

**"ҚАЗАҚСТАН НЕЙРОХИРУРГИЯСЫ  
ЖӘНЕ НЕВРОЛОГИЯСЫ" ЖУРНАЛЫ**  
**ЖУРНАЛ "НЕЙРОХИРУРГИЯ  
И НЕВРОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА"**  
**JOURNAL "NEUROSURGERY AND  
NEUROLOGY OF KAZAKHSTAN"**

**№4 (45), 2016**  
**Научно-практический журнал**  
**выходит 4 раза в год**

**Журнал издается с 2004 года**

**Адрес редакции:**

г. Астана, пр-т Туран 34/1,  
АО НЦН, 010000  
Тел/факс: (7172) 62-11-70  
E-mail: nsnkkz@gmail.com  
www.neurojournal.kz

Свидетельство о постановке на  
учет в Министерстве культуры и  
информации РК  
№ 10442-Ж от 30.10.09 г.

**Учредитель журнала:**

АО "Национальный центр  
нейрохирургии".  
Журнал находится под  
управлением ОО "Казахская  
Ассоциация нейрохирургов".

Зак. №4318. Тираж 300 экз.

Сверстано и отпечатано  
в типографии "Жарқын Ко",  
г. Астана, пр. Абая, 57/1,  
тел.: +7 (7172) 21 50 86  
e-mail: info@zharkyn.kz  
www.zharkyn.kz

Журнал "Нейрохирургия  
и Неврология Казахстана"  
входит в перечень изданий  
рекомендуемых Комитетом по  
контролю в сфере образования и  
науки Министерства образования  
и науки РК.



**Редакционная коллегия:**

<b>Главный редактор</b>	С.К. Акшулаков
<b>Зам. главного редактора</b>	А.С. Жусупова
<b>Ответственный секретарь</b>	Е.Т. Махамбетов
<b>Технический редактор</b>	Р.М. Казтаева
<b>Члены редколлегии</b>	Н.Т. Алдиярова Б.Б. Байжигитов Е.К. Дюсембеков Г.М. Еликбаев С.Д. Карибай Т.Т. Керимбаев А.З. Нурпеисов Г.И. Оленбай Т.Т. Пазылбеков Н.А. Рыскельдиев А.М. Садыков Ч.С. Шашкин

**Редакционный совет:**

М.Г. Абдрахманова, Ж.А. Арзыкулов, М.Ю. Бирючков,  
Н.С. Игисинов, Ж.Р. Идрисова, Г.С. Кайшибаева,  
М.М. Лепесова, Т.К. Муханов, Е.С. Нургожаев,  
Т.С. Нургожин, С.В. Савинов, Ю.А. Старокожев,  
Н.И. Турсынов, А.В. Чемерис, А.Т. Шарман,  
Г.Н. Авакян (Россия), Г.М. Кариев (Узбекистан),  
А.Д. Кравчук (Россия), В.А. Лазарев (Россия),  
Л.Б. Лихтерман (Россия), А.А. Потапов (Россия),  
А.К. Сариев (Россия), В.А. Хачатрян (Россия),  
Г.Г. Шагинян (Россия), В.А. Бывальцев (Россия)  
М. Aruzzo (США), Y. Kato (Япония),  
S. Maimon (Израиль),  
К.Н. Mauritz (Германия), Н.М. Mehdorn (Германия),  
N. Tribolet (Швейцария),  
V. Zelman (США).



## СОДЕРЖАНИЕ

<i>А.Б. Калиев, Е.Т. Махамбетов, Т.Т. Керимбаев, А.С. Шпеков, Ф.Х. Смагулов, Е.Ж. Медетов, М.А. Кульмирзаев, Б.А. Кунакбаев</i>	
<b>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ОПЫТ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕЙРОХИРУРГИИ.....</b>	<b>3</b>
<i>А.С. Нехлопочин, С.Н. Нехлопочин, М.Ю. Карпинский, А.И. Швец, М.Г. Шамрай</i>	
<b>МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ДИЗАЙНА ПЛАСТИНО-ИНТЕГРИРОВАННЫХ ТЕЛОЗАМЕЩАЮЩИХ ИМПЛАНТАТОВ .....</b>	<b>8</b>
<i>А.Н. Ихамбаева, Т.М. Мажитов, Н.Т. Алдиярова, Н.К. Дюсембаева</i>	
<b>ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ПОТРЕБЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ЗА 2013-2015 гг. ....</b>	<b>14</b>
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
<i>В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин, Т.Т. Керимбаев</i>	
<b>БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....</b>	<b>18</b>
<i>А.И. Хамзина</i>	
<b>ФЕБРИЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ У ДЕТЕЙ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕФИНИЦИИ, КЛАССИФИКАЦИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>26</b>
<b>СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ</b>	
<i>Б.Б. Жетписбаев, А.О. Кожаметова, Б.А. Исаханова, Е.Ю. Беликова</i>	
<b>АДЕНОКАРЦИНОМА ГИПОФИЗА С СИСТЕМНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ .....</b>	<b>33</b>
<i>С.С. Ибатова, Т.Т. Керимбаев, Г.Н. Касенова</i>	
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА VI ТИПА С КРАТКИМ ЛИТЕРАТУРНЫМ ОБЗОРОМ.....</b>	<b>36</b>
<b>НОВОСТИ НАУКИ .....</b>	<b>42</b>



УДК: 616.145.13:616.133.33-089

А.Б. Калиев, Е.Т. Махамбетов (к.м.н.), Т.Т. Керимбаев (д.м.н.), А.С. Шпеков, Ф.Х. Смагулов, Е.Ж. Медетов, М.А. Кульмирзаев, Б.А. Кунакбаев

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ОПЫТ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕЙРОХИРУРГИИ

**Цель исследования.** Изучить результаты эндоваскулярного, хирургического и комбинированного методов лечения артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга.

**Материалы и методы исследования.** В период с 2008 по 2014 год 336 больных с АВМ головного мозга получили лечение в нашем центре.

**Результаты.** В 280 случаях, была выполнена эндоваскулярная эмболизация, в то время как микрохирургическая резекция АВМ была выполнена в 56 случаях. Осложнения в эндоваскулярной группе составили 13,6%, смертность 2,1%. Осложнения микрохирургической резекции АВМ были зарегистрированы в 4%, смертность составила 0%.

**Заключение.** Наш опыт показывает, что эндоваскулярная эмболизация, микрохирургическая резекция, или сочетание методов является безопасной и эффективной стратегией для лечения АВМ головного мозга.

**Ключевые слова:** артериовенозная мальформация головного мозга, эндоваскулярная эмболизация, микрохирургическое иссечение

### Актуальность

Артериовенозные мальформации (АВМ) головного мозга встречаются значительно реже артериальных аневризм и наблюдаются у 1,3 на 100000 населения в год [1]. Одним из наиболее грозных клинических проявлений артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга являются спонтанные внутричерепные кровоизлияния, и наблюдаются с частотой 2-3% случаев в год [2]. Риск разрыва АВМ головного мозга по разным данным составляет от 1,2 до 4% в год [3, 4]. Предрасполагающими факторами разрыва АВМ являются разрыв АВМ в анамнезе, расположение АВМ в глубинных отделах головного мозга, дренирование АВМ только глубокой веной, наличие аневризм в составе мальформаций, женский пол [5]. Пик встречаемости АВМ приходится на возраст 20-30 лет, с преобладанием у лиц мужского пола [1, 5, 6]. Глубокий неврологический дефицит и инвалидизация после кровоизлияния отмечаются в 58-81% случаев [6]. Смертность при разрывах АВМ составляет до 29% [7]. Также наблюдаются такие клинические проявления, как эпилептические припадки и очаговая неврологическая симптоматика в основном обусловленная синдромом обкрадывания мозгового кровотока.

Согласно классификации Spetzler-Martin АВМ головного мозга делятся по размерам, локализации и наличию глубокого дренирования [8]. Основными методами лечения АВМ головного мозга являются

микрохирургическое иссечение, эндоваскулярная эмболизация, радиохирургическое лечение и комбинированные подходы, когда сочетаются несколько вышеуказанных методов [9, 10].

Основной задачей хирургического лечения является иссечение или полная облитерация АВМ с целью элиминации потенциального источника кровоизлияния. Наряду с этим, при сложных АВМ используются также этапные частичные эмболизации АВМ, которые предусматривают выключение из кровотока потоковых или интранидальных аневризм, выключение высокопоточных фистул или части стромы АВМ, наиболее причинно-связанных с возможными кровоизлияниями или клиническими проявлениями АВМ.

Эндоваскулярная хирургия занимает важное место в современном лечении церебральных АВМ и используется как самостоятельный метод хирургического лечения, так и в комплексе с другими методами при мультимодальном подходе. В настоящее время применяются эмболизирующие агенты на основе гистоакрила и этиленвинилалкоголя [11]. Принципы микрохирургического иссечения АВМ головного мозга заключаются в рациональном, адекватном доступе, микрохирургическом выделении узла мальформации с применением микрохирургических инструментов, операционного микроскопа. В последнее время, все чаще применяется комбинация эндоваскулярных и микрохирургических методик, когда перед иссечением производится



предварительная эмболизация АВМ, что облегчает иссечение АВМ, уменьшает риск кровотечения, сокращает время операции [12].

В этой связи, выбор показаний к операции и наиболее рациональной терапевтической тактики является важным этапом в достижении наилучших исходов лечения АВМ.

### Цель исследования

Изучить результаты эндоваскулярного, хирургического и комбинированного методов лечения АВМ головного мозга.

### Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения АВМ в АО «Национальный центр нейрохирургии» г. Астана в период с июля 2008 года по декабрь 2014 года. Пролечено 336 случаев. Из них мужчин 204 пациента, что составило 60.7%, 132 женщин (39.3%), в возрасте от 7 лет до 64 лет, средний возраст составил 33 года (табл. 1). В 164 (49%) случаях клиническая картина проявилась в виде внутричерепного кровоизлияния. В 172 (51,2%) случаях наблюдался эпилептический синдром и у 68 (20,2%) – выраженная цефалгия. Очаговая неврологическая симптоматика отмечалась у 45 (13,4%), гидроцефалия у 2 (0,6%), бессимптомные течения встречались в 54 (16,1%) случаях (табл. 2). Распределение, согласно шкале Spetzler-Martin, было следующим образом: первая градация у 27 пациентов, что составило 8%, вторая градация у 99 пациентов 29.5%, с третьей градацией 156 пациентов 46.4%, с четвертой градацией 45 пациентов 13.4%, с пятой градацией 9 пациентов 2.7% (табл. 3).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Период	Количество случаев	В о з - раст	Средний возраст
С 07.2008 по 12.2014 всего,	336	7 лет – 64	33 года
из них: мужчин	204 (60.7%)		
женщин	132 (39.3%)		

Таблица 2

Характеристика клинического течения

Характеристика	Количество
С разрывом	164 (49%)
Без разрыва	172 (51%)
Эпилептические приступы	172 (51.2%)
Головная боль	68 (20.2%)
Бессимптомные	54 (16.1%)
Очаговый дефицит	45 (13.4%)
Гидроцефалия	2 (0.6%)

Таблица 3

Распределение больных, согласно шкале Spetzler-Martin

Градация по шкале Spetzler-Martin				
I	II	III	IV	V
27 (8%)	99 (29.5%)	156 (46.4%)	45 (13.4%)	9 (2.7%)

### Результаты и обсуждение

Микрохирургическое иссечение АВМ было выполнено в 56 случаях. 36 пациентов были оперированы после предварительной эмболизации мальформации, тогда как в 20 случаях микрохирургическое иссечение было выполнено без предварительной эмболизации. Необходимо отметить, что лучшие результаты после микрохирургического иссечения были отмечены в группе с предварительной эмболизацией АВМ. На рисунке 1 представлены снимки пациента с АВМ, которому было проведено комбинированное лечение АВМ (эндоваскулярная эмболизация + микрохирургическое иссечение).

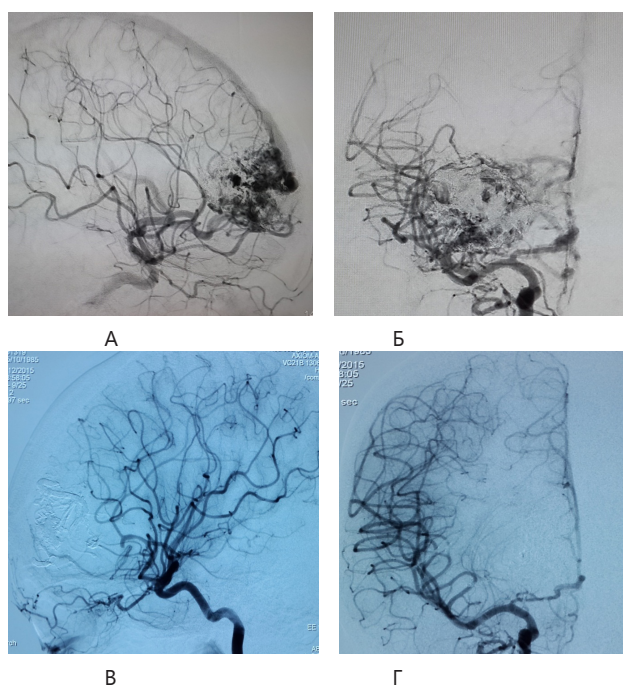


Рисунок 1 – АВМ правой лобной доли

А и Б – сагиттальный и фронтальный срезы после трех этапов парциальной эмболизации АВМ

В и Г – сагиттальный и фронтальный срезы после микрохирургического иссечения АВМ

Таким образом, в результате анализа результатов микрохирургического лечения, из 56 случаев микрохирургической резекции АВМ осложнение в виде паренхимального кровоизлияния было отмечено в 1 случае (1,8%), у одного пациента наблюдалось воспаление послеоперационной раны. Осложнения в виде послеоперационной ликвореи наблюдалось в 1 случае, которое не требовало до-

полнительной хирургической коррекции. У одного пациента в раннем послеоперационном периоде наблюдалась эпидуральная гематома, которая потребовала оперативного вмешательства. Летальных исходов в группе микрохирургического иссечения не наблюдалось.

