрослых, был изменен сигнальный каскад BRAF (14% случаев), а мутаций гена Ras в первичных ОГМ у детей обнаружено не было. В число наиболее часто встречающихся мутаций BRAF, так же как и у взрослых, входит V600E, встречающаяся в 14% случаев.

Сравнительная характеристика известных данных о молекулярно-генетических изменениях в первичных ОГМ у детей и взрослых представлена в табл., из которой видно, что до настоящего времени преимущественное количество международных исследований проведено с использованием образцов опухолей, полученных от взрослых пациентов, а подобные работы при детских глиобластомах остаются единичными. При этом отмечается существенная недостаточность данных о мутационных изменениях сигнальных каскадов многих ростовых факторов в первичных ОГМ различной злокачественности у детей. Поэтому целью настоящей работы было исследование мутаций генов EGFR, BRAF, группы RAS, CDK4 и многих других (см. табл.), а также особенностей молекулярных механизмов патогенеза детских глиобластом.

Сравнительная характеристика молекулярных изменений при глиобластомах различной степени злокачественности у взрослых и детей

Comparative characteristics of the molecular changes in glioblastomas varying degrees of malignancy in adults and children

Молекулярные изменения	Взрослые (число образцов)	Дети (число образцов)	Ссылка
Амплификация EGFR	15 % AA (59) 40 % GB (46)	LGG 0 % (24) HGG 5–6 % (14)	[11]
Гиперэкспрессия EGFR	LGG + HGG 30–40 % (105)	LGG ? HGG 80–85 % (27)	[6]
EGFR vIII	LGG + HGG 10–30 % (105)	LGG ? HGG 17 % (35)	[2, 5]
Мутации EGFR (внеклеточный домен)	LGG + HGG 13,6 % (132)	LGG ? HGG 0 % (35)	[5, 24]
Амплификация PDGFRa	LGG + HGG 10–15 % (103)	LGG 0 % (24) HGG 8 % (14)	[18, 11]
Экспрессия PDGFRa PDGFRb	LGG + HGG 75 % (103) 24 % (103)	?	[18]
Мутации PTEN	LGG + HGG 20–30 % (123)	LGG ? GMB 0–17 % (6)	[21, 32]
Мутации BRAF (V600E)	LGG + HGG 6 % (34)	LG 6–14 % (94) HGG ?	[4, 25]
Мутации NRAS	LGG + HGG 2 % (93)	LG 0 % (94) HGG ?	[16; 25]
Мутации CDK4	16 % (500)	?	[10]

Примечания: AA – анапластические астроцитомы (anaplastic astrocytomas); GB – глиобластома (glioblastoma); LGG – низкозлокачественные ОГМ (low grade gliomas); HGG – высоко-злокачественные ОГМ (high grade gliomas); EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor); PDGFRa(β) – рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа (бета) (platelet-derived growth factor receptor alfa (beta)); PTEN – фосфатаза и гомолог тензина (phosphatase and tensin homolog); BRAF – гомолог вирусного онкогена саркомы v-Raf B1 у млекопитающих (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog v-Raf B1); NRAS – гомолог вирусного онкогена нейробластомы (neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog); CDK4 – циклин-зависимая киназа 4 (cyclin-dependent kinase 4)

Клинический опыт применения низкомолекулярных ингибиторов тирозин-киназ

Несмотря на ограниченность клинических исследований таргетных препаратов у детей, были получены и опубликованы некоторые интересные результаты.

Так, в исследовании I фазы изучено параллельное применение эрлотиниба и лучевой терапии у больных первичными глиальными опухолями головного мозга. Несмотря на то что определение эффективности и влияния на выживаемость не входило в цели данного исследования, показанные результаты, а именно 56% 1-годичной выживаемости и 40% 2-летней выживаемости представляются весьма интересными [7].

Помимо ингибиторов EGFR в исследовании первой фазы также был изучен препарата иматиниб, первичной мишенью которого является тирозин-киназа C-kit, однако в исследованиях *in vitro* была выявлена способность иматиниба угнетать также и тромбоцитарные факторы роста альфа и бета, а также инсулиновый ростовой фактор. В указанной клинической работе применение этого препарата не сопровождалось положительным клиническим эффектом, а лишь увеличило частоту кровоизлияний у больных с опухолями, локализованными в стволе головного мозга [30].

Развитие иматиниб-мезилата, селективного ингибитора тирозин-киназ, включая c-abl, c-kit и PDGFR, подчеркивает участие этих рецепторов не только в онкогенных механизмах, но и в лечении пациентов с опухолями со скрытыми изменениями этих тирозин-киназ. Иматиниб высокоэффективен в лечении стромальных желудочно-кишечных опухолей с активацией мутаций c-kit, в основном в exon 11 и также эффективен в GIST с альтернативной активацией мутаций PDGFR-альфа.

В настоящее время проводится несколько различных исследований по применению ингибиторов фарнезил-трансферазы и mTOR.

Заключение

Несмотря на развитие нейрохирургической техники методик ранней диагностики, лечение первичных злокачественных опухолей головного мозга у детей представляет серьезную проблему. За последние десятилетия не было достигнуто значимых результатов, а именно не было получено увеличение ни безрецидивной, ни общей выживаемости. Исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе возникновения и прогрессии опухолей, привело к появлению нового класса препаратов с таргетным механизмом действия, в том числе низкомолекулярных ингибиторов тирозин-киназных рецепторов. Использование их позволяет воздействовать на ключевые механизмы, отвечающие за ангиогенез, инвазию опухолевых клеток и, как следствие, выживаемость больных. Несмотря на динамичное развитие этого направления, ряд вопросов остается без ответа. В первую очередь это ключевые отличия в патогенетических механизмах детских и взрослых опухолей головного мозга. Сейчас можно однозначно говорить о различиях в ключевых механизмах, лежащих в основе возникновения этих новообразований в разных возрастных группах.

Остаются неизученными роль и частота изменений регуляторных ферментов основных сигнальных каскадов.

Наиболее перспективными с точки зрения авторов является описание специфических молекулярных путей и онкогенных механизмов резистентности опухолей и возникновения рецидивов. Уже имеющиеся данные позволили создать целый ряд препаратов, успешно ингибирующих важнейшие элементы сигнальных путей в злокачественных опухолях.

Дальнейшее исследование ключевых ферментов сигнальных путей позволит применить уже имеющийся арсенал таргетных препаратов для попыток терапии глиальных опухолей у детей.

Солтан Павел Сергеевич,
нейрохирург РНХИ им. А.И. Поленова
e-mail: Pasha-soltan@yandex.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Albright Al., Pollack If., Adelson Pd. et al. *Outcome data and analysis in pediatric neurosurgery // Neurosurgery.* — 1999. — Vol. 45. — P. 101–106.
2. Aldape K.D., Ballman K., Furth A et al. *Immunohistochemical detection of EGFRvIII in high malignancy grade astrocytomas and evaluation of prognostic significance // J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2004. — Vol. 63. — P. 700–707.
3. Antonelli M., Buttarelli Fr., Arcella A. et al. *Prognostic significance of histological grading, p53 status, YKL-40 expression, and IDH1 mutations in pediatric high-grade gliomas // J. Neurooncol.* — 2010. — Vol. 99. — P. 209–215.
4. Basto D., Trovisco V., Lopes Jm. et al. *Mutation analysis of B-RAF gene in human gliomas // Acta Neuropathol.* — 2005. — Vol. 109. — P. 207–210.
5. Bax Da., Gaspar N., Little Se. et al. *EGFRvIII deletion mutations in pediatric high-grade glioma and response to targeted therapy in pediatric glioma cell lines // Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 5753–5761.
6. Bredel M., Pollack I.F., Hamilton Rl. et al. *Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in high-grade non-brainstem gliomas of childhood // Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 5. — P. 1786–1792.
7. Broniscer A., Baker Sj., Stewart Cf. et al. *Phase I and pharmacokinetic studies of erlotinib administered concurrently with radiotherapy for children, adolescents, and young adults with high-grade glioma // Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 701–707.
8. Cairncross G., Berkey B., Shaw E. et al. *Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendrogloma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402 // J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 2707–2714.
9. Cohen Kj., Broniscer A., Glod J. *Pediatric glial tumors // Curr. Treat. Options Oncol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 529–536.
10. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways // *Nature.* — 2008. — Vol. 455. — P. 1061–1068.
11. Di Sazio A., Morra I., Pradotto L. et al. *Molecular genetic changes in a series of neuroepithelial tumors of childhood // J. Neurooncol.* — 2002. — Vol. 59. — P. 117–122.
12. Estlin Ej., Lashford L., Ablett S et al. *Phase I study of temozolamide in paediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group // Br. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 78. — P. 652–661.
13. Finlay Jl., Zacharoulis S. *The treatment of high grade gliomas and diffuse intrinsic pontine tumors of childhood and adolescence: a historical – and futuristic – perspective // J. Neurooncol.* — 2005. — Vol. 75. — P. 253–266.
14. Freeman Cr., Farmer Jp. *Pediatric brain stem gliomas: a review // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 40. — P. 265–271.
15. Fulton Ds., Urtasun Rc., Scott-Brown I et al. *Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study // J. Neurooncol.* — 1992. — Vol. 14. — P. 63–72.
16. Jeuken J., Van Den Broecke C., Gijssen S et al. *RAS/RAF pathway activation in gliomas: the result of copy number gains rather than activating mutations // Acta Neuropathol.* — 2007. — Vol. 114. — P. 121–133.
17. Kaatsch P., Rickert Ch., Kuhl J. et al. *Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children // Cancer.* — 2001. — Vol. 92. — P. 3155–3164.
18. Knobbe Cb., Reifenberger G. *Genetic alterations and aberrant expression of genes related to the phosphatidyl-inositol-3'-kinase/protein kinase B (Akt) signal transduction pathway in glioblastomas // Brain Pathol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 507–518.
19. Knobbe Cb., Reifenberger J., Reifenberger G. *Mutation analysis of the Ras pathway genes NRAS, HRAS, KRAS and BRAF in glioblastomas // Acta Neuropathol.* — 2004. — Vol. 108. — P. 467–470.
20. Kramarova E., Stiller Ca. *The international classification of childhood cancer // Int. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 68. — P. 759–765.
21. Kraus Ja., Felsberg J., Tonn Jc. et al. *Molecular genetic analysis of the TP53, PTEN, CDKN2A, EGFR, CDK4 and MDM2 tumour-associated genes in supratentorial primitive neuroectodermal tumours and glioblastomas of childhood // Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 28. — P. 325–333.
22. Laigle-Donadey F., Doz F., Delattre Jy. *Brain-stem gliomas in children and adults // Curr. Opin. Oncol.* — 2008. — Vol. 20. — P. 662–667.
23. Lashford Ls., Thiesse P., Jouvet A. et al. *Temozolamide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study // J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 4684–4691.
24. Lee Jc., Vivanco I., Beroukhim R et al. *Epidermal growth factor receptor activation in glioblastoma through novel missense mutations in the extracellular domain // PLoS Med.* — 2006. — Vol. 3. — P. e485.
25. Macconnail Le., Campbell Cd., Kehoe Sm. et al. *Profiling critical cancer gene mutations in clinical tumor samples // PLoS One.* — 2009. — Vol. 4. — P. e7887.

26. Nakamura M., Shimada K., Ishida E et al. Molecular pathogenesis of pediatric astrocytic tumors // *Neuro Oncol.* — 2007. — Vol. 9. — P. 113–123.
27. Pollack If. Brain tumors in children // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 1500–1507.
28. Pollack If., Finkelstein Sd., Burnham J. et al. Age and TP53 mutation frequency in childhood malignant gliomas: results in a multi-institutional cohort // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 7404–7407.
29. Pollack If., Finkelstein Sd., Woods J. et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 420–427.
30. Pollack If., Jakacki Ri., Blaney Sm. et al. Phase I trial of imatinib in children with newly diagnosed brain-stem and recurrent malignant gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium report // *Neuro Oncol.* — 2007. — Vol. 9. — P. 145–160.
31. Prati C., Mongiorgi R., Bertocchi G. et al. Dental composite resin porosity and effect on water absorption // *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* — 1991. — Vol. 67. — P. 409–414.
32. Rasheed Bk., Stenzel Tt., McLendon Re et al. PTEN gene mutations are seen in high-grade but not in low-grade gliomas // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57. — P. 4187–4190.
33. Reifenberger G., Collins Vp. Pathology and molecular genetics of astrocytic gliomas // *J. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 82. — P. 656–670.
34. Rickert Ch., Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification // *Child's Nerv Syst.* — 2001. — Vol. 17. — P. 503–511.
35. Sposto R., Ertel Ij., Jenkins Rd. et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group // *J. Neurooncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 165–177.
36. Stupp R., Mason Wp., Van Den Bent MJ. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 987–996.
37. Ueki K., Ono Y., Henson JW. et al. CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated // *Cancer Res.* — 1996. — Vol. 56. — P. 150–153.
38. Wisoff Jh., Boyett Jm., Berger Ms et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945 // *J. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 89. — P. 52–59.
39. Yip S., Iafrate Aj., Louis Dn. Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2008. — Vol. 67. — P. 1–15.



© Коллектив авторов, 2014

АБСЦЕСС БОКОВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ У МЛАДЕНЦА. ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Д.А. Мирсадыков, А.М. Миножов, М.М. Абдумажитова, Д.И. Хамидуллаев

Ташкентский областной многопрофильный медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

Ферганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи,

Фергана, Республика Узбекистан

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Фергана, Республика Узбекистан

Представлено наблюдение хирургического лечения ребенка с абсцессом бокового желудочка мозга, развившимся на фоне дренирования внутрижелудочкового кровоизлияния. В демонстрируемом наблюдении у ребенка при ВЖК IV степени с промежутком примерно в 1 месяц было выполнено наружное дренирование боковых желудочков первоначально с одной, затем с другой стороны. Дренирование осложнилось формированием очага воспалительной инфильтрации пара- и интравентрикулярной локализации. Предполагалась хроническая гематома в стадии воспалительной инкапсуляции, но не исключалась полностью и врожденная опухоль. С целью: 1) устранения сдавления мозга; 2) санации очага воспалительной инфильтрации пациенту произведена операция: удаление многокамерного абсцесса правого бокового желудочка. Своевременно принятное, вероятно, единственно верное решение (прямое открытое вмешательство с удалением абсцесса) позволило получить вполне благоприятный результат. Объективизировать истинные причины формирования внутрижелудочкового абсцесса не представлялось возможным. Особенностью данного наблюдения явилось следующее: 1) поздний дебют геморрагической болезни новорожденных; 2) IV степень ВЖК по шкале L. Papile; 3) длительное течение заболевания; 4) избирательный лизис свертков крови боковых желудочков на фоне наружного дренирования; 5) формирование воспалительного ограниченного очага в полости бокового желудочка; 6) многокамерность абсцесса бокового желудочка.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия, младенец, осложнения, внутрижелудочный абсцесс, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, хирургическое лечение.

ABSCESS OF THE LATERAL VENTRICLE AS A COMPLICATION OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN INFANT. PRACTICAL NOTES

D.A. Mirsadykov, A.M. Minozhov, M.M. Abdumazhitova, D.I. Khamidullaev

Polyfunctional Medical Centre of Tashkent region, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Fergana branch of the Republican scientifically center of emergency medicine, Fergana, Republic of Uzbekistan

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

The observation of surgical treatment of child with abscess of brain's lateral ventricle developed on the background of intraventricular hemorrhage's (IVH) drainage is presented. In the displayed observation in child with IVH of the fourth degree with the internal of approximately one month, external drainage of lateral ventricles primarily from one, then from the other side was performed. Drainage was complicated by forming of center of inflammatory infiltration of para- and intraventricular localization. It was supposed that it was a chronic hematoma in the stage of inflammatory encapsulation, but a congenital tumor wasn't completely excluded. With the purpose of: 1) elimination of brain's compression; 2) sanitation of inflammatory infiltration's center the operation was made to the patient: removal of multilocular abscess of right lateral ventricle. Probably the only correct decision which is made in time (direct open intervention in the removal of abscess) made it possible to obtain quite favorable result. It wasn't possible to objectivity true reasons of forming of intraventricular abscess. The peculiarities of the given observation are the following: 1) late debut of hemorrhage disease in newborns; 2) IV degree of IVH by the scale of L. Papile; 3) prolonged cause of the disease; 4) selective lysis of blood coagulates of lateral ventricles on the background of external

drainage; 5) forming of inflammatory limited center in the lateral ventricle's cavity; 6) multilocularity of the lateral ventricle's abscess.

Key words: *intraventricular hemorrhage, posthemorrhagic hydrocephalus, infant, complications, intraventricular abscess, magnetic resonance imaging, computed tomography, surgical treatment.*

Не всё, что является фактом, заслуживает того, чтобы быть описанным.

Вольтер

Высокий уровень перинатальной смертности детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) (до 39,5%) диктует необходимость детального изучения этой патологии и ее последствий [7, 20, 24, 29, 30]. Перспективность этого положения подтверждается тем, что применение современных технологий и выбор индивидуальной тактики лечения ВЖК у новорожденных показали снижение летальности до 15,5% [20]. ВЖК может рассматриваться как нозологическая единица, основное заболевание и ведущая причина смерти [16]. Причинами плохих исходов при ВЖК у новорожденных являются выраженность кровоизлияния, недоношенность, гипоксия, сопутствующая внемозговая патология, а также быстрое прогрессирование гидроцефалии [13, 15, 16, 23, 29]. Длительное нахождение кровяных свертков в ликворопроводящей системе считается неблагоприятным фактором и часто сопровождается формированием постгеморрагического гидроцефального синдрома [4, 5, 11, 25, 30].

Консервативная терапия при окклюзионных разновидностях ВЖК малоэффективна, так как в 80% случаев сопровождается летальностью, и в 20% — тяжелой инвалидизацией. Хирургическое лечение при тяжелых формах ВЖК сопровождается летальностью в 58,6% [3, 20, 29]. Простым, доступным и сравнительно эффективным методом хирургического лечения ВЖК является наружное дренирование боковых желудочков [4, 6, 10]. Высокий риск инфекционно-воспалительных осложнений в процессе длительного наружного дренирования при ВЖК (от 2,6 до 50%) является основным недостатком хирургии этой патологии [3, 6, 8, 20]. Однако авторы обращают внимание на то, что правильное наложение дре-

нажа и уход за ним, а также применение антибиотиков с профилактической целью может снизить количество таких осложнений в 3 раза [17–19, 25, 34].

Инфекционно-воспалительные, а особенно гнойные заболевания головного мозга остаются ключевой проблемой неврологии и нейрохирургии [1, 12, 32]. Внутричерепные абсцессы в детском возрасте составляют 1–2% по отношению ко всем заболеваниям центральной нервной системы, а летальность колеблется в пределах 8,7–21% [14, 21, 22]. Несмотря на широкое обсуждение в литературе проблем абсцессов мозга, статистическими данными об абсцессе бокового желудочка как следствии инфицирования внутрижелудочковой гематомы мы не располагаем [26–28, 31, 33, 35].

В этой связи считаем необходимым представить клиническое наблюдение, при котором внутрижелудочковое кровоизлияние у младенца на фоне наружного вентрикулярного дренирования реализовалось в многокамерный абсцесс бокового желудочка мозга.

Мальчик 3,5 месяцев поступил в нейрохирургическое отделение Ташкентского областного многопрофильного медицинского центра (ТОММЦ) путем перевода из детского стационара регионального уровня, не располагающего нейрохирургическим отделением, но имеющего в штате нейрохирурга-консультанта. В указанной клинике ребенок находился на протяжении 2-х месяцев. Из анамнеза выяснилось, что начало заболевания острое (в возрасте 1,5 мес.) — со рвоты и плача. Ребенок был госпитализирован в инфекционную больницу. На следующие сутки после исключения инфекционной патологии мальчика перевели в региональный детский стационар и госпитализировали в отделение реанимации.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок в семье 2-й, от II беременности, которая протекала на фоне угрозы прерывания. Роды

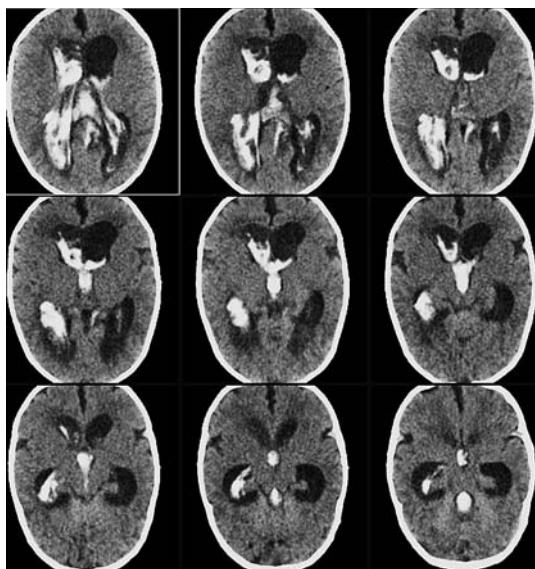


Рис. 1. МСКТ (серия аксиальных срезов): определяется расширение желудочковой системы мозга на фоне заполнения ее гиперденсивной гематомой. Просматривается распространение кровоизлияния в паренхиму паравентрикулярного белого вещества справа

Fig. 1. Multi-spiral computer tomography (MSCT) (series of axial scans) determined the expansion of the ventricular system of the brain against the background of its filling with hyperdense hematoma. Hemorrhage spreads into the parenchyma of the paraventricular white matter on the right side

в срок, головным предлежанием. Ребенок закричал сразу, к груди приложили в первый день, сосал активно. Вес при рождении 2550 г. Перенесенные заболевания: в возрасте 1 месяца воспаление верхних дыхательных путей, в возрасте 40 дней имела место дисфункция кишечника.

При поступлении в детский стационар (согласно медицинской документации) сознание было нарушено по типу сопора. Реакция зрачков на свет снижена, рефлексы угнетены. Окружность головы 38 см, большой родничок $3,5 \times 3,5$ см, не напряжен, пульсацию передавал слабо. В связи с возбуждением и судорогами проводилась медикаментозная седация. По мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) было выявлено кровоизлияние в желудочки мозга IV степени (рис. 1), в связи

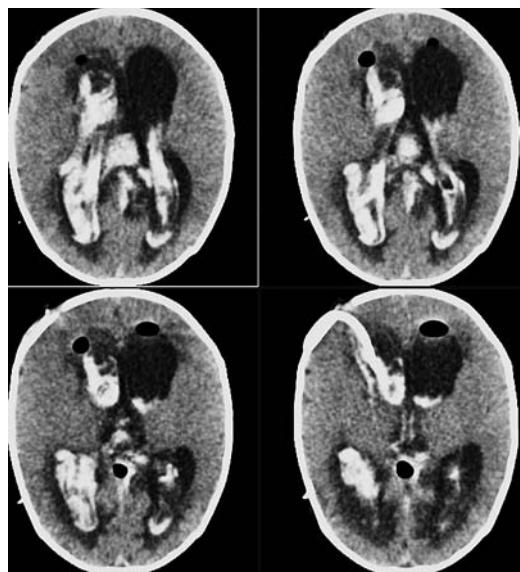


Рис. 2. МСКТ (серия аксиальных срезов): течение патологического процесса в динамике дренирования гематомы. В полости правого бокового желудочка находится катетер наружного дренажа. Пузырьки воздуха в желудочках мозга

Fig. 2. MSCT (series of axial scans). The pathologic process in the dynamics of drainage of hematoma. Outer drainage catheter is in the cavity of the right lateral ventricle. Air bubbles in the ventricles of the brain

с чем выполнена операция дренирования правого бокового желудочка (рис. 2). По мере санации ликвора (через 3 недели после установки) дренаж был удален (рис. 3). После кратковременной ремиссии через 2-е суток после удаления дренажа состояние ребенка вновь ухудшилось, стал капризным, сонливым, безразличным к окружающему, отказывался от груди, отмечалась рвота, повысилась температура тела до $37,7$ °C, стал запрокидывать голову назад, появился вынужденный поворот глаз влево.

В соответствии с клиническим течением и по результатам МСКТ (рис. 4) в возрасте 3-х месяцев (через 1,5 месяца от момента начала заболевания) была проведена операция: дренирование левого бокового желудочка (ликворное давление составило 350 мм вд. ст). При МСКТ вентрикулографии (введено 4,5 мл омнипак 300), выполненной в связи с асимметричной вентрикуломегалией, контраст обна-

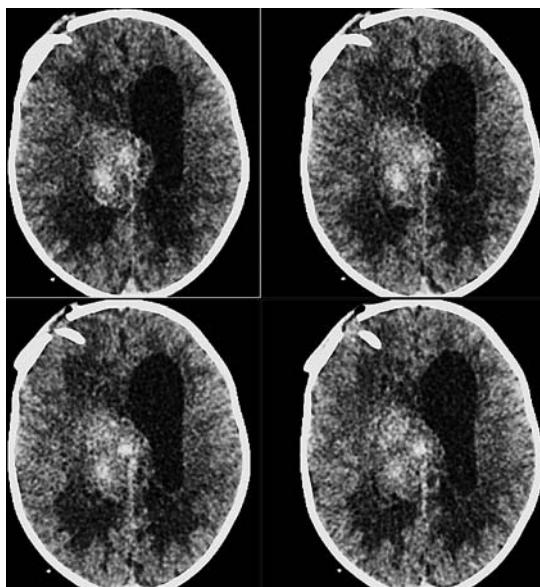


Рис. 3. МСКТ (серия аксиальных срезов): течение патологического процесса в динамике дренирования гематомы. Гематома имеет тенденцию к снижению плотности. Интра-, паравентрикулярный сверток в теле правого бокового желудочка приобретает овальную форму

Fig. 3. MSCT (series of axial scans). The pathologic process in the dynamics of drainage of hematoma. Hematoma tends to decrease density. Intra-, paraventricular convolution in the body of the right lateral ventricle becomes oval

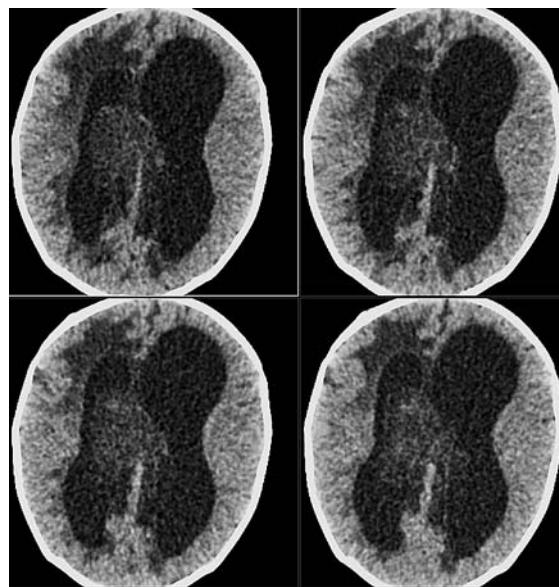


Рис. 4. МСКТ (серия аксиальных срезов): интра-, паравентрикулярный сверток в теле правого бокового желудочка изоденсивен. Асимметричная вентрикуломегалия. Перивентрикулярный отек просматривается преимущественно у правого бокового желудочка