Из 280 случаев эндоваскулярной эмболизации АВМ тотальная эмболизация была достигнута в 52 случаях (18,6%), частичная эмболизация в 228 случаях (81,4%). В группе эндоваскулярной эмболизации осложнения в виде внутричерепных кровоизлияний различной локализации и объема были отмечены в 24 случаях (8,6%). Ишемический инсульт в результате окклюзии функционально значимого сосуда наблюдалось у 7 пациентов (2,5%). Особую группу осложнений составила фиксация микрокатетера в афферентном сосуде, которая в одном случае потребовала открытого хирургического вмешательства для удаления микрокатетера. В 2 случаях произошла перфорация микрокатетера. Летальность в данной группе составила 6 случаев (2,1%) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика эндоваскулярной и микрохирургических операций в лечении АВМ головного мозга

Характеристика	Микрохирургические операции	Эндоваскулярные операции
<b>Пациенты</b>	56 (16.7%)	280 (83.3%)
<b>Количество резекций/эмболизаций</b>	Всего резекций - 56	Всего эмболизаций – 388 (некоторым пациентам проводилась повторная эмболизация)
<b>Осложнения</b>	Паренхимальная гематома 1 (1.8%)	Кровоизлияние (разрыв АВМ) 24 (8.6%)
	Воспаление раны 1 (1.8%)	Ишемический инсульт 7 (2.5%)
	Ликворея раневая 1 (1.8%)	ТЭЛА 3 (1.1%)
	Эпидуральная гематома 1 (1.8%)	Фиксация микрокатетера 2 (0.7%)
		Перфорация микрокатетера 2 (0.7%)
<b>Летальность</b>		6 (2.1%)

На рисунке 2 представлены снимки пациента с АВМ области базальных ганглиев.

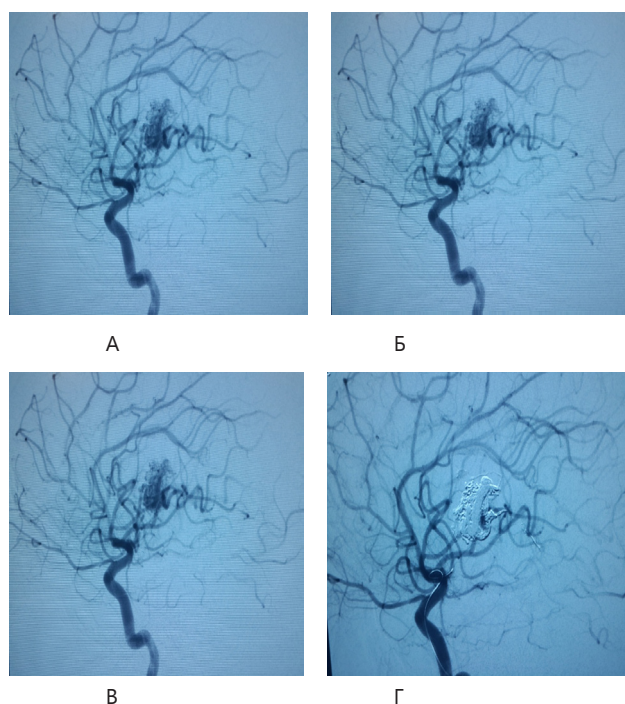


Рисунок 2 – АВМ в области базальных ядер слева

А и Б – сагиттальный и фронтальный срезы до тотальной эмболизации АВМ  
В и Г – сагиттальный и фронтальный срезы после тотальной эмболизации АВМ

Как показал анализ при эндоваскулярной эмболизации основную группу летальности составили АВМ головного мозга 3-4 градации по Spetzler-Martin. Так, при 3 градации по Spetzler-Martin летальные случаи были в 3 случаях (50%), при 4 градации по Spetzler-Martin в 2 случаях (33, 4%), и 1 пациент (16,6%) скончался с 5 градацией по Spetzler-Martin. Как видно из вышеизложенного, летальность на прямую зависит от размеров и локализации АВМ, наличия глубоких дренирующих вен. При этом необходимо отметить, что из 6 пациентов, 3 пациента (50%) скончались в результате тромбоэмболии легочной артерии, что указывает на осложнения, не связанные на прямую с оперативным вмешательством.

### Заключение

Успех в лечении АВМ заключается в индивидуальном подходе к каждому отдельному случаю, выборе и методе лечения. Благодаря развитию эндоваскулярной хирургии и появлению новых инструментов (микрокатетеров в отделяемом концом), эта методика становится все более безопасной и оптимальной в большинстве случаев. Мы считаем обоснованным применение в части случаев сложных АВМ высокой градации так называемой методики прицельной эмболизации (target embolization), когда производится только эмболизация в составе АВМ потоковых или интранидальных аневризм, артериовенозных фистул высокого потока. Наши предварительные наблюдения пока обосновывают подобный подход при эндоваскулярном лечении.



Как показывает анализ наших собственных данных, наименьшее количество осложнений получено в группе пациентов которым применялось микрохирургическое лечение. В этой связи, микрохирургическое удаление АВМ головного мозга без или в комбинации с эндоваскулярным методом в наших случаях является методом выбора при АВМ 1-2 градации.

Конечно выбор наиболее безопасного метода является важным в процессе ведения пациен-

тов с АВМ. Однако цели лечения предусматривают не только пробуждение пациента после операции без нового неврологического дефицита, но и избавление пациента от первичных и повторных кровоизлияний, эпилептических припадков и очаговых неврологических проявлений в течение всей жизни. Эти аспекты являются крайне важными при выборе показаний к определенному методу лечения АВМ и требуют дальнейших исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stapf C., Mast H., Sciacca R.R. et al. New York Islands AVM Study Collaborators. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results // *Stroke*. – 2003. – Vol.34. P. 29-33.
2. Brown R.D., Fleming K.D. Natural history & management of intracranial vascular malformations // *Mayo clinic proc.* – 2005. – №80[2]. – P. 269- 281.
3. Caldarelli M., Di Rocco C., Iannelli A., Rollo M., Tamburrini G., Velardi F.J. Combined management of intracranial vascular malformations in children // *Neurosurg Sci.* – 1997. – Vol. 41. – P. 315-324.
4. Graf C.J., Perret G.E., Torner J.C. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history // *J Neurosurg.* – 1983. – Vol.58. – P. 331-337.
5. Gross B.A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis // *J Neurosurg.* – 2013. – Vol. 118. – P. 437-443.
6. Perret G., Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoidal hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations // *J Neurosurg.* – 1966. – Vol. 25. – P. 467-490.
7. Brown R.D., Wiebers D.O., Forbes G., O'Fallon W.M., Piepgras D.G., et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations // *J Neurosurg.* – 1988. – Vol. 68. – P. 352-357.
8. Greenberg M.S. *Handbook of Neurosurgery*. – 7th edition. – Thieme, 2010. – 1352 p.
9. Элиава Ш.Ш., Филатов Ю.М., Ю.В. Пилипенко, О.Д. Шехтман, О.Б. Белоусова, и др. Микрохирургическое лечение артериовенозных мальформаций головного мозга в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (опыт последних лет) // *Вопросы нейрохирургии*. – 2012. – № 3. – С. 34-44.
10. Spetzler R.F., Martin N.A. A proposed grading system for arteriovenous malformations // *J Neurosurg.* – 1986. – Vol. 65(4). – P. 476-483.
11. Krenn M. et al. Therapy of brain arteriovenous malformations: multimodality treatment from a balanced standpoint // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59:S3. – P. 148-157.
12. Lalgam N.S. et al. Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with onyx: Single-center experience and technical nuances // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 62. – P. 1213-1226.

### ТҮЙІНДЕМЕ

А.Б. Калиев, Е.Т. Махамбетов (м.ғ.к.), Т.Т. Керимбаев (м.ғ.д.), А.С. Шпеков, Ф.Х. Смагулов, Е.Ж. Медетов, М.А. Кульмирзаев, Б.А. Кунакбаев

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

## БАС МИЫНЫҢ АРТЕРИОВЕНАЛЫҚ МАЛЬФОРМАЦИЯЛАРЫН ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІНІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУЫ. ҰЛТТЫҚ НЕЙРОХИРУРГИЯ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ

**Зерттеу мақсаты.** Бас миы артериовеналық мальформацияларын емдеудің эндоваскулярлы, хирургиялық және құрамдастырылған әдістерінің нәтижелерін зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** 2008 бен 2014 жылдар аралығында барлығы 336 науқас емделді.

**Нәтижесі.** 280 жағдайда тамыр ішілік, 56 жағдайда микрохирургиялық емдеу жасалды. Тамыр ішілік топтағы асқыныстар 13,6%, өлім

көрсеткіші 2,1% құрады. Микрохирургиялық топтағы асқыныстар 4%, өлім 0% пайыз.

**Қорытындысы.** Біздің тәжірибе, мальформацияның тамыр ішілік эмболизациясы, микрохирургиялық алып тасталуы және әдістердің комбинациясы, ми АВМ емінің қауіпсіз және эффективті стратегиясы болып табылатындығын көрсетеді.

**Негізгі сөздер:** мидың артериовеналық мальформациясы, тамыр ішілік эмболизация, микрохирургиялық алып тастау.



## SUMMARY

A.B. Kaliyev, Ye.T. Makhambetov, (Cand.Med.Sci.), T.T. Kerimbayev (D.Med.Sci.), A.S. Shpekov, F.H. Smagulov, Ye.Zh. Medetov, M.A. Kulmirzayev, B.A. Kunakbayev

JSC "National Centre for Neurosurgery", Astana, Republic of Kazakhstan

### **COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS OF TREATING BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS. EXPERIENCE OF THE NATIONAL CENTRE FOR NEUROSURGERY**

**Purpose of the study.** Aneurysmal subarachnoid hemPurpose of the study. To examine the results of endovascular, surgical and combined treatments for brain arteriovenous malformations.

**Materials and methods.** In total, between 2008 and 2014 years 336 patients with brain AVMs were treated.

**Results.** In 280 cases, endovascular embolization was performed, while microsurgical resection of AVM was performed in 56 cases. Complications in

the endovascular group was 13.6%, mortality 2.1%. Complications of microsurgical resection of AVM were reported in 4%, mortality was 0%.

**Conclusion.** Our experience shows that endovascular embolization, microsurgical resection, or a combination of methods is safe and effective strategy for the treatment of brain AVMs.

**Keywords.** cerebral arteriovenous malformation, endovascular embolization, microsurgical resection.



УДК 616.711.1-089.843

А.С. Нехлопочин<sup>1,2</sup>, С.Н. Нехлопочин (к.мед.н.)<sup>1,2</sup>, М.Ю. Карпинский<sup>3</sup>, А.И. Швец (д.мед.н.)<sup>2</sup>, М.Г. Шамрай<sup>1,2</sup>ГУ "Луганская областная клиническая больница", Луганск, Украина <sup>1</sup>ГУ "Луганский государственный медицинский университет", Луганск, Украина <sup>2</sup>ГУ "Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины", Харьков, Украина <sup>3</sup>

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ДИЗАЙНА ПЛАСТИНО-ИНТЕГРИРОВАННЫХ ТЕЛОЗАМЕЩАЮЩИХ ИМПЛАНТАТОВ

**Цель.** Оптимизировать конструктивные особенности телескопического протеза для переднего спондилодеза путем анализа напряженно-деформированного состояния конечно-элементной модели шейных позвоночных сегментов CIII-CVII при моделировании переднего межтелового спондилодеза CIV-CVI имплантатом с различным дизайном торцевых поверхностей и количеством фиксирующих винтов.

**Материалы и методы.** Произведен анализ распределения напряжения в биомеханической модели при эмуляции компрессии, флексии, экстензии и ротации нагрузкой в 100 Н. Изучены модели телескопического телозамещающего протеза, имеющего на торцевой поверхности 4 крупных зубца, перфорирующих кортикальный слой, либо большое количество мелких зубцов. Рассмотрены варианты крепления имплантата к телам позвонков с помощью одного и двух винтов. В качестве критерия напряженно-деформированного состояния использовалось эквивалентное напряжение по Мизесу.

**Результаты.** Полученные данные демонстрируют преимущество применения опорной поверхности импланта, имеющего 4 зубца крупных размеров, что проявляется снижением уровня напряжения в зоне контакта элементов конструкции с костной тканью. Использование одного крепежного винта сопровождается уменьшением нагрузки на крепежные элементы протеза в сравнении с двухвинтовой фиксацией и способствует более сбалансированному распределению нагрузки на опорные структуры биомеханической модели.

**Заключение.** Полученные данные могут быть использованы при дальнейшей оптимизации конструктивных особенностей телозамещающих конструкций с целью уменьшения частоты миграций стабилизирующих систем и фрагментации их компонентов.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, метод конечных элементов, зубцы, фиксирующие винты, шейные позвонки, передний межтеловой цервикоспондилодез

### Введение

В настоящее время в арсенале практикующего хирурга-вертебролога имеются разнообразные телозамещающие системы, позволяющие выполнять декомпрессивно-стабилизирующие и реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства на позвоночнике из вентрального доступа.