Fig. 4. MSCT (series of axial scans). Izodensive intra-, paraventricular convolution in the body of the right lateral ventricle. Asymmetric ventriculomegaly. Paraventricular edema seen predominantly in the right lateral ventricle

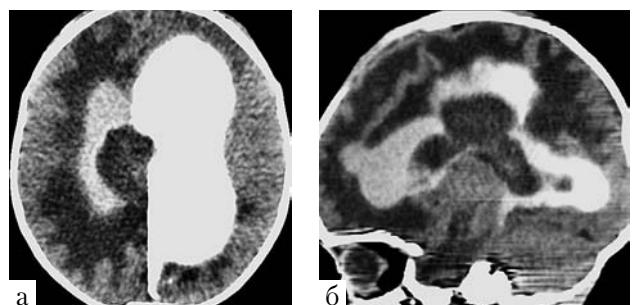


Рис. 5. МСКТ вентрикулография (а – аксиальный срез, б – парасагиттальный срез). Конtrастный препарат заполняет желудочковую систему мозга за исключением «дефекта наполнения» в полости правого бокового желудочка. Патологический интра-, паравентрикулярный очаг примыкает к сосудистому сплетению правого бокового желудочка

Fig. 5. MSCT ventriculography (a – axial scan, б – parasagittal scan). Contrast agent fills the ventricular system, with the exception of “filling defect”, in the cavity of the right lateral ventricle. Pathological intra-, paraventricular area adjacent to the choroid plexus of the right lateral ventricle

ружен во всех желудочках мозга. В субарахноидальные пространства омнипак не распространился (рис. 5). В последующие дни через дренаж проводилось промывание полости желудочков растворами антибиотиков. За сутки в среднем из дренажа выделялось до 40,0 мл ликвора желтого цвета. На фоне наружного дренирования наблюдалась санация жидкости, и состояние ребенка улучшилось, уменьшилась капризность, перестал запрокидывать голову назад, появился аппетит. На 12–14-й день от момента установки дренажа в отделяемом из желудочков выявлена примесь хлопьев. По бактериологическому исследованию ликвора: роста микроорганизмов не обнаружено. Выявление хлопьев в отделяемом ликворе вынудило внести ясность в текущий патологический процесс.

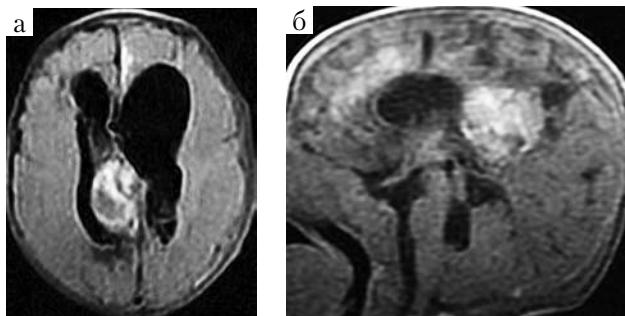


Рис. 6. МРТ (а – аксиальный срез; б – сагиттальный срез). Патологический конгломерат неоднородной интенсивности сигнала в полости правого бокового желудочка и в паравентрикулярном веществе

Fig. 6. MRI (a – axial scan, б – sagittal scan). Pathological conglomerates with heterogeneous signal intensity in the cavity of the right lateral ventricle and in the paraventricular matter

Для детализации образования, обнаруженного по МСКТ вентрикулографии, была выполнена МРТ (рис. 6).

Обнаружение по МРТ- и МСКТ-вентрикулографии ограниченного объемного образования бокового желудочка явилось основанием для перевода ребенка в нейрохирургический стационар.

При поступлении в ТОММЦ состояние ребенка тяжелое. Фебрильно лихорадит. Дыхание самостоятельное, пульс 132. Мальчик в сознании, лежит с открытыми глазами, за предметами не прослеживает. Сходящееся косоглазие и неравномерность глазных яблок по вертикальной оси. Корнеальные рефлексы угнетены. Брюшные рефлексы угнетены. Сухожильные рефлексы оживлены. Тонус мышц рук снижен, ног – повышен. Рефлекс Бабинского с двух сторон. На боль слабо отдергивает конечности. Голову не удерживает. Окружность головы 39 см, большой родничок 4×4 см, несколько выбухает, пульсацию мозга передает слабо. Офтальмологическое обследование выявило ангиопатию сосудов сетчатки и субатрофию дисков зрительных нервов. По клиническому анализу показатели красной и белой крови оставались в пределах допустимых колебаний.

Тяжесть состояния ребенка в целом была обусловлена нарастающими проявлениями

компрессии и дислокации мозга, а также инфекционно-воспалительным процессом. Сложившиеся обстоятельства: 1) локальная организация паренхиматозно-вентрикулярного свертка крови; 2) нарушение ликвородинамики с прогрессирующей вентрикуломегалией; 3) отсутствие эффекта от длительного закрытого наружного вентрикулярного дренирования; 4) отсутствие эффекта от медикаментозного лечения; 5) появление хлопьев воспалительного характера в отделяемом по вентрикулярному дренажу; 6) длительная некупируемая лихорадка – явились показаниями к операции. С целью: 1) устранения сдавления мозга; 2) санации очага воспалительной инфильтрации пациенту произведена операция: костно-пластика трепанация в правой теменной области, удаление многокамерного абсцесса правого бокового желудочка, дренирование правого бокового желудочка, НСГ-навигация.

Ход операции: краниотомия в правой теменной области. При нейросонографии (НСГ) визуализирован патологический очаг. Твердая оболочка мозга рассечена дугообразно. Кора мозга розового цвета, извилины местами истончены, борозды углублены. Пункция коры мозга канюлей под контролем НСГ-навигации. Определена траектория и глубина расположения патологического образования. Выполнена кортикотомия в верхней теменной дольке и на глубине 2,5 см обнаружена багрово-серого цвета патологическая ткань. При ее рассечении получена мутная, тягучая жидкость. Дальнейшее продвижение вдоль патологического образования привело к обнажению бокового желудочка. Медиальные стенки бокового желудочка матово-желтого цвета. В средних отделах тела желудочка определяется серого цвета, неправильной овальной формы воспалительный конгломерат железистой консистенции, который при операции был удален. При ревизии желудочка спереди обнаружено образование размерами $1,5 \times 1,5$ см, грубо спаянное с эпендимой желудочка и с сосудистым сплетением. При попытке выделить его оно вскрылось, и выделился желтовато-зеленого цвета гной. Кап-

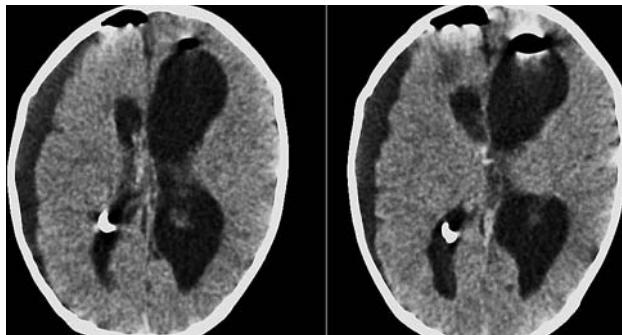


Рис. 7. МСКТ после операции, аксиальные срезы. Воздух в субдуральном пространстве правого полушария и в переднем роге левого бокового желудочка. Протяженный сигнал от скопления жидкости в субдуральном пространстве правого полушария. В просвете правого бокового желудочка пассивный промывной дренаж

Fig. 7. MSCT after surgery, axial scans. The air in the subdural space of the right hemisphere and in the anterior horn of the left lateral ventricle. Extended signal from accumulated fluid in the subdural space of the right hemisphere. Passive washing drainage in the cavity of the right lateral ventricle

сугла гнойника мобилизована и удалена. При дальнейшей ревизии стала доступной визуализация отверстия Монро, по которому поступает ликвор. В полость бокового желудочка помещен дренаж.

Послеоперационный диагноз: Геморрагическая болезнь новорожденных с поздним дебютом, кровоизлияние в желудочки мозга с прорывом крови в правую теменную долю. Внутренняя асимметричная окклюзионная тетравентрикулярная гидроцефалия. Многокамерный абсцесс тела правого бокового желудочка. Вентрикулит, хориоэнцефалит. Гипертензионно-дислокационный синдром, симптоматическая эпилепсия. Состояние после наружного дренирования обоих боковых желудочек.

Через дренаж ежедневно проводилось промывание полости желудочек растворами антибиотиков. Состав вентрикулярного ликвора из дренажа характеризовался воспалительными явлениями (белок в пределах 0,2–0,33 г/л, преимущественно нейтрофильный цитоз от 15/3 до 60/3). Первоначальные порции ликвора содержали большое количество эритроцитов раз-

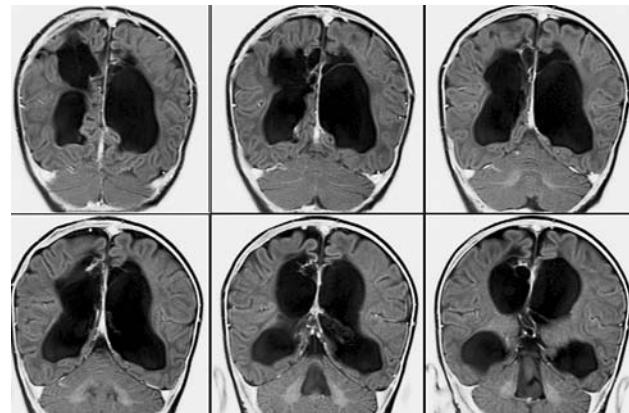


Рис. 8. МРТ через 2 месяца после операции (серия фронтальных срезов), изображения view inverse. Желудочковая система мозга расширена. Определяется раневой ход от открытой операции

Fig. 8. MRI 2 months after surgery (series of frontal scans), “view inverse” mode. Expanded ventricular system of the brain. Determined the course of the open surgery

личной стадии лизирования. Вентрикулярный дренаж удален на 13-е сутки после операции. Заживление раны первичное.

В послеоперационном периоде, который протекал гладко, мать отметила, что ребенок стал активным, улучшился аппетит, появились положительные эмоции. Постепенно глаза стали ровнее. При контрольной МСКТ послеоперационных осложнений в полости черепа не определяется. Признаков компрессии и дислокации мозга нет (рис. 7). В компенсированном состоянии мальчик был выписан. При контрольном амбулаторном осмотре через 2 месяца имеет место левосторонний гемипарез в 4 балла, голову удерживает, сидит, развивается соответственно возрасту. По данным МРТ определяется вентрикуломегалия (рис. 8).

Особенностями данного наблюдения явились следующие обстоятельства:

1. Поздний дебют геморрагической болезни новорожденных;
2. IV степень ВЖК по шкале L. Papile;
3. Длительное течение заболевания;
4. Избирательный лизис свертков крови боковых желудочек на фоне наружного дренирования;

5. Формирование воспалительного ограниченного очага в полости бокового желудочка и в паравентрикулярной паренхиме мозга;

6. Многокамерность абсцесса бокового желудочка.

Мы допускаем, что у больного в очаге организации гематомы произошли ранние и поздние реакции, в том числе лейкоцитарная инфильтрация с некротическими изменениями, а впоследствии — лимфоцитарная реакция и пролиферация сосудов, что на фоне наружного дренирования желудочеков привело к формированию абсцесса [2, 9, 16].

Возможно, что в данном наблюдении речь идет не об абсцессе как таковом (с его характерными этиологическими причинами), а о нагноившейся внутрижелудочковой инкапсулированной хронической гематоме. Мы не исключаем, что гнойник явился следствием погрешностей ухода за вентрикулярным дренажем в условиях неспециализированного стационара.

В представленном наблюдении интерес представляет то обстоятельство, что при трансформации хронической внутрижелудочковой гематомы в абсцесс вполне допустимым и эффективным методом лечения, вопреки травматичности и агрессивности, может быть открытая операция с последующим дренированием желудочеков. Нужно признать, что она является хотя и крайней, но всё же оправданной мерой.

Таким образом, феномен эволюции внутрижелудочкового кровоизлияния в абсцесс бокового желудочка мозга, несомненно, имеет практическое и теоретическое значение.

Мирсадыков Даниёр Абдулхаевич
e-mail: mirsadikov@mail.ru

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Артарян А.А. Абсцессы головного мозга у детей. Учебное пособие. — М., 1986.

2. Беликова М.Э. Инфекционно-воспалительная патология у новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы: иммунологические механизмы ее развития, прогнозирование, профилактика, коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2008.

3. Бродский Ю.С., Вербова Л.Н. Субдуральные гематомы у детей грудного возраста. — Киев: Здоров'я, 1990.

4. Васильев С.А. Хирургическое лечение артериальных аневризм головного мозга, осложненных кровоизлиянием в желудочки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.

5. Галкина Т.Н. Организация медицинской помощи и многофакторный анализ исходов нетравматических внутричерепных кровоизлияний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000.

6. Гринберг М.С. Руководство по нейрохирургии. 5-е изд. — М., 2010.

7. Зиненко Д.Ю. Клинико-патогенетическая характеристика постгеморрагической гидроцефалии, оптимизация ее диагностики и лечения у недоношенных детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010.

8. Зозуля Ю.А., Цымбалюк В.И., Ткачик И.П. Нозокомиальные инфекции в нейрохирургии: проблемы и поиск решений. Профилактика нозокомиальных инфекций с позиций доказательной медицины // Украинский нейрохирургический журнал. — 2008. — № 1. — С. 9–16.

9. Зяблицев И.Ф. Определение сроков давности инфарктов и кровоизлияний в головном мозге по макро- и микроскопическим признакам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1998.

10. Касьянов В.А. Дифференцированное лечение внутричерепных перинатальных кровоизлияний у новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 2009.

11. Крюков Е.Ю. Оптимизация медицинской помощи при нейрохирургической патологии, выявленной у плодов и новорожденных: системный подход: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2012.

12. Лебедев В.В., Евдокимова Н.В. О значении некоторых факторов в развитии внутричерепных гнойных осложнений у нейрохирургических больных // Нейрохирургия. — 2007. — № 1. — С. 8–13.

13. Назаралиев М.С. Алгоритм диагностики и совершенствование способов хирургического лечения родовой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2011.

14. Орлов Ю.А., Сармиенто О. Абсцессы головного мозга у детей // Актуальные вопросы нейрохирургии детского возраста. — Л., 1990. — С. 242–244.

15. Орлов Ю.А., Касьянов В.А. Дифференцированное лечение перинатального внутричерепного кровоизлияния у новорожденных // Украинский нейрохирургический журнал. — 2008. — № 1. — С. 50–53.

16. Расстройства кровообращения центральной нервной системы в перинатальном периоде /

- В.В. Власюк, В.П. Туманов // Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей / Под ред. Т.Е. Ивановской и Л.В. Леоновой. – М.: Медицина, 1989. – С. 139–159.
17. Ромоданов А.П., Зозуля Ю.А. К методике длительного дренирования системы боковых желудочков мозга // Вопросы нейрохирургии. – 1955. – № 4. – С. 15–17.
18. Ростоцкая В.И. Хирургическое лечение окклюзионной гидроцефалии у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1966.
19. Салазкина С.И. Длительный дренаж боковых желудочков мозга при окклюзионной гидроцефалии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1969.
20. Семенков О.Г. Оптимизация высокотехнологической медицинской помощи новорожденным с тяжелыми формами внутрижелудочковых кровоизлияний (нейрохирургические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2010.
21. Убайдуллаева З.Н. Абсцессы головного мозга у детей (клиника, диагностика и хирургическое лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987.
22. Усанов Е.И., Лягин А.П., Кириченко К.Н. и соавт. Опыт лечения больных с абсцессами головного мозга // Материалы I Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. – М., 2003. – С. 219–220.
23. Уфимцева Л.А., Аронский Е.В., Куррова Э.Г. и соавт. Катамнестическое изучение состояния здоровья детей, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2003. – № 1. – С. 49–52.
24. Черняховский О.Б. Клинические и метаболические нарушения у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях. Обоснование коррекции, критерии диагностики и прогноза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2008.
25. Ширшов А.В. Наружное вентрикулярное дренирование у больных с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995.
26. Chen S.T., Tang L.M., Ro L.S. Brain abscess as a complication of stroke // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 696–698.
27. Dashti S.R., Baharvahdat H., Sauvageau E. et al. Brain abscess formation at the site of intracerebral hemorrhage secondary to central nervous system vasculitis // Neurosurg Focus. – 2008. – Vol. 24. – E12.
28. Eser O., Cosar M., Aslan A. et al. Intracerebral hematoma complicated with brain abscess in an infant. Case report // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). – 2008. – Vol. 48. – P. 176–178.
29. Gupta S.N., Kechli A.M., Kanamalla U.S. Intracranial hemorrhage in term newborns: Management and outcomes // Pediatric neurology. – 2009. – Vol. 40. – № 1. – P. 1–12.
30. Luciano R., Velardi F., Romagnoli C. et al. Failure of fibrinolytic endoventricular treatment to prevent neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus // Child's Nerv. Syst. – 1997. – Vol. 13. – P. 73–76.
31. Nielsen H., Carsten G., Harmsen A. Cerebral abscess: Etiology and pathogenesis, symptoms, diagnosis and treatment: A review of 200 cases from 1935–1976 // Acta Neurol. Scand. – 1982. – Vol. 65. – P. 609–622.
32. Osenbach R.K., Loftus C.M. Diagnosis and management of brain abscess // Neurosurg. Clin. North Am. – 1992. – Vol. 3. – P. 403–420.
33. Rigante L., Tufo T., Scoppettuolo G., Donato C., Mangiola A. Brain abscess developing in a non-operated spontaneous intracerebral hemorrhage: A case report and literature review // Turkish neurosurgery. – 2013. – Vol. 23; № 6. – P. 835–839.
34. Riva-Cambrin J., Shannon C.N., Holubkov R. et al. Center effect and other factors influencing temporization and shunting of cerebrospinal fluid in preterm infants with intraventricular hemorrhage. Clinical article // J. Neurosurg. Pediatrics. – 2012. – Vol. 9. – P. 69–72.
35. Takeuchi H., Fujita T., Ebisu T., Mineura K. Primary intracerebral hemorrhage due to probable cerebral amyloid angiopathy complicated by brain abscess: Case report // No Shinkei Geka. – 2007. – Vol. 35 (5). – P. 489–493.

© В.А. Хачатрян, К.В. Сысоев, 2014

ОБ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМАХ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ФИКСИРОВАННОГО СПИННОГО МОЗГА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

В.А. Хачатрян, К.В. Сысоев

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

В обзоре приведены данные отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблемам патогенеза, диагностики и лечения синдрома фиксированного спинного мозга (СФСМ). Рассмотрены вопросы классификации, а также проблемы определения показаний к хирургическому лечению СФСМ при различных патологических состояниях. Предложен новый принцип разделения СФСМ. Обсуждаются пути совершенствования диагностики и улучшения результатов лечения СФСМ у детей.

Ключевые слова: синдром фиксированного спинного мозга, вторичный синдром фиксированного спинного мозга, классификация, диагностика, лечение.

CURRENT ISSUES OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE TETHERED SPINAL CORD SYNDROME (ANALYTICAL REVIEW)

V.A. Khachatryan, K.V. Sysoev

Russian Neurosurgical Institute of A.L. Polenov, Saint-Petersburg, Russia

The data of domestic and foreign publications on the pathogenesis, diagnosis and treatment of tethered spinal cord syndrome (TCS) is reviewed in the paper. The problems of classification and the problem of determining the indications for surgical treatment of TCS in various pathological conditions are presented. A new principle of separation of TCS is suggested. The ways to refine the diagnostics and improving treatment outcomes in children with TCS are discussed.

Key words: *tethered spinal cord syndrome, secondary tethered spinal cord syndrome, classification, diagnostics, treatment.*

Синдром фиксированного спинного мозга (СФСМ) выявляется при различных формах спинальных дизрафий, у больных с посттравматическими и поствоспалительными рубцово-пролиферативными изменениями, а также при других патологических состояниях и представляет собой сочетание нарушений чувствительности, слабости в нижних конечностях, тазовых нарушений, трофических и др. расстройств [1–7, 65, 74].

Принято считать, что СФСМ развивается в результате натяжения каудальных отделов спинного мозга между последней парой зубовидных связок и любой неэластичной структурой, фиксирующей его каудально [106]. По данным известных авторов, в основе патогенеза клинических проявлений СФСМ лежат дисциркуляторно-ишемические и метаболические расстройства, возникающие в тканях

спинного мозга, преимущественно в интернейронах серого вещества, приводящие к нарушениям интегративной деятельности и функций сегментарного аппарата спинного мозга, приобретающие на определенном этапе при определенной силе и интенсивности натяжения необратимый характер [107].

Хирургическое лечение СФСМ заключается в устраниении каудально расположенных факторов фиксации, в частности: патологически измененной конечной нити (жировое перерождение, утолщение, укорочение, снижение эластичности и др.), патологической ткани (липомы, дермоида, дермального синуса, диастемы, рубцовых и арахноидальных сращений) и др. По различным данным, у части больных (от 5 до 50 %) даже в условиях применения современной микрохирургической техники и использования нейрофизиологического мониторин-

га, позволяющих осуществить малоинвазивное радикальное вмешательство и верифицировать факт устранения фиксации, клиническая и нейровизуализационная картина СФСМ может развиваться повторно [11, 31, 39, 56, 79, 87, 105]. При этом установлено, что в случае не- полного устранения фиксации частота рецидивов может достигать 80% [48]. В ряде случаев для стабилизации состояния больного требуется одна или несколько повторных операций, что делает этот аспект диагностики и лечения СФСМ особенно важным [8, 71, 86]. Состояние, при котором клинические и нейровизуализационные проявления СФСМ возникают после операции, направленной на устранение фиксации, в литературе описывают как вторичный синдром фиксированного спинного мозга (ВСФСМ), или возвратный (рекуррентный) СФСМ, и связывают его с рефиксацией (по- вторной фиксацией) спинного мозга [8, 12, 13, 19, 29, 44, 49, 56, 68, 81, 82, 90, 102, 109].

По данным разных авторов, в настоящее время частота развития дефектов нервной трубы даже в развитых странах при реализации мер первичной профилактики (генетическое обследование, профилактика ожирения, сахарного диабета, коррекция противосудорожной терапии (вальпроаты), прием фолиевой кислоты) остается достаточно высокой. Так, в Японии она составляет порядка 0,2, а в США – от 0,8 до 1,4 случаев на 1000 новорожденных [10, 24, 28, 53, 32]. В развивающихся странах Африки и Азии этот показатель находится в пределах 2–6 на 1000 новорожденных, при этом в большинстве случаев речь идет о миеломенингоцеле [91]. Порядка 2/3 операций по поводу ВСФСМ у детей проводится после устранения миеломенингоцеле [34]. По данным Talamonti с соавт., ВСФСМ является второй по выявляемости причиной ухудшения состояния больных с этой формой миелодисплазии. При этом в 60% случаев в период наблюдения до 5 лет наблюдается прогрессирование заболевания [88, 100].

Несмотря на высокую частоту встречаемости морфологических признаков ВСФСМ, клинические проявления развиваются менее чем в 1/3 случаев. По литературным данным,

они устанавливаются у 10–30% пациентов, оперированных по поводу миеломенингоцеле (ММЦ), и 5–10% перенесших вмешательства, направленные на удаление спинальных липом [15–17, 71, 89]. Согласно результатам исследований известных авторов, увеличение выявляемости ВСФСМ приходится на возраст от 2 до 4-х и от 8 до 11-ти лет вне зависимости от первичной патологии [20, 39, 72, 108].

Одной из основных причин развития ВСФСМ считается нарушение циркуляции спинномозговой жидкости (СМЖ) в спинальных пространствах. Это косвенно подтверждается высокой частотой возникновения вторичной фиксации в результате устранения ММЦ и относительной низкой после операций по поводу *spina bifida occulta*, а также практически полным ее отсутствием в группе больных, у которых удаляли опухоли спинного мозга [19, 34]. Возможно, это связано с тем, что незавершенность формирования и деформация спинного мозга, а также относительно малый объем позвоночного канала при ММЦ не позволяют произвести восстановление оболочек спинного мозга без риска развития рубцовых и арахноидальных сращений [46]. Кроме этого, обсуждается значимость измененных, укороченных корешков конского хвоста при фиксации спинного мозга после коррекции спинномозговых грыж [12].

Диагностика ВСФСМ сводится к сопоставлению клинических, нейровизуализационных и электрофизиологических данных с учетом течения патологического процесса. МР-признаки фиксации спинного мозга устанавливаются в среднем у 62% больных, оперированных по поводу СФСМ [104]. При этом клинические проявления ВСФСМ обнаруживаются только у части из них [39]. Как правило, фиксация формируется на уровне предыдущего вмешательства. В этом случае спинной мозг сращен с оболочками, а иногда и с рубцово-измененными мягкими тканями и выходит за пределы дурального мешка и позвоночного канала.

Чаще всего конус спинного мозга у этих больных расположен на уровне L4–S3 позвонков [19, 20]. По данным S. Oi и H. Yamada,

риск возникновения клинических проявлений ВСФСМ существует при расположении конуса спинного мозга дистальнее уровня S1 позвонка [83].

Часто на уровне фиксации выявляется терминалная сирингомиелия, липомы, арахноидальные кисты, реже дермоиды и аномалии конечной нити [19].

Имеется основание полагать, что данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе и при проведении исследования в положении лежа на животе, не всегда являются достаточными для обоснования показаний к ревизионной операции [104]. Наряду с этим показано, что неблагоприятным прогностическим фактором является снижение подвижности спинного мозга по данным динамической МРТ [52]. Также приводятся данные о том, что диффузно-взвешенные МРТ-изображения позволяют оценить состояние проводников спинного мозга и, возможно, определить прогноз заболевания [94]. Сообщается, что при проведении МРТ-спектроскопии у больных с ВСФСМ выявляется повышение содержание лактата, аланина, ацетата и холина в СМЖ, а после хирургического лечения — снижение их содержания [98]. Этот феномен также может иметь дифференциально-диагностическое значение. С другой стороны, возможности применения фазово-контрастной МРТ в диагностике ВСФСМ ограничены при наличии сопутствующей патологии: мальформации Киари, сирингомиелии, а также после ликворошунтирующих операций [52].

Недостаточная распространенность ультразвуковых методов исследования связана с небольшими размерами акустического окна, рубцовыми изменениями подлежащих тканей, а также с возрастными особенностями телосложения у детей [26]. При проведении динамического УЗИ не было выявлено значимой корреляции между ограничением подвижности спинного мозга и развитием ВСФСМ [17].

Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов продемонстрировало их высокую информативность при диагностике ВСФСМ, однако впоследствии метод не проявил себя

как эффективный способ его ранней диагностики [54, 68].

Ряд авторов отмечает высокую чувствительность и специфичность данных уродинамического обследования, что делает этот метод привлекательным при выборе оптимального срока проведения операции при ВСФСМ [94]. В частности, утверждают, что пред- и послеоперационное уродинамическое тестирование способствует его своевременному выявлению и имеет преимущества перед сфинктерной электромиографией при подборе кандидатов для повторного вмешательства и прогнозировании исхода лечения [71].