Несмотря на достаточный объем патоморфологических, биомеханических и математических изысканий, выполняемых с целью изучения процессов, происходящих в системе "имплантат - тело позвонка" и определения влияния имплантатов на костные структуры тел позвонков, многие отечественные и зарубежные авторы приводят данные о проблемах, связанных с миграцией имплантатов, фрагментацией конструкций или их компонентов [1, 2]. Эти осложнения являются причиной утраты достигнутой интраоперационной коррекции, дестабилизации оперированного сегмента и нарастанию неврологического дефицита, вызванного

компрессией спинного мозга, его корешков и оболочек [3, 4].

Конфигурация торцевых поверхностей конструкций оказывает значительное влияние на величину стрессовых нагрузок в зоне соприкосновения имплантата с замыкательными пластинами тел позвонков. С целью нивелирования процессов костной резорбции, обусловленных давлением терминальных отделов межтеловых опор, края имплантатов выполняют сплошными, с ограничительными накладками, оснащенными различными по величине и количеству шипами, перфорированными с отверстиями различного диаметра, с дополнительными элементами (перемычками), наклоненными под определенным углом относительно оси конструкции [5, 6].

Безусловно, каждый из перечисленных показателей фиксирующих систем определяет отличие их по конструктивному, биомеханическому и, как следствие, функциональному признакам.

Оптимизация дизайна имплантата преследует цель снижения вероятности возникновения стрес-



совых напряжений в системе “имплантат – кость” и уменьшения риска миграции конструкций в послеоперационном периоде. Наряду с этим, при анализе литературных данных обращает на себя внимание тот факт, что большинство исследований, в основном, посвящается изучению результатов клинического применения телозамещающих конструкций, в то время как вопросам определения рациональных конструктивных характеристик существующих имплантатов достаточного внимания не уделяется.

**Целью исследования** является определение особенностей напряженно-деформированного состояния шейного отдела позвоночника при замещении тел позвонков искусственными имплантатами с различным количеством зубцов на торцевых поверхностях, а также отличными вариантами фиксации конструкций к телам смежных с резецированным позвонком.

### Материалы и методы исследования

С целью определения особенностей напряженно-деформированного состояния шейного отдела позвоночника при замещении тел позвонков искусственными имплантатами, в лаборатории биомеханики ДУ “Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И.Ситенко НАМН Украины” было выполнено математическое моделирование с использованием метода конечных элементов. На модели телескопического телозамещающего имплантата (ТТЗИ) мы моделировали работу конструкции с крупными и мелкими зубцами (рис. 1) [7].

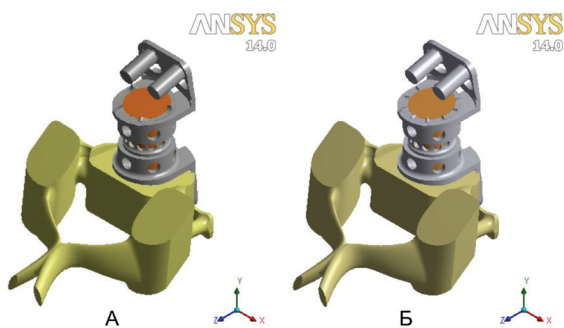


Рисунок 1 – Внешний вид фрагмента конечноэлементной модели шейного отдела позвоночника: позвонок С6 и ТТЗИ, торцевая поверхность которого имеет крупные зубцы (а) либо мелкие зубцы (б)

Модель имплантата с крупными зубцами имела на верхней и нижней плоскостях по 4 зубца, длина которых превышала толщину кортикального слоя тела позвонка. Модель имплантата с мелкими зубцами имела по 10 зубцов на верхней и нижней плоскостях, длина зубцов соответствовала половине толщины кортикального слоя.

Также изучались варианты крепления имплантата к телам позвонков с помощью одного и двух винтов. Соответствующие модели приведены на рисунке 2.

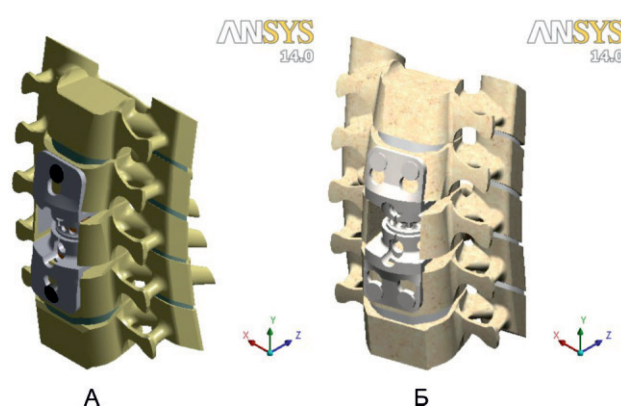


Рисунок 2 – Внешний вид конечноэлементной модели, тело С5 позвонка замещено ТТЗИ, крепящимся к смежным телам одним винтом (а), двумя винтами (б)

При моделировании использовали механические характеристики биологических тканей согласно имеющихся литературных данных [8].

Напряженно-деформированное состояние моделей изучали при четырех вариантах нагружения: на сжатие, изгиб при наклоне вперед, изгиб при наклоне назад и при ротационном воздействии.

Модели имели жесткое закрепление по нижней плоскости тела позвонка С7 и его дугоотростчатых суставов. Суммарная величина нагрузки на каждую модель составляла 100 Н. Нагружение на сжатие осуществляли распределенной нагрузкой величиной 36 Н по верхней замыкательной пластине тела позвонка С3 и по 32 Н на верхнюю плоскость его дугоотростчатых суставов. Состояние флексии имитировали нагрузкой 100 Н на передний край верхней замыкательной пластины тела С3, а экстензию – нагрузкой по 50 Н на его дуги. Иммитацию ротации осуществляли приложением усилия 100 Н на верхней поверхности тела позвонка С3.

В качестве критерия оценки напряженно-деформированного состояния моделей было выбрано эквивалентное напряжение по Мизесу [9].

Построение модели и последующий анализ выполняли с помощью программного комплекса SolidWorks [10]. При создании модели использованы данные СКТ и морфометрические параметры субаксиального уровня шейного отдела позвоночника [11]. Лордоз изучаемого фрагмента смоделирован под углом 160.

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования получена картина напряженно-деформированного состояния (НДС) моделей шейного отдела позвоночника, в котором тело позвонка С5 замещали имплантатами с мелкими, расположенными по всей окружности торцевых поверхностей, и четырьмя крупными, равноудаленными друг от друга, зубцами. При изучении моделей обращает к себе внимание тот факт, что изменение опорной поверхности импланта не приводит к значимым изменениям эквивалентного напряжения на опорных структурах позвонков, не соприкасающихся непосредственно с ТТЗИ, поэтому анализ показателей НДС произведен для С4 и С6 позвонков.



Визуальные данные распределения эквивалентного напряжения на замыкательной пластине С6 позвонка изучаемой конечноэлементной модели представлены на рисунке 3.

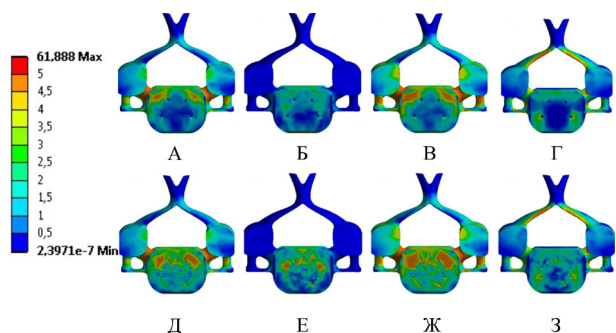


Рисунок 3 – Картина распределения напряжений в теле позвонка С6 в моделях с зубцами разного размера при всех видах нагрузки: а – крупные зубцы, компрессия; б – крупные зубцы, флексия; в – крупные зубцы, экстензия; г – крупные зубцы, ротация; д – мелкие зубцы, компрессия; е – мелкие зубцы, флексия; ж – мелкие зубцы, экстензия; з – мелкие зубцы, ротация

Представленная картина характеризуется более обширными зонами высоких значений нагрузки при использовании модели с мелкими зубцами, распространяющимися практически на всю поверхность тела позвонка.

Модель с крупными зубцами определяет меньшие по площади зоны критического нагружения, расположенные преимущественно у заднего края замыкательной пластины тела позвонка. При этом, внутри зубцовки эквивалентное напряжение при всех нагрузочных пробах на кортикальный слой не превышает 0,5 МПа, что по всей видимости обусловлено контактом с композитным материалом, заполняющим полость ТТЗИ.

Аналогичное распределение зон нагружения регистрируется и на нижней замыкательной пластине тела С4 позвонка.

Абсолютные значения напряжений в зоне контакта “зубцы – замыкательная пластина” для моделей с крупными и мелкими зубцами при всех видах моделируемых нагрузок приведены на рисунке 4.

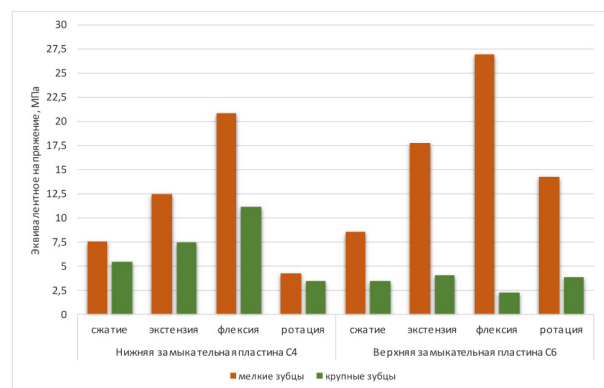


Рисунок 4 – Максимальные значения эквивалентного напряжения по Мизесу, зарегистрированные на зубцах моделей при различных нагрузочных пробах

Представленные данные характеризуют значительное биомеханическое преимущество модели с крупными зубцами за счет снижения уровня пиковых нагрузок на кортикальный слой тел позвонков, смежных с резецированным.

Результаты оценки влияния формы торцевых поверхностей импланта на распределение нагрузки на основных опорных элементах двигательных сегментов, смежных с резецированным, отражены в таблице 1.

Таблица 1  
Величины напряжений в элементах моделей с крупными и мелкими зубцами

Зона		Модель (форма зубцов)/нагрузка							
		сжатие		наклон назад		наклон вперед		ротация	
		мел-кие	круп-ные	мел-кие	круп-ные	мел-кие	круп-ные	мел-кие	круп-ные
верх тела позвонка	С4	2,7	2,7	3,2	3,3	3,0	3,0	1,0	1,4
	С6	8,5	5,8	7,6	6,4	4,1	3,1	2,7	3,0
низ тела позвонка	С4	7,3	5,5	7,7	6,0	5,0	5,8	3,0	3,2
	С6	2,6	2,6	2,9	2,8	2,4	2,4	0,6	0,5
корень дуги	С4	6,3	6,6	9,6	10,3	1,0	1,0	8,5	8,4
	С6	18,4	16,5	22,4	18,7	1,1	0,8	5,2	10,6
пластина дуги	С4	1,5	1,3	2,2	2,0	0,3	0,3	3,9	3,5
	С6	1,8	1,8	2,1	2,0	0,2	0,2	5,7	5,1
суставные массы	С4	2,7	2,6	3,7	3,5	0,7	0,4	1,7	1,6
	С6	1,8	1,8	2,1	2,0	0,2	0,2	5,7	5,1

Как следует из приведенных данных, в зонах, где нет прямого контакта имплантата с костной тканью, уровень напряжений в обеих моделях практически одинаковый с незначительным преимуществом одной либо другой конструкции при различных вариантах нагрузочных проб. В зонах контакта ТТЗИ с телами позвонков уровень эквивалентного напряжения в модели с крупными зубцами несколько ниже. Так, на нижней поверхности тела позвонка С4 и верхней поверхности позвонка С6 напряжения в модели с крупными зубцами ниже для всех вариантов нагружения, за исключением ротационной нагрузки, при которой незначительное преимущество демонстрирует модель с мелкими зубцами. Среднее значение анализируемого показателя на нижней поверхности тела С4 для мелких зубцов составляет 5,75 МПа, для крупных 5,13 МПа, для верхней поверхности С6 – 5,73 МПа и 4,58 МПа соответственно.

Максимальные значения эквивалентного напряжения зарегистрированы в зоне корня С4, а в большей степени С6 позвонка. При этом пики значений отмечаются при моделировании компрессии и экстензии с явным преимуществом модели с крупными зубцами. Традиционно, ротационная нагрузка демонстрирует незначительное преимущество мелких зубцов.

Пластины дуг и суставные массы С4 и С6 позвонков не испытывают значительного нагружения на всех этапах моделирования и не выявляют явного преимущества изучаемых ТТЗИ.

Обобщение полученных показателей позволяет сделать заключение о том, что использование четырех крупных зубцов, перфорирующих кортикальный

слой тела позвонка, приводит к снижению напряжений в костных структурах позвонков, с которыми контактирует, в сравнении с конструкцией, имеющей большее количество зубцов, но меньшей длины.

Следующим этапом анализа явилось изучение влияния количества фиксирующих винтов на характер распределения напряжений в костных элементах моделей. Картины распределения напряжений, в зависимости от количества крепежных винтов, при разных нагрузках приведены на рисунке 5.

Принимая во внимание выявленное преимущество распределения напряжений при использовании конструкции ТТЗИ с малым количеством крупных зубцов, в представленных моделях использовался именно такой тип конструктивного решения торцевой поверхности.