Учитывая, что хирургическое вмешательство на начальных этапах патологического процесса, по данным различных авторов, приводит к улучшению результатов лечения, в качестве показаний к операции предлагается рассматривать прогрессирующее ухудшение состояния ребенка или появление новых признаков медулло-радикулярной дисфункции [15, 67]. Наряду с этим считается, что принятие решения о хирургическом лечении особенно затруднительно у хронически «симптоматических» больных со стойким неврологическим дефицитом на фоне перенесенных вмешательств по поводу ММЦ. При этом делается акцент на необходимость исключения других причин ухудшения состояния, таких как дисфункция шунта, мальформация Киари, сирингомиелия и др. [15, 100]. Следует заметить, что сочетание spina bifida occulta с гидроцефалией и аномалией Киари считается сравнительно редким наблюдением и указанные сложности диагностики и лечения в данном случае неактуальны [73].

Подчеркивается, что ВСФСМ может протекать со стервой, медленно прогрессирующей симптоматикой, что также осложняет распознание патологического процесса и является причиной его поздней диагностики. Сообщается, что наиболее частым его клиническим проявлением является прогрессирующий сколиоз. Однако другими признаками ВСФСМ справедливо считать нарастание слабости, контрактуры и/или повышение тонуса в нижних конечностях, а также ухудшение походки, боль

в спине (порядка 30%), ухудшение тазовых функций [16, 39].

Таким образом, клиническая картина при ВСФСМ во многом сходна с таковой при классическом СФСМ. При этом дебют заболевания чаще связан с болевым синдромом, а ухудшение состояния — с прогрессирующей деформацией позвоночника [78].

Хирургическое лечение ВСФСМ направлено на устранение натяжения, сдавления, деформации спинного мозга и корешков, а также на восстановление крово- и ликворообращения в описываемой области. Операция проводится под общей анестезией в положении больного на животе с опущенным на 30° головным концом стола. Независимо от формы по-слеоперационного рубца производят срединный продольный разрез кожи и мягких тканей, обеспечивающий доступ к дуге позвонка, расположенного выше места фиксации. После ламинэктомии/ламинотомии твердую мозговую оболочку вскрывают в направлении от неизмененного участка к месту фиксации. С использованием микрохирургической техники и адекватного увеличения осуществляют менингиомелорадикулолиз в ростро-каудальном направлении от периферии к центру в плоскости, соответствующей расположению задних корешков спинного мозга [19].

Сообщают об эффективности использования CO₂-лазера при диссекции тканей, указывая на минимальную дисперсию энергии и незначительное травматическое воздействие лазера по сравнению с традиционными методами [18].

Площадь рубцовых сращений зависит в том числе от способа закрытия раны при первичном вмешательстве. В частности, в случае, когда при прежней операции проводилась реконструкция нервной трубки, рубец как правило был расположен в срединной плоскости на ограниченной площади. Наоборот, если реконструкция не проводилась, площадь рубцовых сращений была гораздо значительнее [14].

После проведения менингиомелорадикулолиза осуществляют ревизию субарахноидальных пространств с целью исключить сопутствующие мальформации (измененная конечная нить, липома, диастематомиelia, дермойд,

арахноидальные кисты и др.). Для обеспечения свободной циркуляции спинномозговой жидкости выполняют расширяющую пластику твердой мозговой оболочки [20].

Для некоторой категории больных с ВСФСМ рядом авторов предложена такая радикальная мера, как отсечение рубцово измененных тканей на уровне дистальных, нефункционирующих сегментов спинного мозга («автономная плакода»). При этом считают, что устраняется как фиксация, так и неблагоприятное воздействие на расположенные выше функционально целостные сегменты спинного мозга [13].

При многократных повторных манипуляциях на спинном мозге и корешках в качестве альтернативного метода хирургического лечения предложена задняя субтракционная вертебральная остеотомия, при которой натяжение спинного мозга уменьшается за счет снижения высоты позвоночного столба [60, 61]. Несмотря на доказанную эффективность этой операции, учитывая высокую травматичность, она показана только при лечении взрослых пациентов [44, 99].

Для определения функционального состояния и идентификации спинного мозга и корешков проводится мультимодальный нейрофизиологический мониторинг. При интраоперационной электродиагностике для стимуляции корешков и др. отделов спинного мозга применяют концентрические биполярные и монополярные электроды. Таким способом оценивают функциональное состояние регенеративных структур каудальных отделов спинного мозга и осуществляют картирование спинного мозга и корешков [90, 96]. Одновременно осуществляется транскраниальная магнитная стимуляция двигательной коры, а также электростимуляция корешков и задних столбов спинного мозга. Сенсорные и двигательные ответы регистрируют на электроэнцефалограмме и электронейромиограмме. Это позволяет получать информацию о функциональной целостности путей двигательной и чувствительной иннервации [42, 47]. Целостность сегментарного аппарата на уровне конуса спинного мозга предлагается оценивать путем регистрации

бульбокавернозного рефлекса. Несмотря на то что прогностическая значимость результатов этого исследования в достаточной мере не изучена, это направление считается перспективным [90, 96].

По данным ряда авторов, наибольшую информативность продемонстрировал мониторинг вызванных двигательных потенциалов в сочетании со стимуляционной электронейромиографией мышц нижних конечностей и наружного сфинктера прямой кишки [90, 96]. Относительно информативности методов мониторинга мышц детрузора и наружного сфинктера уретры в литературе по-прежнему недостаточно данных [25, 58].

Профилактика повторной фиксации в общих чертах сводится к «усовершенствованию» предыдущей операции. Это подразумевает, что ВСФСМ можно расценивать каксложнение хирургического лечения СФСМ. Основной мерой профилактики при устраниении миеломенингоцеле и липомиеломенингоцеле, по всей видимости, является реконструкция нервной трубы [86, 100]. Также рекомендуются положение пациента после операции лежа на животе и ранняя вертикализация с целью избежать гравитационного контакта спинного мозга с твердой мозговой оболочкой [39]. Предлагают также использовать специальные синтетические заменители твердой мозговой оболочки при закрытии ее дефектов [49, 82]. Другие методы профилактики ВСФСМ включают формирование интрануральных фиксирующих швов с последующей пластикой твердой мозговой оболочки аутотрансплантатом из тораколомбальной фасции [98]. Кроме того, для обеспечения срединного положения спинного мозга формируют швы между мягкой мозговой оболочкой и вентральной поверхностью дурального мешка с последующей фиксацией твердой мозговой оболочки к реконструированым костным трансплантатом дугам позвонков на уровне ламинэктомии/ляминотомии [102].

Считается, что хирургическое лечение ВСФСМ позволяет достичь стабилизации состояния в 70–80% случаев (от 50 до 95%) [16, 22, 31, 48]. В остальных 20–30% наблюдений

требуются повторные вмешательства, а в 10% наблюдений три и более операции для стабилизации состояния [70, 71]. Рецидив заболевания чаще всего приходится на первые 5 лет после операции и связан прежде всего с неполным устраниением фиксации при первичном вмешательстве [48].

Суммарное определение результатов лечения ВСФСМ основывается на анализе динамики его клинических проявлений. Следует отметить, что ряд параметров при этом не поддается объективной оценке. Всегда приходится учитывать, что динамика отдельных клинических проявлений заболевания зачастую существенно отличается. В частности, по различным данным, болевой синдром регрессирует в подавляющем большинстве случаев [16, 39], а улучшение двигательной функции нижних конечностей наблюдается не более чем у 80% больных. Например, по данным Herman с соавт., в период наблюдения до 4-х лет состояние детей, оперированных по поводу ММЦ, улучшилось или стабилизировалось в 93% случаев, а нарастание симптоматики наблюдалось в 7% наблюдений; в то время как состояние детей, оперированных по поводу липомиеломенингоцеле (ЛММЦ), улучшилось или стабилизировалось во всех случаях [14, 39].

Считается, что регресс деформации позвоночника наблюдается чаще при локализации процесса на уровне его поясничного отдела позвоночника. Уменьшение деформации по крайней мере на 7° наблюдается в 20–50% случаев, а ее стабилизация – в 10–20% [15, 39]. При величине угла сколиотической деформации более 50° устранение фиксации, как правило, не приводит к стабилизации состояния. Встречаются описания наблюдений, при которых у больных с миеломенингоцеле на уровне грудного отдела позвоночника сколиоз чаще прогрессирует, даже несмотря на устранение фиксации [93].

Относительно функции тазовых органов данные авторов существенно отличаются. Сообщают как об их улучшении (в 30–60% случаев) [15, 39], так и об отсутствии изменений по сравнению с дооперационным уровнем [33].

В целом создается впечатление, что результаты лечения ВСФСМ при закрытых формах спинальных дизрафий, включающих как простые (липома терминальной нити), так и сложные формы (ЛММЦ) миелодисплазий в разных сериях наблюдений, хуже, чем при ММЦ [34, 41, 55, 76, 95, 108]. На основании этого ряд авторов рекомендует повторные вмешательства при развитии ВСФСМ после устранения ММЦ [48, 67], а при спинальных липомах, напротив, – воздерживаться от ревизионных вмешательств [108]. При этом делается акцент на необходимость тотального или субтотального удаления липом и реконструкции плацоды при первичном вмешательстве [86].

Как и следовало ожидать, всё разнообразие осложнений хирургического лечения ВСФСМ можно разделить на 3 группы: нарастание или возникновение неврологического дефицита, инфекционные осложнения, нарушения заживления раны [8, 16, 22, 39, 46, 61, 72].

Развитие или нарастание неврологического дефицита после операции установлено, по данным разных авторов, в 10–35 % наблюдений [9, 31, 39, 59, 103]. В основном речь идет о двигательном дефиците, урологических проблемах и усугублении чувствительных расстройств. При этом отмечается, что «неврологические осложнения» встречаются реже других нежелательных последствий операции [8, 16, 22]. Утверждают, что они более ожидаемы при повторных вмешательствах [71]. Другими нежелательными последствиями операции являются местные воспалительные изменения раны и менингит [34]. При этом вероятность возникновения менингита значительно увеличивается, если задерживается формирование послеоперационного рубца или формируется ликворный синдром. Оказалось, что развитие послеоперационных осложнений наиболее вероятно у больных, оперированных по поводу миеломенингоцеле, и обусловлено, по всей видимости, нарушением вакуляризации и регенерации рубцово-измененных тканей в месте предыдущего вмешательства. Наиболее частым является формирование ликворных синдромов и псевдо-

менингоцеле (7–10 % случаев) [16, 72]. Их профилактике способствует герметичное закрытие твердой мозговой оболочки и положение пациента лежа на животе в раннем послеоперационном периоде. При выявлении ликвореи у пациентов с дренажезависимой гидроцефалией должна быть исключена дисфункция шунта. Рекомендуется учитывать, что при устраниении фиксации более чем у 20 % таких пациентов может появиться ликворная гипотензия [46]. Истечение ликвора во время операции приводит к снижению давления в краиноспинальной системе ниже уровня, при котором открывается клапан шунта, что может приводить в дальнейшем к его обструкции. Предотвращение развития этого состояния сводится в том числе к укладке больного в положение Тределенбурга. К другим осложнениям относят несостоятельность швов и раневую инфекцию, встречающиеся в 7–10 % наблюдений [16, 72]. В этих случаях производят ревизию раны, закрытие дефекта мягких тканей, при необходимости осуществляют их пластику. Важен вопрос проведения адекватной антибактериальной терапии. Другие осложнения редки и неспецифичны для данного вмешательства.

Обсуждение и выводы

Справедливо заключить, что большинство авторов оценивают СФСМ как клиническое проявление нарушения подвижности каудальных отделов спинного мозга, обусловленного наличием морфологического субстрата. Наиболее часто среди причин развития СФСМ выделяют патологически измененную (склерозированную, утолщенную, липоматозно-инфилtrированную и др.) конечную нить, рубцово-пролиферативные изменения каудальных отделов спинного мозга и корешков (лепто-пахименингит, киста терминальных отделов спинного мозга, арахноидальные кисты конечной цистерны и т.д.), миелодисплазии (ММЦ, ЛММЦ и др.), а также патологические образования позвоночного канала (липома, диастема, дермоид, дермальный синус и др.), деформации и заболевания позвоночника и др.

Хирургическое лечение СФСМ сводится к устраниению причин его фиксации — дефиксации спинного мозга. В случаях, когда после операции, направленной на коррекцию фиксации, выявляются клинические и нейровизуализационные проявления СФСМ, возникает дilemma при выборе дальнейшей тактики лечения. Ее решение сводится в большей степени к оценке адекватности проведенного анализа характера и роли патологического процесса и адекватности проведенного лечения при первичном вмешательстве. Прежде всего требуется ответить на следующие вопросы:

— действительно ли в основе развития клинических проявлений заболевания лежит именно фиксация терминальных отделов спинного мозга, или имеются иные причины?

— установленная причина фиксации спинного мозга является единственной, ведущей, или имеются другие причины снижения мобильности каудальных отделов спинного мозга?

— хирургическое лечение обеспечило истинную дефиксацию, но, несмотря на это, признаки фиксации спинного мозга сохранились после операции, или проведенное вмешательство оказалось недостаточным для достижения дефиксации, и поэтому после операции клинические проявления сохранились, или же хирургическое лечение СФСМ адекватно устранило фиксацию, в результате чего клинические проявления регрессировали, однако затем они проявились вновь и потребовали дальнейшего решения лечебно-диагностических задач?