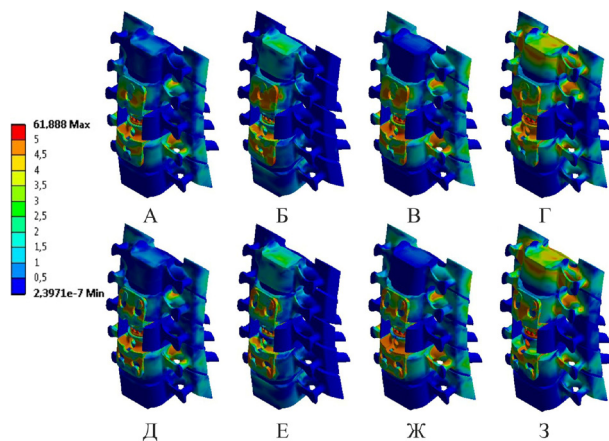


Рисунок 5 – Картина распределения напряжений в моделях с ТТЗИ при использовании крепления одним и двумя винтами: а – один винт, компрессия; б – один винт, флексия; в – один винт, экстензия; г – один винт, ротация; д – два винта, компрессия; е – два винта, флексия; ж – два винта, экстензия; з – два винта, ротация

При визуальном анализе НДС можно сделать вывод, что наличие одного и двух винтов не приводит к существенному перераспределению напряжений в моделях. Зоны пиковых напряжений выявляются на одних и тех же участках. Результаты абсолютных значений максимальных напряжений в зоне контакта «винт - тело позвонка» для моделей с одним и двумя винтами при моделировании различных нагрузок представлены на рисунке 6.

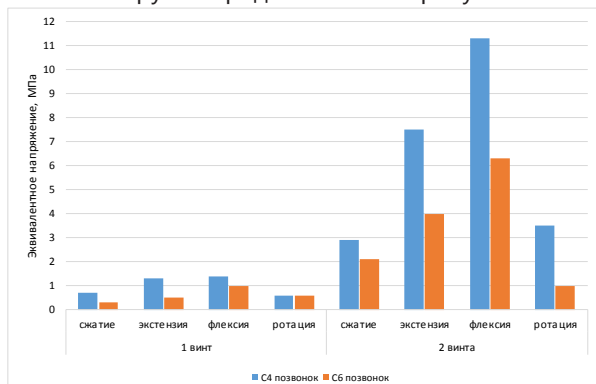


Рисунок 6 – Максимальные значения эквивалентного напряжения по Мизесу, зарегистрированные на винтах моделей при различных нагрузочных пробах

Приведенные данные демонстрируют значительное повышение напряжения на крепежных элементах ТТЗИ при использовании парных винтов при моделировании различных видов нагружения.

Результаты распределения нагрузок на опорные элементы исследуемых биомеханических моделей приведены в таблице 2.

Таблица 2  
Величины напряжений в элементах моделей с разным количеством крепежных винтов

Зона	Модель/нагрузка								
	сжатие		наклон назад		наклон вперед		ротация		
	1 винт	2 винта	1 винт	2 винта	1 винт	2 винта	1 винт	2 винта	
верх тела позвонка	C4	2,7	2,7	3,1	3,3	2,9	3,0	0,9	1,4
	C6	6,0	5,8	7,0	6,4	3,0	3,1	3,1	3,0
низ тела позвонка	C4	4,4	5,5	6,1	6,0	11	5,8	3,2	3,2
	C6	2,6	2,6	2,6	2,8	2,3	2,4	0,6	0,5
корень дуги	C4	7,5	6,6	10,1	10,3	1,2	1,0	8,2	8,4
	C6	18,6	16,5	19,8	18,7	0,9	0,8	8,0	10,6
пластина дуги	C4	1,5	1,3	1,9	2,0	0,3	0,3	3,9	3,5
	C6	1,9	1,8	3,8	2,0	0,2	0,2	6,1	5,1
суставные массы	C4	2,7	2,6	3,6	3,5	0,5	0,4	0,9	1,6
	C6	2,7	1,8	2,0	2,0	0,6	0,2	2,3	5,1

Приведенные показатели демонстрируют, что зоны максимальных напряжений располагаются, традиционно, в местах контакта имплантата и тел позвонков. Это нижняя поверхность тела позвонка C4 и верхняя C6, корни дуг этих же позвонков. Основные отличия в величинах напряжений тоже наблюдаются в этих зонах.

В целом, анализируя модели, следует отметить, что применение одного винта для фиксации имплантата к телам позвонков приводит к перераспределению нагрузки, что проявляется уменьшением максимальных значений эквивалентного напряжения на фиксирующих элементах ТТЗИ и в зонах контакта имплантата с костной тканью. Закономерно увеличивается нагрузка на другие опорные структуры позвоночно-двигательных сегментов, однако пиковых критических напряжений при всех видах нагрузочных проб не зарегистрировано. Это позволяет рассматривать исследуемую корпоректомическую модель шейного отдела позвоночника с фиксацией ТТЗИ одним винтом, как более биомеханически сбалансированную.

## Выводы

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. Использование четырех крупных зубцов, перфорирующих кортикальный слой замыкательных пластин, приводит к снижению напряжений в костных структурах позвонков, с которыми контактирует имплантат, в сравнении с конструкциями, имеющими большее количество зубцов меньшей высоты.



2. Использование парных винтов характеризуется возрастанием величин эквивалентных напряжений именно в системе "винт-тело позвонка", что безусловно создает предпосылки для более активного развития остеолитического процесса и, как результат, снижения либо потери фиксирующей функции крепежного элемента.

3. Применение телозамещающих имплантатов с малым количеством крупных зубцов на тор-

цевых поверхностях и крепление конструкции к телам соседних с резецированным позвонком одним монокортикальным винтом представляется более перспективным ввиду достигаемой оптимизации распределения напряжений в изученной биомеханической модели, исключении возникновения пиковых нагрузок при моделируемых состояниях.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ветрилэ С.Т., Крупаткин А.И., Юндин С.В. Хирургическое лечение повреждений шейного отдела позвоночника с применением первично-стабильной фиксации металлическими конструкциями // Хирургия позвоночника. - 2006. - № 3. - С. 8-18.
2. Рерих В.В., Ластевский А.Д. Хирургическое лечение повреждений нижнешейного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. - 2007. - № 1. - С. 13-20.
3. Akamaru T., Kawahara N., Tsuchiya H., Kobayashi T., Murakami H., Tomita K. Healing of autologous bone in a titanium mesh cage used in anterior column reconstruction after total spondylectomy // Spine (Phila. Pa. 1976). - 2002. - Vol. 27, № 13. - P. E329-33.
4. Boriani S., Weinstein J.N., Biagini R. Primary bone tumors of the spine. Terminology and surgical staging. // Spine (Phila. Pa. 1976). - 1997. - Vol. 22, № 9. - P. 1036-44.
5. TeCorpTM Телескопическая корпорэктомическая система: Руководство по хирургической методике. - Alphatec Spine, 2012. - 12 p.
6. Synex System. An expandable vertebral body replacement device: Technique guide. - Synthes spine, 2001. - 25 p.
7. Нехлопочин А.С., Швец А.И., Нехлопочин С.Н. Телозамещающий телескопический эндопротез для субаксиального цервикоспондилодеза // Журнал Вопросы нейрохирургии. - 2016. - Т. 80, № 1. - С. 19-26.
8. Березовский В.А., Колотилов Н.Н. Биофизические характеристики тканей человека: справочник. Киев: Наукова думка, 1990. - 224 С.
9. Зенкевич О. Метод конечных элементов в технике. - Москва: Мир, 1975. - 271 С.
10. Алямовский А.А. SolidWorks/COSMOSWorks. Инженерный анализ методом конечных элементов. - Москва: ДМК Пресс, 2004. - 432 С.
11. Busscher I., Ploegmakers J.J.W., Verkerke G.J., Veldhuizen A.G. Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine // Eur. Spine J. - 2010. - Vol. 19, № 7. - P. 1104-14.

### ТҮЙІНДЕМЕ

А.С. Нехлопочин<sup>1,2</sup>, С.Н. Нехлопочин (м.ғ.к.)<sup>1,2</sup>, М.Ю. Карпинский<sup>3</sup>, А.И. Швец (м.ғ.д.)<sup>2</sup>, М.Г. Шамрай<sup>1,2</sup>

"Луганск облыстық клиникалық аурухана" ММ, Луганск, Украина<sup>1</sup>

"Луганск мемлекеттік медицина университеті" ММ, Луганск, Украина<sup>2</sup>

"Украина ҰМФА проф. М.И. Ситенко атындағы омыртқа және тамыр патологиясы институты", Харьков, Украина<sup>3</sup>

## **ПЛАСТИНАЛЫ - БІРІКТІРІЛГЕН ДЕНЕНІ АЛМАСТЫРАТЫН ИМПЛАНТАТТАРДЫҢ ДИЗАЙН ЭЛЕМЕНТТЕРІН МАТЕМАТИКАЛЫҚ ҮЛГІЛЕУ**

**Мақсаты:** алдыңғы спондилодезге арналған телескопиялық протездің конструктивтік ерекшеліктерін, CIV-CVI алдыңғы денералық спондилодезді қапталдық беткейлердің әртүрлі дизайны және бекіткіш бұрамалар саны бар имплантатпен үлгілеу кезінде СIII-CVII сегменттерінің мойын омыртқаларының соңғы-элементтік үлгісінің кернеулі-деформацияланған жағдайын талдау жолымен оңтайландыру.

**Материалдар мен әдістер:** компрессия, флексия, экстензия және протацияның 100 Н эмуляциясы кезінде биохимиялық үлгідегі кернеуді бөлу талдауы. Кортикалдық қабатты тесетін қапталдық беткейінде 4 ірі тісшелері немесе көп мөлшердегі майда тісшелері бар, телескопиялық денені алмастыратын протез үлгісі зерттелді. Имплантатты денеге бір немесе бірнеше бұрандалар көмегімен бекітудің нұсқалары қарастырылды. Кернеулі-



деформацияланған жағдай критерийі есебінде Мизес бойынша эквиваленттік кернеу пайдаланылды.

**Нәтижесі:** алынған деректер 4 ірі тісшелері бар импланттың тірек беткейін қолданудың басымдығын көрсетеді, бұл сүйек тінімен конструкция элементтерінің байланыс аймағындағы кернеу деңгейінің төмендеуімен айқындалады. Бір бекіту бұрамасын қолдану екі бұрандалы бекітумен салыстырғанда протезді бекіту элементіне жүктемені азайтумен қосыла жүреді және биохимиялық үлгінің тірек құрылымына түсетін жүктемені айтарлықтай үйлесімді етіп бөлуге мүмкіндік береді.

**Қорытындысы:** тұрақтандырушы жүйелер мен олардың компоненттерін үзінділеудің өрістеу жиілігін азайту мақсатында алынған деректер денені алмастыратын конструктивті ерекшеліктерді одан ары оңтайландыру кезінде қолданылуы мүмкін.

**Негізгі сөздер:** математикалық үлгілеу, соңғы элементтер әдісі, тісшелер, бекіткіш бұрамалар, мойын омыртқалары, алдыңғы денеаралық цервикоспондилодез.

### SUMMARY

A.S. Nekhlopochin<sup>1,2</sup>, S.N. Nekhlopochin (MD, PhD)<sup>1,2</sup>, M.Yu. Karpinsky<sup>3</sup>, A.I. Shvets (MD, DMSc)<sup>1</sup>, M.G. Shamray<sup>1,2</sup>

SE "Lugansk Regional Clinical Hospital", Lugansk, Ukraine<sup>1</sup>

SE "Lugansk State Medical University", Lugansk, Ukraine<sup>2</sup>

SE "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkov, Ukraine<sup>3</sup>

## **MATHEMATICAL MODELING OF DESIGN OF VERTEBRAL BODY REPLACEMENT IMPLANTS WITH INTEGRATED PLATE**

**Objective:** To optimize the design features of the telescopic prosthesis for anterior fusion by analyzing the stress-strain state of the finite element model of the cervical spine segments CIII-CVII using implant with a different design of the end surfaces and the number of fixing screws.

**Materials and Methods:** The load distribution in the biomechanical model was studied when emulating compression, flexion, extensions and rotation applying 100 N load. The models of telescopic prosthesis for vertebral body replacement had the end surface with 4 large teeth, perforating the cortical layer of vertebral body endplate, or a large number of small teeth. Variants of implant attachment to the vertebral bodies were studied when using one or two screws. Stress equivalent to Mises was used as a criterion of the stress-strain state.

**Results:** These data demonstrates the advantage of using the end surface of the implant with the 4 large-sized teeth, it leads to the decrease of the load level in the zone of contact of implant with bone tissue. A single fixing screw provides a decrease of the load on the prosthesis fastening elements as compared to the twin-screw fixation and promotes a more balanced distribution of the load on the supporting structure of biomechanical model.

**Conclusion:** The obtained data may be used for further optimization of design features of implants for vertebral body replacement in order to reduce the frequency of migration of stabilizing system components and their fragmentation.

**Keywords:** mathematical modeling, finite element method, the teeth, fixing screws, cervical vertebrae, anterior interbody fusion of cervical spine.



УДК 615.33:616.8-089:614.21

А.Н. Ихамбаева<sup>1</sup>, Т.М. Мажитов (д.м.н.)<sup>1</sup>, Н.Т. Алдиярова (д.м.н.)<sup>2</sup>, Н.К. Дюсембаева (к.м.н.)<sup>1</sup>

Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан<sup>1</sup>

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан<sup>2</sup>

## ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ПОТРЕБЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ЗА 2013-2015 ГГ.