Полиэтиологичность СФСМ усложняет его распознавание вообще и решение диагностических проблем в частности и нередко причинствует необоснованному расширению показаний к хирургическому лечению, направленному на дефиксацию (в том числе и повторную) спинного мозга, на что справедливо указывает ряд авторов, в том числе и представители авторитетных нейрохирургических школ [27, 29].

Этот скепсис особенно акцентирован, когда речь идет о диагностике и выборе тактики хирургического лечения больных, уже перенесших операцию на каудальных отделах спинного мозга, целью которой являлось в том числе устранение фиксации спинного мозга. Очевид-

но, что факторы фиксации спинного мозга могли при этом появиться после операции, сохраниться после вмешательства или могли вообще отсутствовать.

По всей видимости, учитывая вышеуказанные тенденции, имеется основание выделять следующие основные категории исследуемых:

1. Пациенты, у которых клинические проявления поражения терминальных отделов спинного мозга не являются результатом только (или преимущественно) фиксации спинного мозга и сохраняются после операции. Диагностика в этих случаях должна сводиться к установлению гистиологической природы заболевания и дальнейшему выбору адекватной тактики лечения. Эти пациенты не относятся к больным с СФСМ, и дефикссирующая операция им не показана;

2. Исследуемые, у которых действительно в патогенезе клинических проявлений поражение каудальных отделов спинного мозга обусловлено снижением мобильности спинного мозга. Диагноз СФСМ в таких случаях установлен правильно и показания к дефикссирующей операции обоснованы, однако неточно определен до операции или во время самого вмешательства основной фактор фиксации. В данном случае речь идет о категории больных с СФСМ, которые ранее были оперированы по поводу патологии каудальных отделов спинного мозга. Дальнейшая диагностика в этих случаях подразумевает уточнение гистиологической природы и топики фиксирующего фактора, а лечение сводится к его хирургическому устранению;

3. Группа больных с СФСМ, у которых после дефикссирующей операции отмечался регресс клинических проявлений, однако они впоследствии появились вновь. В данном случае речь идет о повторной фиксации (рефиксации) спинного мозга, а лечение сводится к повторному дефикссирующему вмешательству. Эту категорию больных целесообразно выделять как рецидив СФСМ или пациенты с повторной фиксацией спинного мозга.

4. Лица, ранее перенесшие интервенцию на пояснично-крестцовом отделе позвоночника и терминальных отделах спинного мозга

га, у которых СФСМ развился впервые после этой операции. Этую группу целесообразно выделить отдельно как вторичный СФСМ.

Подобный подход, по-видимому, позволит решить имеющиеся терминологические разногласия и упорядочить лечебно-диагностический процесс.

Следует отметить, что основные аспекты диагностики и лечения для последних двух групп больных во многом сходны. Тем не менее, ВСФСМ в литературе не подвергался систематическому анализу, хотя его распространность и значение трудно переоценить.

Можно заключить, что диагностика СФСМ при повторной или вторичной фиксации основывается прежде всего на оценке клинических проявлений заболевания. При прогрессировании патологического процесса, т.е. при появлении новых симптомов или нарастании имеющейся симптоматики в ходе диагностики причины ухудшения состояния должна быть исключена повторная фиксация спинного мозга. В этом контексте к перспективным методам объективизации патологического процесса можно отнести функциональную МРТ (МРТ-трактографию и спектроскопию), позитронно-эмиссионную томографию, компьютерную и МРТ-перфузию спинного мозга.

Естественное течение заболевания при повторной фиксации спинного мозга изучено, однако, недостаточно, и целесообразность хирургического лечения по-прежнему остается дискуссионной. Несмотря на то что в большинстве случаев операция позволяет добиться улучшения или стабилизации состояния, у части больных после непродолжительного улучшения наблюдается прогрессирующее нарастание симптоматики.

По всей видимости, обоснованным является использование интраоперационного электрофизиологического мониторинга, способствующего максимально безопасному устранению фиксации спинного мозга.

Осложнения, связанные с хирургическим лечением повторной фиксации, обусловлены прежде всего нарушением трофики и нормальных взаимоотношений тканей, что повышает вероятность повреждения структур спинного мозга.

Прогноз заболевания зависит в том числе от характера первичной патологии, а также от сроков и динамики нарастания симптоматики.

Для уточнения тактики лечения и показаний к операции, очевидно, целесообразно изучение долгосрочных результатов хирургического лечения в многочисленной группе наблюдений.

На наш взгляд, требуется разработка новых и широкая апробация существующих методов профилактики и хирургического лечения СФСМ при повторной и вторичной фиксации спинного мозга.

Сысоев Кирилл Владимирович,
РНХИ им. проф. А.Л. Поленова
e-mail: sysoev.rnsi@gmail.com

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воронов В.Г. с соавт. 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. – С. 53–65.
2. Еликаев Г.М., Ким А.В., Самочерных К.А. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения синдрома фиксированного спинного мозга у детей (литературный обзор) // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2008. – № 3. – С. 72–77.
3. Кушель Ю.В., Землянский М.Ю., Хитъ М.А. Синдром «фиксированного спинного мозга» при различных формах спинального дизрафизма у детей // Вопросы нейрохирургии. – 2010. – № 2. – С. 19–23.
4. Сысоев К.В., Лебедев К.Э. Синдром фиксированного спинного мозга у детей, перенесших операцию по устранению миеломенингоцеле, проблемы хирургической реабилитации // Нейрохирургия и неврология Казахстана. Материалы 2-го съезда нейрохирургов Республики Казахстан с международным участием. – Астана, 2012. – С. 32.
5. Хачатрян В.А., Орлов Ю.А., Осипов И.Б., Еликаев Г.М. Спинальные дизрафии. Нейрохирургические и нейроурологические аспекты. – СПб., 2009.
6. Хачатрян В.А., Осипов И.Б., Еликаев Г.М. Врожденные пороки развития позвоночника и спинного мозга // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2007. – № 1. – С. 73–77.
7. Agarwalla P.K., Dunn I.F., Scott R.M., Smith E.R. Tethered cord syndrome // Neurosurg. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 18. – P. 531–547.

8. Al-Holou W.N., Muraszko K.M., Garton H.J., Buchman S.R., Maher C.O. The outcome of tethered cord release in secondary and multiple repeat tethered cord syndrome. *Clinical article // J. Neurosurg. Pediatr.* — 2009. — Vol. 4. — P. 28–36.
9. Albright A.L., Pollack I.F., Adelson P.D., Solot J.J. Outcome data and analysis in pediatric neurosurgery // *Neurosurgery.* — 1999. — Vol. 45. — P. 101–106.
10. Agrabawi H.E. Incidence of neural tube defect among neonates at King Hussein Medical Center Jordan // *East Mediter.r Health J.* — 2005. — Vol. 11 (4). — P. 819–823.
11. Archibeck M.J., Smith J.T., Carroll K.L., Davitt J.S., Stevens P.M. Surgical release of tethered spinal cord: survivorship analysis and orthopedic outcome // *J. Pediatr. Orthop.* — 1997. — Vol. 17. — P. 773–776.
12. Barolat G., Schaefer D., Zeme S. Recurrent spinal cord tethering by sacral nerve root following lipomyelomeningocele surgery. Case report // *J. Neurosurg.* — 1991. — Jul; Vol. 75 (1). — P. 143–145.
13. Blount J.P., Tubbs R.S. et al. Spinal cord transection for definitive untethering of repetitive tethered cord // *Neurosurg. Focus.* — 2007. — Vol. 23 (2). — E12.
14. Bowman R.M., McLone D.G. Tethered cord in children with spina bifida // Özek M.M., Cinalli G., Maixner W. (eds.) *Spina bifida: management and outcome.* — Milan: Springer, 2008. — P. 267–274.
15. Bowman R.M., McLone D.G., Grant J.A., Tomita T., Ito J.A. Spina bifida outcome: a 25-year prospective // *Pediatr. Neurosurg.* — 2001. — Vol. 34. — P. 114–120.
16. Bowman R.M., Mohan A., Ito J., Seibly J.M., McLone D.G. Tethered cord release: a long-term study in 114 patients // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2009. — Vol. 3. — P. 181–187.
17. Brezner A., Kay B. Spinal cord ultrasonography in children with myelomeningocele // *Dev. Med. Child Neurol.* — 1999. — Vol. 41. — P. 450–455.
18. Browd S.R., Zuberman J., Karandikar M., Ojemann J.G., Avellino A.M., Ellenbogen R.G. A new fiber-mediated carbon dioxide laser facilitates pediatric spinal cord detethering. Technical note // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2009. — Vol. 4. — P. 280–284.
19. Caldarelli M., Boscarelli A., Massimi L. Recurrent tethered cord: radiological investigation and management // *Child's Nerv Syst.* — 2013. — Vol. 29. — P. 1601–1609.
20. Caldarelli M., Di Rocco C., Colosimo C.Jr., Fariello G., Di Gennaro M. Surgical treatment of late neurological deterioration in children with myelodysplasia // *Acta Neurochir.* — 1995. — Vol. 137. — P. 199–206.
21. Carstens C., Koch H., Brocail D.R., Nietard F.U. Development of pathological lumbar kyphosis in myelomeningocele // *J. Bone Joint Surg.* — 1996. — 78B. — P. 945–950.
22. Cochrane D.D., Rassekh S.R., Thiessen P.N. Functional deterioration after placode untethering in myelomeningocele // *Pediatr. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 28. — P. 57–62.
23. Colak A., Pollack I., Albright A.L. Recurrent tethering: a common long-term problem after lipomyelomeningocele repair // *Pediatr. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 29. — P. 184–190.
24. Crowe C.A., Heuther C.A., Oppenheimer S.G., Barth L.D., Jeffrey E., Reinhart S. The epidemiology of spina bifida in south-western Ohio — 1970–1979 // *Dev. Med. Child Neurol.* — 1985. — Vol. 27 (2). — P. 176–182.
25. Deletis V., Sala F. Intraoperative neurophysiological monitoring of the spinal cord during spinal cord and spine surgery: a review focus on the corticospinal tracts // *Clin. Neurophysiol.* — 2008. — Vol. 119. — P. 248–264.
26. Di Pietro M.A., Venes J.L. Real-time sonography of the pediatric spinal cord: horizons and limits // *Marlin AE (ed.) Concepts in Pediatric Neurosurgery (Basel, Karger).* — 1988. — Vol. 8. — P. 120–132.
27. Drake J.M. Surgical management of the tethered spinal cord—walking the fine line // *Neurosurg. Focus.* — 2007. — Vol. 23 (2). — E4.
28. Elwood J.M., Elwood J.H. *Epidemiology of anencephaly and spina bifida.* — New York: New York Press, 1980. — P. 85–119.
29. Fehlings M.G., Arvin B. Recurrent tethered cord syndrome: a novel approach for a difficult surgical condition? // *J. Neurosurg. Spine.* — 2009. — Vol. 10. — P. 275–277.
30. Filippi C.G., Andrews T., Gonyea J.V., Linnel G., Cauley K.A. Magnetic resonance diffusion tensor imaging and tractography of the lower spinal cord: application to diastematomyelia and tethered cord // *Eur. Radiol.* — 2010. — Vol. 20. — P. 2194–2199.
31. Filler A.G., Britton J.A., Uttley D., Marsh H.T. Adult postrepairmyelomeningocele and tethered cord syndrome: good surgical outcome after abrupt neurological decline // *Br. J. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 9. — P. 659–666.
32. Flood T., Brewster M., Harris J., Keefer S., Merz R., Howe H., Hanson J., Panny S., Bakewell J., Seeland M., Costa P., Olsen C., Murray A., Marazita M., Hill C. Spina bifida incidence at birth — United States, 1983–1990 // *MMWR CDC Surveill. Summ.* — 1992. — Vol. 41. — P. 497–500. <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0017197/m0017197.asp>. Accessed 10 February 2013.