**Цель исследования.** Проанализировать изменения и структуру потребления системных антимикробных препаратов в НЦ.

**Результаты исследования.** Приведены данные потребления системных АМП в нейрохирургическом центре за 2013-2015 годы.

**Выводы.** Исследование потребления АМП для системного применения в нейрохирургическом стационаре за 2013-2015 гг. выявило следующее: - в 2013 и 2015 гг. высоко потребляемыми антибиотиками из группы бета-лактамов оказались цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон); - в 2014 г. высоко потребляемыми АМП наряду с бета-лактамами антибиотиками были аминогликозиды (гентамицин, амикацин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин); - потребление других групп АМП (J01X, J01F, J01C) были значимо более низкими. Снижение потребления ингибитор защищенных пенициллинов и цефалоспоринов, рост потребления цефалоспоринов, фторхинолонов и аминогликозидов за изучаемый период повышает риск селекции полирезистентных штаммов и может приводить к «параллельному ущербу». Разброс значений уровня потребления по годам свидетельствует о необходимости улучшения политики применения, рационального закупа, совершенствования формулярного перечня, управление назначением АМП и снижать стоимость лечения за счет уменьшения расходов на антибиотики.

**Ключевые слова:** антимикробные препараты, потребление антимикробных средств, здравоохранение Казахстана

### Введение

Одной из наиболее часто назначаемых и затратных групп лекарственных средств, применяемых в нейрохирургической практике, являются антимикробные препараты для системного применения. АМП используются для лечения краиниоцеребральной и экстракраниальной инфекции, включая нозокомиальные инфекции, для периоперационной антибиотикопрофилактики. При этом уровень госпитального потребления системных АМП в нейрохирургической практике в РК не известен, тогда как за рубежом в центрах/отделениях нейрохирургии ведется надзор за использованием АМП для содействия их обоснованному применению и борьбы с неправильным использованием, тем самым сдерживая развитие антибиотикорезистентности [1].

Анализ потребления АМП выявляет проблемы, связанные с их чрезмерным или недостаточным использованием. На основе результатов такого анализа предоставляется возможность введения технологий совершенствования. Исследования потребления АМП считаются актуальными, т.к. за ними следуют шаги в сфере регулирования их поставок, назначения, потребления и отпуска на уровне медицинских организаций, регионов, страны [2].

DDD (defined daily dose) - методология, как составляющая АТС/DDD-системы (анатомо-тера-

певтически-химическая классификация и система «установленных суточных доз»), является основным инструментом, рекомендованным ВОЗ для проведения исследований по изучению использования лекарственных средств [3]. DDD – анализ является фармакоэпидемиологическим видом анализа и отражает «интенсивность» воздействия лекарств на популяцию, дает возможность выявить существующие проблемы и повысить эффективность работы по оптимизации лекарственного обеспечения [4].

**Материалы и методы:** Ретроспективный сбор информации на основании документации по расходованию лекарственных средств. Использовалась рекомендуемая ВОЗ анатомо-терапевтически-химическая классификация и система «установленных суточных доз» (АТС/DDD методология), уровни потребления представлены в виде количества DDD/100 койко-дней (DBD) [5]. Значения DDD для каждого антибактериального препарата были взяты из информации центра потребления ВОЗ по методологии лекарственной статистики [6]. Информация о количестве койко-дней проведенных пациентами в нейрохирургическом стационаре получены из отдела медицинской статистики нейрохирургического центра.

**Результаты.** Уровни потребления АМП составили 17,13 DBD в 2013 г., 63,98 DBD в 2014 г. и 23,98 DBD в 2015 г.



В пределах АТС группы J01 наиболее высоким уровнем потребления в 2013 г. характеризовались другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, карбапенемы) – J01D, на долю которых приходилось 61,5% (10,54 DBD), хинолоны – J01M – 13,01% (2,23 DBD), аминогликозиды – J01G – 12,5% (2,15 DBD), другие антибактериальные препараты (гликопептиды, нитроимидазолы, нитрофураны и др.) – J01X – 6,8% (1,17 DBD), макролиды и линкозамиды – J01F – 3,1% (0,54 DBD), бета-лактамы антибиотики, пенициллины – J01C – 2,9% (0,51 DBD).

В 2014 г. на долю других бета-лактамы антибиотиков (цефалоспорины, карбапенемы) J01D – приходилось 39,6% (25,35 DBD), аминогликозиды – J01G – 32,4% (20,78 DBD), хинолоны – J01M – 18,3% (11,72 DBD), бета-лактамы антибиотики, пенициллины – J01C – 5,3% (3,39 DBD), другие антибактериальные препараты (гликопептиды, нитроимидазолы, нитрофураны и др.) – J01X – 4,2% (2,74 DBD).

В 2015 г. на долю других бета-лактамы антибиотиков (цефалоспорины, карбапенемы) J01D – приходилось 62,4% (14,98 DBD), аминогликозиды – J01G – 13,2% (3,17 DBD), хинолоны – J01M – 12,8% (3,07 DBD), другие антибактериальные препараты (гликопептиды, нитроимидазолы, нитрофураны и др.) – J01X – 9,2% (2,21 DBD), бета-лактамы антибиотики, пенициллины – J01C – 2,2% (0,55 DBD). Значения потребления DDD 100 койко-дней подгрупп АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения в НЦ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Значения потребления DDD 100 койко-дней (к/д) АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения в НЦ

АТХ (доля под- групп)	2013		2014		2015	
	DDD 100 к/д	%	DDD 100 к/д	%	DDD 100 к/д	%
J01D	10,54	61,5	23,35	39,6	14,98	62,4
J01M	2,23	13,01	11,72	18,3	3,07	12,8
J01G	2,15	12,5	20,78	32,4	3,17	13,2
J01X	1,17	6,8	2,74	4,2	2,21	9,2
J01F	0,54	3,1				
J01C	0,51	2,9	3,39	5,3	0,55	2,2
<b>Итого</b>	<b>17,15</b>	<b>100%</b>	<b>63,98</b>	<b>100%</b>	<b>23,96</b>	<b>100%</b>

В 2013 г. в пределах подгруппы других бета-лактамы антибиотиков (J01D) наиболее высокими уровнями потребления характеризовались цефалоспорины I поколения, J01DB (цефазолин – 4,29 DBD/25,01 %). Уровень потребления цефалоспоринов III поколения (J01DD) – составил 3,12 DBD/18,17% (цефтриаксон, цефтазидим, цефеперзон/сульбактам). Уровень потребления цефалоспоринов II поколения, J01DC – цефуроксима составил 1,84 DBD/10,55 %. Уровень потребления цефалоспоринов IV поколения – цефепима составил 0,98 DBD/5,71 %. Из карбапенемов (J01DH) уровень

потребления меропенема в 2013 г. составил – 0,34 DBD/1,98 %.

Из хинолонов, J01M, (2,23 DBD/13,01% в 2013 г.) наиболее высокое потребление отмечалось для ципрофлоксацина (1,49 DBD/8,68%), тогда как основные затраты приходились на закупку моксифлоксацина (1 849 579 тг на центр), уровень потребления которого не превышал 0,38 DBD/2,21%.

В подгруппе аминогликозидов, J01G, (2,15 DBD/12,5% в 2013 г.) амикацин занимал большую долю в структуре потребления (амикацин – 1,91 DBD/11,13% и гентамицин – 0,24 DBD/1,39%).

Потребление других групп АМП (J01X, J01F, J01C) были значимо более низкими.

В 2014 г. в пределах подгруппы других бета-лактамы антибиотиков (J01D) наиболее высокими уровнями потребления характеризовались цефалоспорины III поколения, J01DD (цефтриаксон – 10,45 DBD/16,33%, цефтазидим – 2,36 DBD/3,68%). Уровень потребления цефалоспоринов II поколения, J01DC, цефуроксима – составил 5,07 DBD/7,92%. Уровень потребления цефалоспоринов I поколения (J01DB) – составил 4,14 DBD/6,47%. Уровень потребления цефалоспоринов IV поколения – цефепима составил 1,92 DBD/3%. Из карбапенемов (J01DH) уровень потребления меропенема в 2014 г. составил – 1,4 DBD/2,18%.

В подгруппе аминогликозидов, J01G, (20,78 DBD/32,4% в 2014 г.) амикацин также занимал большую долю в структуре потребления (амикацин – 12 DBD/18,75% и гентамицин – 8,78 DBD/13,72%).

Из хинолонов, J01M, (11,72 DBD/18,3% в 2014 г.) наиболее высокое потребление отмечалось для ципрофлоксацина (11,55 DBD/18,05%), а уровень потребления моксифлоксацина составил всего 0,13 DBD/0,20%.

Потребление других групп АМП (J01X, J01C) были значимо более низкими.

В 2015 г. в пределах подгруппы других бета-лактамы антибиотиков (J01D) наиболее высокими уровнями потребления характеризовались цефалоспорины I поколения, J01DB (цефазолин – 5,3 DBD/22,12%). Уровень потребления цефалоспоринов III поколения (J01DD) – составил 3,85 DBD/16,06% (цефтриаксон, цефтазидим). Уровень потребления цефалоспоринов II поколения, J01DC – цефуроксима составил 3,41 DBD/14,23%. Уровень потребления цефалоспоринов IV поколения – цефепима составил 1,12 DBD/4,67%. Из карбапенемов (J01DH) уровень потребления меропенема в 2015 г. составил – 1,27 DBD/5,30%.

В подгруппе аминогликозидов, J01G, (3,17 DBD/13,2% в 2015 г.) амикацин занимал большую долю в структуре потребления (амикацин – 2,8 DBD/11,68% и гентамицин – 0,37 DBD/1,54%).

Из хинолонов, J01M, (3,07 DBD/12,8% в 2015 г.) наиболее высокое потребление отмечалось для ципрофлоксацина (2,88 DBD/12,02%), уровень потребления моксифлоксацина составил 0,19 DBD/0,79%.

Потребление других групп АМП (J01X, J01C) были значимо более низкими.



Значения потребления DDD 100 койко-дней подгрупп АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения за 2013 – 2015 гг. в НЦ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значения потребления DDD 100 койко-дней подгрупп АБП от общего потребления антибактериальных препаратов для системного применения за 2013-2015 гг. в НЦ

Антибактериальные препараты	2013		2014		2015	
	DDD 100 к/д	%	DDD 100 к/д	%	DDD 100 к/д	%
Амоксициллин клавуланат	0,24	1,39	1,2	1,87	0,18	0,75
Тикарциллин клавуланат	0,28	1,63	2,20	3,43	0,36	1,50
Цефазолин	4,29	25,01	4,14	6,47	5,30	22,12
Цефуросксим	1,81	10,55	5,07	7,92	3,41	14,23
Цефтриаксон	1,84	10,72	10,45	16,33	3,02	12,60
Цефтазидим	1,2	6,99	2,36	3,68	0,83	3,46
Цефепарозон сульбактам	0,08	0,46	-	-	-	-
Цефепим	0,98	5,71	1,92	3,00	1,12	4,67
Меропенем	0,34	1,98	1,4	2,18	1,27	5,30
Эртапенем	-	-	-	-	0,02	0,08
Ванкомицин	0,48	2,79	1,36	2,12	0,51	2,12
Пипемидиевая кислота	0,36	2,09	0,04	0,06	-	-
Ципрофлоксацин	1,49	8,68	11,55	18,05	2,88	12,02
Моксифлоксацин	0,38	2,21	0,13	0,20	0,19	0,79
Гентамицин	0,24	1,39	8,78	13,72	0,37	1,54
Амикацин	1,91	11,13	12	18,75	2,80	11,68
Азитромицин	0,54	3,14	-	-	-	-
Метронидазол	0,69	4,02	1,38	2,15	1,70	7,09
<b>Итого</b>	<b>17,15</b>	<b>100%</b>	<b>63,98</b>	<b>100%</b>	<b>23,96</b>	<b>100%</b>

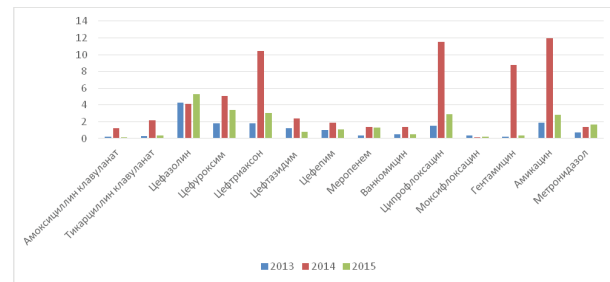


Рисунок 1 – Тенденция потребления антибиотиков по количеству установленных суточных доз на 100 койко-дней (DBD) в НЦ за 2013-2015 гг.

## Выводы

Исследование потребления антибактериальных препаратов для системного применения в нейрохирургическом стационаре за 2013-2015 гг. выявило следующее:

- в 2013 и 2015 гг. высоко потребляемыми антибиотиками из группы бета-лактамов оказались цефалоспорины (цефазолин, цефуросксим, цефтриаксон).

- в 2014 г. высоко потребляемыми АМП наряду с бета-лактамами антибиотиками были аминогликозиды (гентамицин, амикацин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин).

- потребление других групп АМП (J01X, J01F, J01C) были значительно более низкими.

Снижение потребления ингибитор защищенных пенициллинов и цефалоспоринов, рост потребления цефалоспоринов, фторхинолонов и аминогликозидов за изучаемый период повышает риск селекции полирезистентных штаммов и может приводить к «параллельному ущербу».

Разброс значений уровня потребления по годам свидетельствует о необходимости улучшения политики применения, рационального закупа, совершенствования формулярного перечня, управление назначением АМП и снижать стоимость лечения за счет уменьшения расходов на антибиотики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meyer E., 2006; Rob Ticehurst, Mark Thomas, 2010; Sharma, et al, 2012. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. – WHO, 2013.
2. Применение антибиотиков в Восточной Европе. – Европейское региональное бюро ВОЗ, 2014.
3. Жилевич Л.А., Мигаль Т.Ф., Адаменко Е.И., Гавриленко Л.Н., Кожанова И.Н., Романова И.С. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного
4. формуляра государственной организации здравоохранения. – Республика Беларусь, 2010.
4. Паравина Е.В. Клинико-экономический, фармакоэпидемиологический анализ в работе службы клинической фармакологии по оптимизации системной антимикробной терапии // Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. №7-8.
5. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. – Oslo, Norway, 2016.
6. ATC/DDD Index 2016. [Electronic resource]: www.whocc.no/atcddd





## ТҮЙІНДЕМЕ

А.Н. Ихамбаева<sup>1</sup>, Т.М. Мажитов (м.ғ.д.)<sup>1</sup>, Н.Т. Алдиярова (м.ғ.д.)<sup>2</sup>, Н.К. Дюсембаева (м.ғ.к.)<sup>1</sup>

Астана медицина университеті, Астана қ., Қазақстан <sup>1</sup>  
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан <sup>2</sup>

### 2013-2015 ЖЫЛДАРЫ НЕЙРОХИРУРГИЯ ОРТАЛЫҒЫНДА МИКРОБҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРДЫ ТҰТЫНУДЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ ДИНАМИКАСЫ

Зерттеуде нейрохирургиялық орталықта жүйелік микробқа қарсы препараттарды тұтыну құрылымын зерттеу нәтижелері берілген.

**Зерттеу мақсаты:** Нейрохирургиялық орталықта жүйелік микробқа қарсы препараттарды тұтыну құрылымының өзгерістерін талдау.

**Зерттеу нәтижелері:** 2013-2015 жылдары нейрохирургиялық орталықта жүйелік микробқа қарсы препараттарды тұтыну туралы мәліметтер берілген.

**Қорытындысы:** 2013-2015 жылдары нейрохирургиялық орталықта жүйелік микробқа қарсы препараттарды тұтынуды зерттеу нәтижесі негізінде келесі мәліметтер алынды:

- 2013 және 2016 жылдары жоғары тұтыныста болған антибиотиктер бета-лактамы антибиотиктер тобына жататын цефалоспориндер (цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон).

- 2014 жылы бета-лактамы антибиотиктермен қоса жоғары тұтыныста болған антибиотиктер

аминогликозидтер (гентамицин, амикацин) және фторхинолондар (ципрофлоксацин).

- басқа топтардың антибиотиктерін тұтыну дәрежесі едәуір дәрежеде төмен деңгейде болды (J01X, J01F, J01C).

Талдау жасалып отырған жылдары ингибитормен қорғалған пенициллиндер мен ингибитормен қорғалған цефалоспориндерді төмен деңгейде тұтыну, ал цефалоспориндер, фторхинолондар, аминогликозидтерді керісінше жоғары деңгейде тұтыну полирезистентті штамдардың көбеюіне және «параллельді зарарға» әкеліп соғады.

Жылдар бойы тұтыну деңгейі көрсеткіштерінің өзгерістері микробқа қарсы препараттарды қолдану саясатын, оларды ұтымды сатып алу, формулярлық тізімді жетілдіру сол арқылы емдеуге жұмсалатын қаражатты азайту қажеттілігін айғақтайды.

## SUMMARY

A.N. Ikhambayeva<sup>1</sup>, T.M. Mazhitov (D.Med.Sci.)<sup>1</sup>, N.T. Aldiyarova (D.Med.Sci.)<sup>2</sup>, N.K. Dusembayeva (Cand.Med.Sci.)<sup>1</sup>

Astana Medical University, Astana, Kazakhstan <sup>1</sup>  
JSC "National Centre for Neurosurgery", Astana, Kazakhstan <sup>2</sup>

### DYNAMICS AND STRUCTURE OF ANTIMICROBIALS CONSUMPTION IN THE NEUROSURGICAL CENTER WITHIN 2013-2015 YEARS

The study presents the results of studying the structure of systemic antimicrobials consumption in neurosurgical center.

**Objective:** To analyze the changes and the structure of systemic antimicrobials use in neurosurgical center.

**Results:** The study shows the data of consumption of systemic antimicrobials in the neurosurgical center for the 2013-2015 years.

**Conclusions:** The study of consumption of systemic antimicrobials in the neurosurgical center for the 2013-2015 years revealed the following:

- in 2013 and 2015 highly consumed antibiotics from the group of beta-lactam antibiotics were cephalosporins (cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone).

- 2014 highly consumed antibiotics along with beta-lactam antibiotics were aminoglycosides

(gentamicin, amikacin) and fluoroquinolones (ciprofloxacin).

- consumption of other groups antibiotics (J01X, J01F, J01C) were significantly lower.

Reducing the consumption of inhibitor-protected penicillins and cephalosporins, the growth of consumption of cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides over the study period, increases the risk of selection of multi-drug resistant strains, and may lead to "parallel damage".

The range of consumption values over the years demonstrates the need for improved policy enforcement, management of procurement, improving formulary list, the appointment of the management of the antibiotics and reduce the treatment costs by reducing antibiotics costs.



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.858-008.6

В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин (к.м.н.), Т.Т. Керимбаев (д.м.н.)

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

### БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний. Диагностика заболевания основывается на общепризнанных международных клинических критериях. В настоящее время нет никаких методов исследований, подтверждающих диагноз БП. Дегенеративные заболевания, на ранних стадиях могут имитировать БП, однако некоторые методы исследования могут помочь распознать различные формы атипичного паркинсонизма. По мере прогрессирования заболевания не двигательные симптомы, становятся основными источниками инвалидности. Длительное наблюдение и тщательная оценка – важнейшие методы для постановки правильного диагноза. В статье представлены классификация паркинсонизма, современные критерии диагностики БП. Показана последовательность постановки диагноза согласно международным стандартам. Уделено внимание заболеваниям, сопровождающимся синдромом паркинсонизма. Приведены современные представления о диагностических методах исследования.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма, классификация паркинсонизма, критерии диагностики, диагностические методы исследования

#### Введение

Эффективность лечения БП зависит от срока ее выявления, постановки диагноза и правильного подбора терапии. Диагностика заболевания остается клинической, базируясь на характерных двигательных проявлениях. Клинический диагноз может быть только вероятным или возможным. Для постановки достоверного диагноза необходимо патоморфологическое исследование. По данным международных обзоров даже в специализированных клиниках, занимающиеся двигательными расстройствами и имеющие доступ к различным современным методам исследования, частота ошибок в диагностике БП колеблется от 10% до 20%. Поэтому диагноз БП следует регулярно пересматривать, т.к. с течением времени могут появляться атипичные клинические признаки, свойственные другим нейродегенеративным заболеваниям.

#### Диагностика болезни Паркинсона

Диагностика БП проводится в три этапа. На первом этапе ставят синдромальный диагноз, дифференцируя паркинсонизм с внешне сходными состояниями, например, эссенциальный тремор, аффективные нарушения (апатия, депрессия), паратония, истерия, апраксия ходьбы при сосудистых поражениях головного мозга (болезнь Альцгеймера, болезнь Бинсвангера), нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима – Адамса), гипопаратиреоз (кальциноз базальных ганглиев – синдром Фара).

Второй этап предполагает установление нозологического диагноза паркинсонизма и дифференциальную диагностику БП с другими заболеваниями, которые проявляются синдромом

паркинсонизма (атипичный и вторичный паркинсонизм).

На третьем этапе проводят поиск симптомов, подтверждающих БП.

Для установления диагноза БП используют всемирно признанные критерии диагностики, разработанные Банком головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [1], обладающие высокой специфичностью (у 98% случаев в дальнейшем подтверждается БП), чувствительность данных критериев приближается к 90%, что означает, что у 10 % случаев БП не выставляется при ее наличии.

#### Клиническими критериями диагностики БП являются:

1. Наличие брадикинезии в сочетании не менее чем с одним из следующих симптомов:

- а) мышечная ригидность;
- б) тремор покоя;
- в) постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми или проприоцептивными нарушениями.

2. Асимметричное начало

3. Высокая эффективность дофаминэргических средств (препаратов леводопы).

#### Клиническими критериями, подтверждающие диагноз БП являются:

1. Начало болезни с односторонних проявлений.

2. Наличие тремора покоя.

3. Постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь.



4. Хорошая реакция (70-100%) на леводопу.
5. Прогрессирующее течение заболевания.
6. Наличие выраженной дискинезии, индуцированной леводопой.
7. Сохранение эффективности леводопы в течение 5 лет и более.
8. Течение заболевания в течение 10 лет и более.

#### **Критериями исключения диагноза БП являются:**

1. Острое начало и спонтанный регресс симптомов.
2. Быстрое прогрессирование или длительная ремиссия.
3. Раннее развитие постуральных расстройств (1-4-й год заболевания) и тяжелых бульбарных, вегетативных и когнитивных расстройств (2-3-й год заболевания).
4. Мозжечковые и пирамидные знаки.
5. Анамнестические указания на повторные инсульты со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма, повторные ЧМТ или достоверный энцефалит.
6. Окулогирные кризы.
7. Лечение нейролептиками перед дебютом болезни.
8. Строго односторонние проявления в течение более 3 лет.
9. Надъядерный паралич взора.
10. Раннее появление выраженной деменции.
11. Отсутствие эффекта от больших доз леводопы.
12. Интоксикация веществами, вызывающими паркинсонизм (нейролептики, марганец и др.).

#### **Клинические проявления БП**

Согласно современным представлениям преклинический период БП может продолжаться от пяти до двадцати лет. К предвестникам БП относятся беспричинное ухудшение обоняния, яркие и живые сновидения, депрессия и запоры. Вышеперечисленные симптомы могут возникать за много лет до двигательных проявлений болезни. Эти двигательные проявления БП в будущем могут помочь диагностировать заболевание на его премоторной стадии и проведения лечебных мероприятий.

Клинико-нейровизуализационные сопоставления показывают, что первые симптомы болезни появляются при гибели примерно 50-70% нейронов черной субстанции, а содержание дофамина в стриатуме снижается более чем на 80%. Тяжесть клинической картины прямо пропорциональна количеству дофаминергических нейронов черной субстанции. Чем меньше количество нейронов, тем тяжелее клинические проявления заболевания и в первую очередь выраженность брадикинезии.

Первоначальные моторные симптомы БП обычно начинаются на одной стороне тела и появляются на другой его стороне только через 2-5 лет заболевания. Асимметричное начало двигательных симптомов является одним из самых надежных диагностических факторов для БП.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются моторные симптомы: гипоки-

незия, тремор покоя, мышечная ригидность и постуральные нарушения:

1. Основным клиническим проявлением БП, как уже отмечалось выше, является брадикинезия, представляющая собой замедленность движений вследствие затруднения их планирования, иницирования и выполнения. Характерно развитие гипокинезии вплоть до полной акинезии. При этом снижается спонтанная локомоторная активность, отсутствуют содружественные движения конечностей при ходьбе, затруднена инициация движения (феномен «прилипания»), нарушается точность при выполнении движений. Походка становится «шаркающая» - длина шага укорачивается, стопы при ходьбе не отрываются от пола. Для пациентов характерен феномен пропульсии (двигаясь по инерции больному трудно остановиться) и ретропульсии (императивно пятится назад). Гипокинезия в сочетании с гипертонусом приводит к амимии, редко миганию, изменению речи (тихая монотонная, застывающая) и почерка - величина букв уменьшается (микрография).

Для раннего выявления гипокинезии возможно применение следующих тестов [2].

- тест Фурнье: пациенту предлагают максимально быстро совершить серию движений: встать, сесть, повернуться, наклониться и т.п. Уже на ранних стадиях гипокинезии при выполнении теста можно заметить замедленность движений;

- тест постукивания большим и указательным пальцами: пациент в максимально возможном темпе и с максимальной амплитудой выполняет постукивания по столу большим и указательным пальцами поочередно обеими руками. Тест особенно информативен при формировании гемипаркинсонизма - при этом отстает от темпа и амплитуды одна рука;

- тест сжимания и разжимания кисти: пациенту предлагается максимально быстро сжимать и разжимать кисть (отстает кисть на стороне формирующейся гипокинезии).

2. Тремор при паркинсонизме наблюдается у 75% пациентов и характеризуется низкой частотой колебаний (4-6Гц). Дрожание начинается обычно с одной стороны в кисти и более выражено в покое (тремор «покоя»). Тремор представлен разнонаправленными движениями большого пальца и остальных пальцев кисти и создают своеобразную картину «скатывания пиллюль» или «счета монет». При прогрессировании заболевания тремор захватывает проксимальные отделы верхних и нижних конечностей, может распространяться на подбородок, губы. При активных движениях паркинсонический тремор уменьшается. Дрожание головы для паркинсонизма не характерно и встречается преимущественно при эссенциальном треморе.

3. Ригидность скелетной мускулатуры («пластический гипертонус») характеризуется равномерным повышением тонуса при пассивных движениях. А также может выявляться феномен «зубчатого колеса». Из-за преобладания мышечного тонуса в мышцах-сгибателях изменяется поза больного - нарастает сгорбленность (поза «просителя»).

4. Постуральная неустойчивость, характеризующаяся нарушением способности удерживать рав-



новесие в той или иной позе или при изменении позы, развивается при прогрессировании заболевания.

Она обусловлена гипокинезией, мышечной ригидностью, дисфункцией постурального тонуса и рефлексов. При этом тело пациента наклонено в сторону движения и может опережать движение ног, что сопровождается падением больного.

БП проявляется клинически не только двигательными нарушениями, но и имеет целый спектр не двигательных проявлений, которые встречаются у всех пациентов независимо от возраста дебюта заболевания и стадии болезни. К немоторным симптомам относятся: интеллектуальные нарушения, расстройства эмоциональной сферы и вегетативные расстройства, проявляющиеся со стороны желудочно-кишечного тракта (запоры, диспепсии), сердечнососудистой системы (гипотония, брадикардия), вегетативно-трофические нарушения (сальность и шелушение кожных покровов).