33. Fone P.D., Vapnek J.M., Couillard D.R., McDonald C.M., Boggan J.E., Stone A.R. Urodynamic findings in the tethered spinal cord syndrome: does surgical release improve bladder function? // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 604–609.
34. George T.M., Fagan L.H. Adult tethered cord syndrome in patients with postrepair myelomeningocele: an evidence-based outcome study // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2005. — Vol. 102. — P. 150–156.
35. Giddens J.L., Radomski S.B., Hirshberg E.D., Hassouna M., Fehlings M. Urodynamic findings in adults with the tethered cord syndrome // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 1249–1254.
36. Grande A.W., Maher P.C. et al. Vertebral column subtraction osteotomy for recurrent tethered cord syndrome in adults: a cadaveric study // *J. Neurosurg. Spine.* — 2006. — Vol. 4. — P. 478–484.
37. Güven O., Bezer M. et al. Transpedicular decancellation osteotomy in the treatment of peridural fibrosis // *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* — 2001. — Vol. 121. — P. 517–520.
38. Hendrick E.B., Hoffman H.J., Humphreys R.P. The tethered spinal cord // *Clin. Neurosurg.* — 1983. — Vol. 30. — P. 457–463.
39. Herman J.M., McLone D.G., Storrs B.B., Dauzer R.C. Analysis of 153 patients with myelomeningocele or spinal lipomareoperated upon for a tethered cord. Presentation, management and outcome // *Pediatr. Neurosurg.* — 1993. — Vol. 19. — P. 243–249.
40. Hoffman H.J., Hendrick E.B., Humphreys R.P. The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction // *Child's Brain.* — 1976. — Vol. 2. — P. 145–155.
41. Hoffman H.J., Taecholarn C., Hendrick E.B., Humphreys R.P. Management of lipomyelomeningoceles. Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto // *J. Neurosurg.* — 1985. — Vol. 62. — P. 1–8.
42. Hoving E.W., Haitsma E., Oude Ophuis C.M., Journée H.L. The value of intraoperative neurophysiological monitoring in tethered cord surgery // *Child's Nerv Syst.* — 2011. — Vol. 27. — P. 1445–1452.
43. Hsieh M.H., Perry V., Gupta N., Pearson C., Nguyen H.T. The effects of detethering on the urodynamic profile in children with a tethered cord // *J. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 105 (5 Suppl.). — P. 391–395.
44. Hsieh P.C., Ondra S.L. et al. Posterior vertebral column subtraction osteotomy: a novel surgical approach for the treatment of multiple recurrences of tethered cord syndrome. Technical note // *J. Neurosurg. Spine.* — 2009. — Vol. 10. — P. 278–286.
45. Hsieh P.C., Stapleton C.J., Moldavskiy P., Koski T.R., Ondra S.L., Gokaslan Z.L., Kuntz C. Posterior vertebral column subtraction osteotomy for the treatment of tethered cord syndrome: review of the literature and clinical outcomes of all cases reported to date // *Neurosurg. Focus.* — 2010. — Vol. 29. — E6.
46. Hudgins R.J., Gilbreath C.L. Tethered spinal cord following repair of myelomeningocele // *Neurosurg. Focus.* — 2004. — Vol. 16. — E7.
47. Husain A.M., Shah D. Prognostic value of neurophysiologic intraoperative monitoring in tethered cord syndrome surgery // *J. Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 26. — P. 244–247.
48. Huttmann S., Krauss J., Collmann H., Roosen K. Surgical management of tethered spinal cord in adults: report of 54 cases // *J. Neurosurg. Spine.* — 2001. — Vol. 95. — P. 173–178.
49. Inoue H.K., Kobayashi S. et al. Treatment and prevention of tethered and retethered spinal cord using a Gore-Tex surgical membrane // *J. Neurosurg.* — 1994. — Vol. 80. — P. 689–693.
50. Iskandar B.J., Fulmer B.B., Hadley M.N., Oakes W.J. Congenital tethered spinal cord syndrome in adults // *J. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 88. — P. 958–961.
51. Iskandar B.J., McLaughlin C., Oakes W.J. Split cord malformations in myelomeningocele patients // *Br. J. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 14. — P. 200–203.
52. Johnson D.L., Levy L.M. Predicting outcome in the tethered cord syndrome: a study of cord motion // *Pediatr. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 22. — P. 115–119.
53. Jorde L.B., Fineman R.M., Martin R.A. Epidemiology of neural tube defects in Utah // *Am. J. Epidemiol.* — 1984. — Vol. 119. — P. 487–495.
54. Kale S.S., Mahapatra A.K. The role of somatosensory evoked potentials in spinal dysraphism — do they have a prognostic significance? // *Child's Nerv. Syst.* — 1998. — Vol. 14. — P. 328–331.
55. Kanev P.N., Lemire R.J., Loeser J.D., Berger M.S. Management and long term follow-up review of children with lipomyelomeningocele, 1952–1987 // *J. Neurosurg.* — 1990. — Vol. 73. — P. 48–52.
56. Kang J.K., Lee K.S., Jeun S.S., Lee I.W., Kim M.C. Role of surgery for maintaining urological function and prevention of retethering in the treatment of lipomyelomeningocele: experience recorded in 75 lipomyelomeningocele patients // *Child's Nerv Syst.* — 2003. — Vol. 19. — P. 23–29.
57. Kazuaki Sh., Takaoki K., Akihide K., Yuichi T., Masakazu M., Hajime A. // *Child's Nerv Syst.* — 2013. — Vol. 29. — P. 1417–1425.
58. Khealani B., Husain A.M. Neurophysiologic intraoperative monitoring during surgery for tethered cord syndrome // *J. Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 26. — P. 76–81.

59. Klekamp J., Raimondi A.J., Samii M. *Occult dysraphism in adulthood: clinical course and management* // *Child's Nerv Syst.* — 1994. — Vol. 10. — P. 312–320.
60. Kokubun S., Ozawa H., Aizawa T., Ly N.M., Tanaka Y. *Spine shortening osteotomy for patients with tethered cord syndrome caused by lipomyelomeningocele* // *J. Neurosurg. Spine.* — 2011. — Vol. 15. — P. 21–27.
61. Kokubun S. *Shortening spinal osteotomy for tethered cord syndrome in adults* // *Spine Spinal Cord.* — 1995. — Vol. 8 (12 Suppl.). — P. 5.
62. Kothbauer K., Novak K. *Intraoperative monitoring for tethered cord surgery: an update* // *Neurosurg. Focus.* — 2004. — Vol. 16 (2). — Article 8.
63. Kulkarni A.V., Pierre-Kahn A., Zerah M. *Conservative management of asymptomatic spinal lipomas of the conus* // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 54. — P. 868–875.
64. Lagae L., Verpoorten C., Casaer P., Vereecken R., Fabry G., Plets C. *Conservative versus neurosurgical treatment of tethered cord patients* // *Z. Kinderchir.* — 1990. — Vol. 45 (Suppl. 1). — P. 16–17.
65. Lee G.Y., Paradiso G., Tator C.H., Gentili F., Massicotte E.M., Fehlings M.G. *Surgical management of tethered cord syndrome in adults: indications, techniques, and long-term outcome in 60 patients* // *J. Neurosurg. Spine.* — 2006. — Vol. 4. — P. 123–131.
66. Levy L.M., Di Chiro G., McCullough D.C. et al. *Fixed spinal cord. Diagnosis with MR imaging* // *Radiology.* — 1988. — Vol. 169. — P. 773–778.
67. Lew S.M., Kothbauer K.F. *Tethered cord syndrome: an updated review* // *Pediatr. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 43. — P. 236–248.
68. Li V., Albright A.L., Sclabassi R., Pang D. *The role of somatosensory evoked potentials in the evaluation of spinal cord retethering* // *Pediatr. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 24. — P. 126–133.
69. Mahapatra A., Gupta D. *The split cord malformations: a clinical study of 254 patients and a proposal for a new clinical imaging classification* // *J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 103 (6 Suppl. Pediatrics). — P. 531–536.
70. Maher C.O., Bauer S.B. et al. *Urological outcome following multiple repeat spinal cord untethering operations* // *J. Neurosurg. Pediatrics.* — 2009. — Vol. 4. — P. 275–279.
71. Maher C.O., Goumnerova L., Madsen J.R., Proctor M., Scott R.M. *Outcome following multiple repeated spinal cord untethering operations* // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 106. — P. 434–438.
72. Martínez-Lage J.F., Ruiz-Espejo Villar A., Almagro M.J., Sánchez del Rincón I., Ros de San Pedro J., Felipe-Murcia M., Murcia-García F.J. *Spinal cord tethering in myelomeningocele and lipomeningocele patients: the second operation* // *Neurocir.* — 2007. — Vol. 18. — P. 312–319 [Spanish].
73. Massimi L., Peraio S., Peppucci E., Tamburini G., Di Rocco C. *Section of the filum terminale: is it worthwhile in Chiari type I malformation?* // *Neurol. Sci.* — 2011. — Vol. 32 (Suppl. 3). — S. 349–351.
74. McLone D., La Marca F. *The tethered spinal cord: diagnosis, significance, and management* // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 192–208.
75. McLone D. *Comment* // *Neurosurgery.* — 1989. — Vol. 25. — P. 340.
76. McLone D.G., Naidich T.P. *Laser resection of fifty spinal lipomas* // *Neurosurgery.* — 1986. — Vol. 18. — P. 611–615.
77. Meyrat B.J., Tercier S., Lutz N. et al. *Introduction of a urodynamic score to detect pre- and postoperative neurological deficits in children with a primary tethered cord* // *Child's Nerv. Syst.* — 2003. — Vol. 19 (10–11). — P. 726–721.
78. Mooney J.F., Glazier S.S., Barfield W.R. *Concurrent orthopedic and neurosurgical procedures in pediatric patients with spinal deformity* // *J. Pediatr. Orthop. B.* — 2012. — Vol. 21. — P. 602–605.
79. Morimoto K., Takemoto O., Wakayama A. *Spinal lipomas in children — surgical management and long-term follow-up* // *Pediatr. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 41. — P. 84–87.
80. O'Shaughnessy B.A., Koski T.R., Ondra S.L. *Reversal of neurologic deterioration after vertebral column resection by spinal cord untethering and duroplasty* // *Spine.* — 2008. — Vol. 33. — E50–E54.
81. Ogiwara H., Lysczarz A. et al. *Retethering of transected fatty filum terminales* // *J. Neurosurg. Pediatrics.* — 2011. — Vol. 7. — P. 42–46.
82. Ohe N., Futamura A., Kawada R., Minatsu H., Kohmura H., Hayashi K. et al. *Secondary tethered cord syndrome in spinal dysraphism* // *Child's Nerv. Syst.* — 2000. — Vol. 16. — P. 457–461.
83. Oi S., Yamada H., Matsumoto S. *Tethered cord syndrome versus low-placed conusmedullaris in an over-distended spinal cord following initial repair for myelodysplasia* // *Child's Nerv. Syst.* — 1990. — Vol. 6. — P. 264–269.
84. Ostling L.R., Bierbrauer K.S., Kuntz C. *Outcome, reoperation, and complications in 99 consecutive children operated for tight or fatty filum* // *World Neurosurg.* — 2012. — Vol. 77 (1). — P. 187–191.
85. Özak M.M., Belirgen M. *Vertebral anomalies and spinal malformations in myelomeningocele* // Özak M.M., Cinalli G., Maixner W. (eds.) *Spina bifida: management and outcome*. — Milan: Springer, 2008. — P. 185–196.
86. Pang D., Zovickian J., Oviedo A. *Long-term outcome of total and near-total resection of spinal cord li-*

- lipomas and radical reconstruction of the neural placode. *P. II: Outcome analysis and preoperative profiling* // *Neurosurgery*. — 2010. — Vol. 66. — P. 253–272.
87. Paradiso G., Lee G.Y., Sarjeant R., Hoang L., Massicotte E.M., Fehlings M.G. Multimodality intraoperative neurophysiologic monitoring findings during surgery for tethered cord syndrome: analysis of a series of 44 patients with long-term follow-up // *Spine*. — 2006. — Vol. 31. — P. 2095–2102.
88. Phuong L.K., Schoeberl K.A., Raffel C. Natural history of tethered cord in patients with meningomyelocele // *Neurosurgery*. — 2002. — Vol. 50. — P. 989–995.
89. Pierre-Kahn A., Zerah M., Renier D., Cinalli G., Sainte-Rose C., Lelouch-Tubiana A. et al. Congenital lumbosacral lipomas // *Child's Nerv Syst.* — 1997. — Vol. 13. — P. 298–335.
90. Pouratian N., Elias W.J., Jane J.A. Jr, Phillips L.H. 2nd, Jane J.A. Sr. Electrophysiologically guided untethering of secondary tethered spinal cord syndrome // *Neurosurg. Focus*. — 2010. — Vol. 29. — E3.
91. Rabiu T.B., Adeleye A.O. Prevention of myelomeningocele: African perspectives // *Child's Nerv Syst.* — 2013. — Vol. 29. — P. 1533–1540.
92. Rajasekaran S., Kanna R.M., Shetty A.P. Diffusion tensor imaging of the spinal cord and its clinical applications // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2012. — Vol. 94. — P. 1024–1031.
93. Reigel D.H., Tchernoukha K., Bazmi B., Kortyna R., Rotenstein D. Change in spinal curvature following release of tethered spinal cord associated with spina bifida // *Pediatr. Neurosurg.* — 1994. — Vol. 20. — P. 30–42.
94. Rendeli C., Ausili E., Tabacco F., Focarelli B., Massimi L., Caldarelli M., Tamburini G., Di Rocco C. Urodynamic evaluation in children with lipomeningocele: timing for neurosurgery, spinal cord tethering and follow-up // *J. Urol.* — 2007. — Vol. 177. — P. 2319–2324.
95. Sakamoto H., Hakuba A., Fujitani K., Nishimura S. Surgical treatment of the tethered spinal cord after repair of lipomyelomeningocele // *J. Neurosurg.* — 1991. — Vol. 74. — P. 709–714.
96. Sala F., Krzan M.J., Deletis V. Intraoperative neurophysiological monitoring in pediatric neurosurgery: why, when, how? // *Child's Nerv. Syst.* — 2002. — Vol. 18. — P. 264–287.
97. Schoenmakers M.A., Gooskens R.H. et al. Long-term outcome of neurosurgical untethering on neurosegmental motor and ambulation levels // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2003. — Vol. 45. — P. 551–555.
98. Sharma U., Pal K., Pratap A., Gupta D.K., Jagannathan N.R. Potential of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of patients with tethered cord syndrome following surgery // *J. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 105 (5 Suppl. Pediatrics). — P. 396–402.
99. Shih P., Halpin R.J., Ganju A., Liu J.C., Koski T.R. Management of recurrent adult tethered cord syndrome // *Neurosurg. Focus*. — 2010. — Vol. 29. — E5.
100. Talamonti G., D'Aliberti G., Collice M. Myelomeningocele: long-term neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients // *J. Neurosurg. (5 Suppl. Pediatrics)*. — 2007. — Vol. 107. — P. 368–386.
101. Trivedi J., Thomson J.D., Slakey J.B., Banta J.V., Jones P.W. Clinical and radiographic predictors of scoliosis in patients with myelomeningocele // *J. Bone Joint Surg.* — 2002. — Vol. 84. — A: 1389–1394.
102. Tubbs R.S., Oakes W.J. A simple method to determine retethering in patients with spinal dysraphism // *Child's Nerv Syst.* — 2006. — Vol. 22. — P. 715–716.
103. Van Leeuwen R., Notermans N.C., Vandestop W.P. Surgery in adults with tethered cord syndrome: outcome study with independent clinical review // *J. Neurosurg. Spine*. — 2001. — Vol. 94. — P. 205–209.
104. Vernet O., O'Gorman A.M. et al. Use of prone position in the MRI evaluation of spinal cord retethering // *Pediatr. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 25. — P. 286–294.
105. Wang B., Hong Y., Yi B., Yu X., Wang C. [Operative complications in tethered cord syndrome and their management] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. — 2002. — Vol. 40. — P. 284–286 (Chinese).
106. Yamada S., Knerium D.S., Mandybur G.M., Schultz R.L., Yamada B.S. Pathophysiology of tethered cord syndrome and other complex factors // *Neurol. Res.* — 2004. — Vol. 26. — P. 722–726.
107. Yamada S., Won D.J., Yamada S.M. Pathophysiology of tethered cord syndrome: correlation with symptomatology // *Neurosurg. Focus*. — Vol. 16. — E6.
108. Zerah M., Roujeau T., Catala M., Pierre-Kahn A. Spinal lipomas // Özek M.M., Cinalli G., Maixner W. (eds.) *Spina bifida: management and outcome*. — Milan: Springer, 2008. — P. 445–474.
109. Zide B., Constantini S., Epstein F.J. Prevention of recurrent tethered spinal cord // *Pediatr. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 22. — P. 111–114.