Большинство немоторных проявлений появляются и нарастают по мере прогрессирования заболевания, параллельно с усугублением двигательных расстройств. Но некоторые немоторные проявления, такие как нарушение обоняния, запоры, нарушения сна, болевые синдромы, возникают до развития классических моторных симптомов БП. В связи с этим в настоящее время говорят о доклинической, премоторной стадии БП.

На поздних стадиях БП немоторные проявления начинают доминировать как факторы, влияющие на качество жизни пациента, становятся в определенные моменты более важными и инвалидизирующими, чем моторные колебания, вызванные леводопной терапией, составляя непреодолимые трудности для самих больных и ухаживающих за ними.

### Классификация БП по клинической форме болезни

1. Смешанная форма (гипокинетико-ригидно-дрожательная) - выявляется в 60-70% случаев БП.
2. Акинетико-ригидная форма выявляется в 15-20%.
3. Дрожательная форма выявляется в 5-10% случаев.

По мере прогрессирования заболевания его клиническая форма может меняться.

Классификация по темпу прогрессирования

Выделяют три варианта темпа прогрессирования БП:

- 1) быстрый темп прогрессирования, при котором смена стадий заболевания (первая → вторая или вторая → третья) происходит в течение 2-х или менее лет;
- 2) умеренный темп прогрессирования, при котором смена стадий происходит более чем за 2 года, но не более чем за 5 лет;
- 3) медленный темп прогрессирования со смешанной стадий более чем через 5 лет.

Модифицированная шкала Hoehn и Yahr оценивает тяжесть БП по пятибалльной системе. Является наиболее часто применяемой классификацией стадий БП. Впервые она была опубликована в 1967

году в журнале Neurology Маргарет Хён (Hoehn) и Мелвином Яром (Yahr) [3].

Изначально она описывала 5 стадий прогрессирования БП. Впоследствии шкалу модифицировали, дополнив её стадиями 0, 1,5 и 2,5.

- Стадия 0 — нет признаков заболевания.
- Стадия 1 — симптомы проявляются на одной из конечностей.
- Стадия 1,5 — симптоматика проявляется на одной из конечностей и туловище.
- Стадия 2 — двусторонние проявления без постуральной неустойчивости.
- Стадия 2,5 — двусторонние проявления с постуральной неустойчивостью. Больной способен преодолевать инерцию движения, вызванную толчком.
- Стадия 3 — двусторонние проявления. Постуральная неустойчивость. Больной способен к самообслуживанию.
- Стадия 4 — обездвиженность, потребность в посторонней помощи. При этом больной способен ходить и/или стоять без поддержки.
- Стадия 5 — больной прикован к креслу или кровати. Тяжёлая инвалидизация.

### Клинические шкалы оценки тяжести БП

Для оценки тяжести болезни используются стандартные международные шкалы:

**1. UPDRS, MDS-UPDRS.** Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS) применяется для оценки степени и динамики длительного течения БП [4]. С помощью этой шкалы можно проводить анализ следующих показателей: мышление, поведение, настроение, повседневная деятельность, движение и осложнение лечения. Оценка данных показателей происходит во время общения врача с пациентом.

**2. Шкала повседневной жизненной активности Шваба и Ингланда (Schwab and England) [5].**

Оценку степени нарушения одной из самых важных категорий жизнедеятельности – самообслуживания, принято определять в соответствии с международной шкалой Шваба и Ингланда. Эта шкала отражает степень повседневной активности больного человека, его зависимость, при выполнении ухода за собой, от других лиц.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика БП и других заболеваний, вызывающих паркинсонизм, в большинстве случаев возможна без привлечения дополнительных методов исследования - по совокупности клинических данных. Дифференциальную диагностику проводят между всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом паркинсонизма: БП, вторичным паркинсонизмом, паркинсонизмом в рамках дегенеративных заболеваний («паркинсонизм плюс» или атипичный паркинсонизм).

**Ювенильный паркинсонизм** (паркинсонизм с ранним началом) представляет собой особую наследственную форму первичного паркинсонизма с ранним началом, детально изученную лишь в последние 15-20 лет [6]. Ген данной формы паркинсо-



низма был выделен в 1998 году, который кодирует новый белок «паркин», состоящий из 465 аминокислот. Заболевание распространено повсеместно и несколько чаще встречается у женщин. Тип наследования в большинстве случаев - аутосомно-рецессивный, в связи с чем многие случаи ювенильного паркинсонизма являются спорадическими. Дебют симптомов чаще всего приходится на возраст 20-40 лет, реже и на более ранний возраст. Клиническая картина ювенильного паркинсонизма складывается из классических симптомов паркинсонизма, но имеет ряд особенностей по сравнению с классической БП. Главными из них являются: отсутствие деменции и других психических расстройств и частое сочетание паркинсонизма с пирамидными симптомами. Течение заболевания медленно прогрессирующее, прогноз относительно благоприятный.

### **Мультисистемная атрофия (МСА).**

На долю МСА приходится до 12,5% случаев паркинсонизма [7]. Это наиболее частый вариант атипичного паркинсонизма, при котором последний сочетается с разнообразными мозжечковыми, вегетативными, пирамидными и другими проявлениями.

Варианты течения МСА по доминирующему клиническому проявлению:

1. Стриатонигральная дегенерация (СНД). При СНД преобладают явления акинето-ригидного паркинсонизма.

2. Спорадическая оливопонтocerebellарная атрофия (ОПЦА). При ОПЦА преобладает мозжечковая симптоматика (особенно атаксия и дизартрия).

Синдром Шая-Дрейджера (Shy-Drager). При синдроме Шая-Дрейджера наблюдается дисфункция вегетативной нервной системы, что проявляется ортостатической гипотензией, нарушением функций тазовых органов, импотенцией. Присутствует при обоих вариантах проявления заболевания.

Синдром паркинсонизма поначалу неотличим от такового при БП, но в развитие симптомов больше симметричных проявлений. И уже на первом-втором году заболевания начинают определяться мозжечковые симптомы (атаксия при ходьбе и интенция при выполнении указательных проб, нистагм), появляются патологические стопные знаки: симптом Бабинского и развивается очевидная ранняя вегетативная недостаточность. Последняя проявляется в виде недержания мочи и императивных позывах, выраженных запорах, гипо- или ангидрозе, импотенции. Ярким проявлением автономной недостаточности служит ортостатическая гипотензия. Первыми ее признаками будут жалобы больных на головокружение, неустойчивость, желание присесть или лечь после длительного периода пребывания в вертикальном положении. Характерным для МСА являются признаки псевдобульбарных нарушений: ранняя дизартрия, дисфагия, фокальные дистонии (в том числе раннее выраженное сгибание туловища вперед при стоянии и ходьбе - антеколлиз) и фокальный миоклонус (внезапные, произвольные, повторные сгибательные сокращения групп мышц, по типу вздрагивания, которые вовлекают часть тела, чаще руки или верх-

нюю часть туловища.), насильственный смех или плач, нарушения дыхания (стридор на вдохе), синюшность и отечность кистей и стоп. Большинство больных, особенно вначале, достаточно реагируют на леводопную терапию, хотя длительность эффекта невелика - около двух лет.

При МРТ-исследовании определяется атрофия мозжечка, моста мозга, гиперинтенсивный сигнал в T2 режиме от скорлупы в виде ее исчерченности и специфический феномен в виде белого креста в области моста («hot cross bun» sign).

**Прогрессирующий супрануклеарный паралич, ПСП (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского)** — вариант лобно-височной деменции, которой страдают около 3-6 человек на 100 тысяч [8]. Заболевание обычно манифестирует к 60 годам, но не ранее 40-летнего возраста. Синдром паркинсонизма изначально симметричный и первоначально проявляется в нарушениях ходьбы: замедленность ходьбы и выраженная неустойчивость с тенденцией к падению назад. Постуральная нестабильность и падения появляются уже на первом году заболевания, в то время как при БП они заметны спустя 4-6 лет от начала. Тремор, как правило, отсутствует в течение всей продолжительности болезни. Ригидность носит аксиальный характер. Проявляется дистонической ригидностью шеи и верхней части туловища с характерной экстензорной позицией головы. Типичный взгляд обусловлен кардинальным признаком заболевания - парезом взора вверх и, в меньшей степени, в стороны и вниз. Затем присоединяются такие симптомы, как прогрессирующая апатия (деменция лобного типа, нарушение абстрактного мышления, снижение вербального потока, «имитационное» поведение, другие лобные симптомы), псевдобульбарные расстройства и нарушение контроля тазовых функций.

При МРТ-исследовании мозга, наряду с признаками кортикальной атрофии, можно обнаружить значительную атрофию среднего мозга - уменьшение его переднезаднего диаметра, истончение в боковой проекции (симптом «колибри») и расширение третьего желудочка.

**Кортико-базальная дегенерация** - достаточно редкий вариант атипичного паркинсонизма манифестирует после 60 лет. Один из вариантов его проявлений - унилатеральный, не реагирующий на леводопу паркинсонизм, причем асимметрия симптомов очень выражена и стойкая. Паркинсоноподобные проявления (обычно в руке) сопровождаются корковыми признаками - апраксией конечности, дистонией в ней с причудливыми позами, миоклонией (а не тремором), и, в конце концов, - «синдромом чужой руки». Последний заключается в том, что пораженная конечность, кроме вычурной дистонической позы, может двигаться нецеленаправленно, левитировать в пространстве, совершать «самостоятельные» движения. Одновременно страдает речь - становится аспонтанной, бедной, односложной. Когнитивные нарушения (деменция лобного типа, афазия, расстройства внимания) очень быстро становятся заметными, к ним присоединяются пирамидные симптомы и недержание мочи. МРТ-картина характеризуется выраженной



асимметричной (унилатеральной) атрофией коры лобной и теменной долей мозга.

**Деменция с тельцами Леви** занимает третье место по частоте после альцгеймеровской и сосудистой деменций. Клиническая картина вариабельна и как бы переключается проявления паркинсонизма (БП) и болезни Альцгеймера. Наиболее выразительной чертой, наряду с флуктуирующим дефицитом внимания и когнитивных функций, являются повторные зрительные галлюцинации и иллюзии, поначалу доброкачественные и осознаваемые самим больным. Синдром паркинсонизма более или менее симметричный, с преобладанием акинезии и ригидности над тремором. Относительно рано появляются падения, дизартрия и дисфагия. Но главным является появление признаков деменции на первом году заболевания, что должно насторожить врача и заставить внимательно относиться к жалобам на доброкачественные зрительные галлюцинации.

Формы вторичного паркинсонизма наблюдаются значительно реже БП и имеют определенные отличительные признаки. К ним стоит отнести отсутствие дрожания в состоянии покоя, недостаточный эффект от леводопы, быстрое появление нарушения когнитивных функций и присутствие клинических симптомов пирамидного и мозжечкового происхождения.

**Лекарственный паркинсонизм** по литературным данным занимает до 20% проявления вторичного паркинсонизма [7]. Лекарственный паркинсонизм провоцирует приём медикаментов. Причиной появления лекарственного паркинсонизма чаще всего являются нейролептики и другие средства, способные тормозить дофаминовые рецепторы (циннаризин, метоклопрамид), и симпатолитики (резерпин), которые способны истощать запасы дофамина в пресинапсе.

Лекарственная форма отличается быстрым прогрессированием, наличием в анамнезе приема определенного лекарственного средства, двусторонней клиникой, которая отмечается на симметричных участках тела. Кроме того, не отмечается типичный тремор в покое, а присутствует постуральное дрожание. Важной особенностью является регрессия клинических проявлений после прекращения дальнейшего приема препарата. Однако процесс уменьшения выраженности симптомов может происходить на протяжении нескольких месяцев, а в некоторых случаях занимает годы.

**Токсический паркинсонизм** часто рассматривают совместно с лекарственным, так как он имеет схожий механизм развития. К развитию двигательных расстройств чаще всего приводят отравления тяжелыми металлами (особенно марганцем, свинцом, ртутью), сероуглеродными или фосфорорганическими соединениями, солями синильной кислоты (цианидами, амигдалином), метанолом, угарным газом. При своевременном лечении и дезинтоксикации течение токсического паркинсонизма стабилизируется или симптомы регрессируют. Однако если токсины обладают способностью накапливаться в организме (марганец, ртуть, свинец), прогноз для здоровья неблагоприятный.

**Сосудистый паркинсонизм** – относительно редкий вариант вторичного (симптоматического) паркинсонизма, вызываемый ишемическим или геморрагическим поражением базальных ганглиев, среднего мозга и (или) их связей с лобными долями и составляет не более 6-8% случаев вторичного паркинсонизма.

Особенности сосудистого паркинсонизма. Сосудистый паркинсонизм требует наличия следующих критериев:

1) наличие синдрома паркинсонизма (гипокинезия + не менее одного из следующих симптомов: ригидность, тремор покоя, постуральные расстройства);

2) цереброваскулярное поражение, выявляемое по данным анамнеза, клинического осмотра и (или) нейровизуализации (при проведении КТ/МРТ кистозно-глиозные и атрофические изменения);

3) наличие причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и паркинсонизмом, доказываемой:

а) особенностями течения паркинсонизма: острое или подострое начало – флуктуирующее течение с периодами длительной стабилизации и регресса; начало в первые 6 месяцев после инсульта;

б) соответствием между клиническими и нейровизуализационными данными: выявлением при нейровизуализации поражений стратегических для развития паркинсонизма зон (двусторонние ишемические и (или) геморрагические очаги в базальных ганглиях (скорлупе и бледном шаре), двусторонний сливающийся субкортикальный лейкоареоз, ишемические и (или) геморрагические очаги в лобных долях, таламусе и среднем мозге (с одной или двух сторон) [9].