Комментарий на статью «Об актуальных проблемах патогенеза, диагностики и лечения синдрома фиксированного спинного мозга (Аналитический обзор)»

Представленный аналитический обзор литературных данных о патогенезе, диагностике и лечении синдрома фиксированного спинного мозга, безусловно, интересен и может быть опубликован в журнале. Эта проблема акту-

альна как для детских неврологов, так и для детских нейрохирургов. Отдельно рассмотрен вопрос вторичной фиксации спинного мозга после операций по поводу менингомиелорадикулоцеле.

Из замечаний или пожеланий следует указать на следующие положения.

1. В значительной части публикаций выделяют синдром натянутого спинного мозга как самостоятельную патологию, обусловленную утолщением конечной нити спинного мозга, липомами, дермоидными кистами, реже диастоматомиелией. При этом фиксации спинного мозга как таковой нет, а происходит натяжение спинного мозга со всем каскадом патофизиологических реакций нарушения его функций в связи с ростом ребенка. Кроме того, именно при синдроме натянутого спинного мозга формируется смещение миндалин мозжечка в позвоночный канал (Киари II), гидроцефалия,

гидромиелия. Этим вопросам в обзоре уделено мало внимания.

Указанные явления могут иметь место и при фиксированном спинном мозге, но патоморфологический субстрат фиксации и натяжения несколько разнятся, что весьма важно при решении вопроса о хирургии этих состояний.

2. Рассматривая вопрос вторичной фиксации спинного мозга, который описан очень подробно и качественно, авторы практически не отразили аспекты смещения миндалин мозжечка в позвоночный канал (Киари II), гидроцефалии, гидромиелии, которые не всегда удается устраниить операцией по либерализации спинного мозга. К сожалению, они иногда требуют дополнительной хирургической помощи.

Профессор Ю. Орлов



ПРИ НАПРАВЛЕНИИ СТАТЬИ В РЕДАКЦИЮ НЕОБХОДИМО СОБЛЮДАТЬ СЛЕДУЮЩИЕ ПРАВИЛА:

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

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа через 1,5 интервала, ширина поля слева 4 см. Обязательно присылать электронную версию статьи. Формат файла Word (расширение *.doc, *.txt), носитель — см. п. 11.

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

4. В начале 1-й страницы последовательно указываются: 1) инициалы и фамилии авторов, 2) название статьи, 3) учреждение, из которого вышла работа, 4) город; далее следуют РЕЗЮМЕ статьи и КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА.

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

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

7. Статья должна быть *подписана всеми авторами с указанием фамилии, имени и отчества автора*, с которым редакция будет вести

переписку, его телефона и адреса с почтовым индексом, электронного адреса.

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

9. Графики, рисунки и диаграммы должны быть четкими, фотографии — контрастными. Размер рисунков — не менее 9×12 см. Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи.

Опись рисунков и подписи к ним обязательны и делаются на отдельном листе с указанием номера рисунка и места расположения рисунка в тексте, также дается объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

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

10. Требования к рисункам, предоставленным на магнитных носителях. Платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый. Формат файла рисунка — TIFF (расширение *.tif). Программы, в которых выполнен рисунок — CorelDRAW 7, 8 и 9. FreeHand 8 и 9. Режим — bitmap (битовая карта — черно-белое изображение без полутона). Разрешение — 600 dpi (для черно-белых и штриховых рисунков), не менее 300 dpi (для цветных изображений, фотографий и рисунков с серыми элементами). Цветовая модель — CMYK (для цветного изображения) или GRayscale (для черно-белого полутона изображения). Не использовать цвета PANTONE. Рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от «пыли» и «царапин». Ширина рисунка не более 180 мм. Высота рисунка — не более 230 мм (с учетом запаса на подрисуночную подпись). Размер шрифта подписей на рисунке не менее 7 pt (7 пунктов). Исполь-

зование сжатия «LZW» недопустимо. Носители — дискеты, CD-ROM, CD-R, CD-RW, MO 230 Mb. Обязательно наличие распечатки с указанием места размещения рисунка в публикации.

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

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

13. В конце статьи должны быть указаны СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (или об одном), которые будут приведены в конце статьи в журнале в печатном виде.

14. Статьи для публикации принимаются и выдаются бесплатно.

15. Название статьи, учреждение, авторы, резюме, ключевые слова, подрисуточные подписи, названия таблиц и графиков — *всё должно иметь перевод на английский язык*.

16. Для публикации принимаются также статьи на английском языке при наличии выполненных требований к русскоязычным публикациям (перевод на русский язык — название статьи, учреждение, авторы, резюме, ключевые слова, подрисуточные подписи, названия таблиц и графиков).

17. Статьи вы можете также присыпать по адресу: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12, ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поплена, Главному редактору журнала «Нейрохирургия и неврология детского возраста» профессору В.А. Хачатряну. Переписка возможна по электронному адресу: neurobab12@gmail.com (секретарь журнала К.А. Самочерных).

Статьи не возвращаются.



THE ARTICLE DIRECTED IN EDITION NEEDS TO CORRESPOND THE FOLLOWING RULES:

1. Articles have to have the visa of the research supervisor and the cover letter from the administration of the organization to editorial office of the journal.
2. Article has to be printed on one side of a leaf through 1.5 intervals, field width at the left 4 cm. The electronic version of article is necessary. File format – Word (expansion *.doc, *.txt), the carrier – see point 11.
3. The volume of original articles and lecture including tables, pictures, literature and the summary, shouldn't exceed 15 pages, reviews – 20 pages. All articles have to be presented in duplicate. Separate messages and notes shouldn't exceed 5 pages.
4. At the beginning of the 1st page are consistently indicated: 1) article's title, 2) initials and surnames of authors, 3) organization, which send the article, 4) the city.
5. Original article has to consist of short introduction, characteristic of own material and techniques of inspection, results and discussion, conclusions, the literature index. Bibliographic references in the text of article are given in square brackets with numbers according to the list of references.
6. The bibliographic index of works is provided in the end of article. Cited literature has to be presented in open form and is printed on a single sheet according to requirements to bibliography. Sources are given with the instruction in alphabetical order surnames and initials of all authors, at first domestic, then foreign, the full name of article, the source name where article, volume, number, pages (completely) or the full name of the book, a place and year of the edition is printed. Surnames of foreign authors, the name and the output data of their works are given in an original transcription. Each source has to be given from a new line.
7. Article has to be signed by all authors with the indication of surname, name and middle name of the author with whom the editorial board will correspond, his phone and the address with the postal index, an e-mail address.
8. Article has to be carefully verified by the author. Reduction of words, names (except the standard reductions of measures, physical, chemical and mathematical quantities and terms) isn't allowed. In articles we follow to use SI system. Special terms should be provided in the Russian transcription.
9. Schedules, pictures and charts have to be accurate, photos – contrast. The size of pictures is not less than 9×12 cm. All pictures have to have caption signatures. The inventory of pictures and the signature to them are obligatory and provided on a single sheet with the indication of number of picture and picture location in the text, the explanation of value of all curves, letters, figures and other symbols also is offered. The place where in the text picture or the table has to be placed, should be noted a square in the left field: in a square it is put number of the picture or the table.
10. Requirements to the pictures provided on magnetic carriers. Platform (computer) – IBM PC or compatible. Format of the file of picture – TIFF (*.tif expansion). Programs in which picture is executed – CorelDRAW 7, 8 and 9. Free-Hand 8 and 9. Mode – bitmap (the bitmap – the black-and-white image without half tones). Permission – 600 dpi (for black-and-white and shaped images), not less than 300 dpi (for color images, photos and pictures with gray elements). Color model – CMYK (for the color image) or GRayscale (for a black-and-white grayscale image). Not to use PANTONE color. Picture has to be cut off at the edges of the image and is cleared of "dust" and "scratches". Width of picture is no more than 180 mm. Picture height – no more than 230 mm (taking into account a stock for the caption signature). Font size of signatures in picture not less than 7 pt (7 points). Use of compression of "LZW" is inadmissible. Carriers – the diskettes, CD-ROM, CD-R, Mb CD-RW, MO 230 Mb. The indication of location of picture in the publication is obligatory.
11. The summary up to 1 pages is attached to each article, printed on a single sheet in which rather fully would find reflection essence of stat-

ed question, research technique, material of work and its results with the indication of the name of work, surname and initials of authors.

12. Edition reserves the right to reduce and edit articles and illustrated materials.

13. At the end of article DATA ON AUTHORS (or about one) which will be laid out at the end of article in the magazine in printed form have to be specified.

14. Articles for the publication are accepted and issued free of charge.

15. Article name, organization, authors, the summary, keywords, caption signatures, names of tables and schedules — everything has to have the translation into English.

16. Accepted for publication as articles in English in the presence of requirements for publications in Russian language (Russian translation — article title, institution, authors, abstract, keywords, captions, titles of tables and graphs).

17. You can send articles also to the address: 191014, St. Petersburg, Mayakovskaya, 12, Federal State Budgetary Organization A.L. Polenov RNSI, to Editor-in-chief of the journal "Pediatric Neurosurgery and Neurology", professor William A. Khachatrian. Correspondence is possible on e-mail address: neurobaby12@gmail.com (secretary of journal Konstantin A. Samochernikh).



ЭТИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА И ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ:

- автор должен предоставить для публикации оригинальную научную работу;
- при окончательном решении вопроса о публикации выбор должен основываться на научно-практическом значении исследования, соображениях справедливости, профессиональной и научной этики;
- в статье должны содержаться необходимые ссылки на использованные сведения или фрагменты работ других авторов для исключения плагиата и нарушений профессиональной этики;
- научный архив автора, на котором основано исследование и работа, должен быть при необходимости доступен к рассмотрению в период не менее 2-х лет;
- подача рукописи работы одновременно более чем в один журнал для публикации недопустима и рассматривается как нарушение профессиональной и научной этики;
- в случае использования данных, относящихся к личности и частной жизни больных, следует получить разрешение больных, а в случае детей или недееспособных пациентов разрешение следует получить у их родителей или опекунов;
- при публикации исследований, соприкасающихся с обследованием больных и здоровых исследуемых, следует соблюдать нормы и правила Хельсинкской декларации этических норм и прав человека от 1964 г. с дополнениями от 1975, 1981, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008, 2013 гг.;
- при использовании данных с экспериментами на животных должен быть соблюден принцип гуманного отношения к экспериментальным животным;
- при обсуждении работы и ее рецензировании соблюдается полная конфиденциальность;
- при отказе в публикации работы запрещается использовать ее материал рецензентами и членами редколлегии в научных статьях и исследованиях до издания оригинала самой работы;
- при рецензировании учитывается только научное значение работы;
- рецензирование осуществляется в условиях полной анонимности работы;
- при рецензировании возражения и критика должны быть аргументированы и при необходимости — содержать адекватные ссылки на используемые литературные источники;
- критиковать личность автора недопустимо и рассматривается как нарушение этики;
- рецензирование работы должно быть завершено в установленный журналом срок;
- автор должен быть проинформирован о критических замечаниях;
- в работе должна быть приведена методика получения данных, приведенных в статье, чтобы при необходимости их можно было воспроизвести.



ETHICAL RULES AND REQUIREMENTS TO PUBLICATIONS:

- only original contributions can be submitted;
- method of obtaining the data should be described, to be reproduced if necessary;
- references to the works cited should be given to exclude the possibility of plagiarize or violations of professional ethics;
- the present research archive should be accessible if necessary during not less than two years;
- works submitted to other journals are not accepted;
- using patients' personal data/information requires their permission or, in case of children or incapacitated patients, that of the parents or guardians;
- publication of the research Involving Human Subjects should comply with the 1964 Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, with the 1975, 1981, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 and 2013 additions;
- when using data of experiments on animals, humanist attitude to experimental animals should be observed;
- discussion and reviewing of the work is strictly confidential;
- no part or data of the work rejected can be used either by reviewers or the journal staff, until the paper has been published;
- the reviewers' conclusions should be based exclusively on the scientific value of the work;
- the reviewing is strictly anonymous;
- the reviewers' objections and suggestions should be well grounded, and if necessary contain references to literature;
- personal criticism of the author is inadmissible and will be regarded as ethics violation;
- the reviewing should be completed within time established by the journal;
- the reviewer's observations shall be made known to the author;
- the decision concerning the publication of the work in question ought to be made proceeding from the scientific and practical value of the research; it should be fair and comply with professional and scientific ethics.