В пользу сосудистого паркинсонизма свидетельствуют также: отсутствие или нестойкость эффекта препаратов леводопы, отсутствие тремора покоя, преимущественное вовлечение нижних конечностей, двустороннее начало, раннее развитие нарушений ходьбы и постуральной неустойчивости; сопутствующие синдромы: псевдобульбарный синдром, пирамидный синдром, мозжечковая атаксия, гемидистония, быстро нарастающая деменция и тазовые расстройства.

Методы лечения включают в себя комплекс мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования дальнейшего поражения сосудов головного мозга. И заключается в лечении заболеваний, приведших к повреждению мозга, а именно артериальной гипертензии, атеросклероза, ожирения, сахарного диабета и др. Из антипаркинсонических препаратов в ряде случаев положительный эффект оказывает леводопа и препараты амантадина.

**Посттравматический паркинсонизм** чаще всего развивается после тяжёлых закрытых (после открытых – реже) травм головного мозга, обычно сопровождающихся в остром периоде продолжительным коматозным состоянием и выраженной степенью гипоксии головного мозга. Существует также особая форма, являющаяся результатом повторных более лёгких травм – так называемый «паркинсонизм боксеров».



Паркинсонизм даже после получения тяжёлой черепно-мозговой травмы возникает довольно редко. Обычно он бывает следствием повреждения среднего мозга или базальных ганглиев на фоне кровоизлияния, сдавления тканей головного мозга субдуральной гематомой, формирования контузионного очага, инфаркта, либо служит результатом диффузного поражения аксонов, находящихся в глубинных структурах больших полушарий, в результате ротационного ускорения. Для постановки диагноза необходимо соблюдение трёх основных условий: клиника должна развиваться на протяжении нескольких ближайших суток, недель либо месяцев после травмы; последняя должна быть достаточно тяжёлой для того, чтобы обусловить значительное повреждение тканей головного мозга (к примеру, сопровождаться длительной потерей сознания, антероградной амнезией); при магнитно-резонансной томографии должны быть выявлены структурные изменения (очаги ишемии, некроза или кровоизлияний), локализующиеся в области среднего мозга или базальных ганглиев либо признаки тяжёлого диффузного поражения белого вещества больших полушарий мозга.

**Постэнцефалический (постинфекционный) паркинсонизм** развивается на фоне энцефалита и нередко расценивается как его хроническая стадия. Он развивается из-за повреждений верхнего ствола мозга при эпидемическом энцефалите. Один из симптомов паркинсонизма этого вида - глазодвигательные расстройства: непроизвольное закатывание глаз и т.д. Предполагается, что инфекция приводит к дисфункции иммунной системы, вследствие чего начинают вырабатываться антитела к собственным клеткам головного мозга, развивается аутоиммунный процесс. Также постэнцефалический паркинсонизм наблюдается после следующих инфекций: Коксаки, полиовирус, арбовирус, вирус эпидемического паротита, кори, гриппа, герпеса, ВИЧ.

**Гидроцефалический паркинсонизм** (Нормотензивная гидроцефалия или синдром Хакима-Адамса) наблюдается на фоне расширения желудочков головного мозга без повышения внутричерепного давления. Как и при сосудистой форме паркинсонизма, на первое место выходят расстройства походки. Кроме того, характерно нарушение мочеиспускания, деменция и паралич взора вверх. Гидроцефалический паркинсонизм быстро прогрессирует, но при ранней диагностике и проведения шунтирующей операции с наложением вентрикулоперитонеального и люмбоперитонеального шунтов, положительный эффект достигается у 60% больных. В далеко зашедших стадиях болезни, когда имеются уже необратимые изменения в мозге, прогноз оперативного лечения ухудшается.

**Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дегенерация, ГЦД)** Выделяют пять основных клинических форм заболевания: абдоминальная, ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапиримидно-корковая формы.

В развернутой стадии развивается акинетико-ригидный синдром, гиперкинезы по типу "бью-

щихся крыльев" к которому присоединяется тремор (дрожание), дизартрия, дисфагия, миоклонии. ГЦД должна быть заподозрена в случаях, когда в детском и юношеском возрасте развивается экстрапиримидная симптоматика (дрожание, замедленность движений, неконтролируемые движения), а также при наличии признаков сочетанной неврологической, печеночной и психической патологии.

Подтверждает диагноз наличие следующих признаков:

1. Кольцо Кайзера-Флейшера или его "обломки", которые видны невооруженным глазом или выявляются при исследовании глаза щелевой лампой. При наличии неврологических симптомов, кольцо обнаруживается в 90-100% случаев. Кольцо Кайзера-Флейшера - специфический признак ГЦД. Снижение содержания общей меди в сыворотке крови (ниже 80 мкг на 100 мл).

2. Снижение концентрации церуллоплазмина плазмы (ниже 20мг на 100 мл).

3. Повышение выделения меди с мочой (более 100 мкг/сут).

**Эссенциальный тремор (ЭТ)** – наследственное заболевание (хотя нередки и спорадические случаи), которое характеризуется двусторонним, симметричным тремором рук. Встречается гораздо чаще БП. В отличие от паркинсонического тремора дрожание рук при ЭТ отсутствует в покое и возникает при работе мышц. Обычно оно максимально выражено тогда, когда больной вытягивает руки перед собой, может присутствовать также при совершении произвольных движений, часто затрудняя бытовые виды деятельности (например, еду). Обычно при ЭТ наблюдается тремор головы по типу «нет-нет» или «да-да» и тремор голоса. Последние могут быть первыми проявлениями ЭТ, а также встречаться изолированно в отсутствие дрожания конечностей. В отличие от ЭТ дрожание головы и голоса, как правило, не встречаются при БП. Характерным для ЭТ признаком, который имеет диагностическое значение, является исчезновение тремора под воздействием алкоголя. Хорошо влияют на ЭТ также б-блокаторы. При ЭТ может иметь место феномен «зубчатого колеса», но в отличие от БП никогда не отмечается истинной акинезии и ригидности мышц. ЭТ чаще страдают пожилые люди, хотя он может встречаться и среди очень молодых людей [10].

**ДОФА-зависимая дистония (ДЗД)** – одна из форм торсионной дистонии. ДЗД составляет 5-10% первичной дистонии у детей и подростков [11]. Эта врожденная медленно прогрессирующая дистония, сочетающаяся с признаками паркинсонизма, клинически манифестирует у детей до 10 лет с локальной дистонией, которая в течение нескольких лет распространяется на другие части тела. Симптомы уменьшаются на фоне приема низких доз препаратов леводопы. У больных ДЗД в результате мутаций в гене DYT-5,14 резко снижается содержание дофамина в полосатом теле. Существуют две формы ДЗД: с доминантным или рецессивным наследованием. Клинически ДЗД характеризуется ригидно-гипокинетическим синдромом: повышенным пластическим тонусом, различным в отдельных мышечных группах, что приводит к патологическим



установкам позы. До момента дебюта большинство детей развиваются соответственно возрасту. Заболевание дебютирует в возрасте до 3 лет. Вначале гиперкинезы или дистонические позы, нарастающие при произвольных движениях, возникают в одной или нескольких конечностях. Появляется медлительность при самообслуживании. Постепенно дистония распространяется на другие части тела по принципу буквы «N»: появляется в одной ноге, затем поражает руку с той же стороны, затем противоположную ногу и противоположную руку. По мере течения заболевания нарастает ригидность мышц, спастический гипертонус. Иногда дистонию сопровождает умеренный тремор покоя. Интеллект в норме (психическое развитие не страдает). Речь дизартрична.

**Болезнь Фара (БФ)** – это редкое нейродегенеративное заболевание, связанное с неатеросклеротическим обызвествлением коры полушарий, базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, вследствие отложения солей кальция и железа в стенки мелких артерий и артериол, а также в вещество головного мозга. Кальцификация встречается во всех участках мозга, но преобладает в области базальных ганглиев.

Клиническая картина заболевания. БФ часто протекает бессимптомно. По данным ряда авторов, прижизненно эта болезнь выявляется только в 1-2% случаев. Неврологическими симптомами являются разного рода экстрапирамидные нарушения (ригидность, тремор, гиперкинезы), преходящие или стойкие пирамидные знаки, эпилептические приступы, деменция. К наиболее распространенным проявлениям БФ относятся двигательные нарушения, половина которых представлена паркинсонизмом, в остальных случаях наблюдаются гиперкинезы (хорея, тремор, дистония, атетоз, орофациальная дискинезия). Когнитивные расстройства являются вторым по распространенности синдромом, за

ним следуют мозжечковые симптомы и нарушения речи. Нередко отмечаются проявления гиперпаратиреоза или гипопаратиреоза: локальные судороги, тетанические спазмы, боли в дистальных отделах конечностей, положительные симптомы Хвостека и Труссо. Заболевание поражает людей любого возраста, но наиболее часто лиц молодого и среднего возраста (20-30 лет).

Диагноз подтверждается нейровизуализационными методиками после исключения нарушений обмена кальция и пороков развития. При проведении рентгенографии черепа, компьютерной томографии у пациентов с БФ в головном мозге наблюдаются множественные массивные симметричные очаги обызвествления подкорковых ганглиев (чаще бледного шара) и колена внутренней капсулы (рентгенологический синдром Фара). Главной проблемой в дифференциальной диагностике остается гипопаратиреоз. Определение кальция и паратгормона сыворотки помогает отличить гипопаратиреоз от двустороннего стриопаллидозубчатого кальциноза, если при томографии визуализируется двусторонняя кальцификация стриопаллидозубчатых структур.

#### Заключение

Проведение качественной диагностики очень важно, так как при своевременном обнаружении заболевания можно контролировать течение и развитие его при помощи различных групп допаминэргических препаратов. Опираясь на принципы и методы современной диагностики на доклинической и начальной стадиях заболевания и дифференциальной диагностики с паркинсоноподобными синдромами других нозологических форм позволяют нам, получая необходимую терапию, сохранять прежнюю активную жизнедеятельность пациентам на долгие годы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gibb, Lees, Hughes A.J. et al. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. - 1992. - Vol.55. - P.181-184.
- Никифоров А. С. Неврология. Полный толковый словарь. – Москва: Эксмо, 2010. – 140 с.
- Модифицированная шкала Hoehn и Yahr Goetz C.G. et al., 2003. – Fahn S., Elton R.L., Members of the UPDRS Development Committee, 1987.
- Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (UPDRS), Goetz C.G., et al. 2003. – Fahn S., Elton R.L., Members of the UPDRS Development Committee, 1987.
- Шкала повседневной жизненной активности Schwab и England (ADL) Goetz C.G. et al., Fahn S., Elton R.L., Members of the UPDRS Development Committee, 1987.
- Narabayashi H., Yokochi M., Iizuka R. Juvenile parkinsonism Elsevier. – Amsterdam: Science, 1986, P. 153-165.
- Левин О.С., Федорова Н.Ф., Болезнь Паркинсона. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 383 с.
- Пономарёв В.В. Нейродегенеративные заболевания: настоящее и будущее // Медицинские новости. – 2007. – №5. – С. 23-28.
- Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма // Дисс. докт. мед. наук. М., 2003. – 403 с.
- Ferreira J., Sampaio C. Essential tremor // Clin Evid. – 2005. – Vol. 13. – P.1608-21.
- Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. – М.: Мед-пресс информ, 2002. – 700 с.





## ТҮЙІНДЕМЕ

В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин (м.ғ.к.), Т.Т. Керимбаев (м.ғ.д.)

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

### **ПАРКИНСОН АУРУЫ. ДИАГНОСТИКАЛЫҚ КРИТЕРИЙЛЕРІ. АЖЫРАТПАЛЫ ДИАГНОСТИКАСЫ**

Паркинсон ауруы ең жиі таралған нейро-дегенеративті аурулардың бірі болып табылады. Аурудың диагностикасы жалпыға танылған халықаралық клиникалық критерийлерге негізделген. Қазіргі уақытта Паркинсон ауруы диагнозын нақтылайтын ешқандай зерттеу әдістері жоқ. Дегенеративті аурулар ерте сатыларында Паркинсон ауруына ұқсас болып келеді, бірақ кейбір зерттеу әдістері арқылы атипті паркинсонизм формаларын анықтауға мүмкіндік береді. Ауру өрістеген сайын қимылсыз симптомдар мүгедектіктің негізгі көзі болады. Ұзақ бақылау және мұқият бағалау дұрыс диа-

гноз қоюдың маңызды әдісі болып табылады. Берілген мақалада паркинсонизмнің классификациясы және Паркинсон ауруының заманауи диагностикалық критерийлері көрсетілген. Халықаралық стандартқа сәйкес диагноз қоюдың реттілігі көрсетілген. Паркинсон синдромымен бірге жүретін ауруларға көңіл бөлінген. Заманауи зерттеу әдістері көрсетілген.

**Негізгі сөздер:** Паркинсон ауруы, паркинсонизм синдромы, паркинсонизмнің классификациясы, диагностикалық критерийлері, диагностикалық зерттеу әдістері.

## SUMMARY

V.K. Akhmetzhanov, Ch.S. Shashkin (Cand.Med.Sci), T.T. Kerimbayev (D.Med.Sci.)

JSC "National Centre for Neurosurgery", Astana, Kazakhstan

### **PARKINSON'S DISEASE. DIAGNOSTIC CRITERIA. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases. Diagnosis of the disease is based on the generally recognized international clinical criteria. Currently, there are no evidence confirming the diagnosis of PD except neurological criteria. Degenerative diseases in the early stages can mimic PD but some investigations may help to identify the various forms of atypical parkinsonism. Long-term monitoring and careful evaluation is the most important method of the correct diagnosis. The

article presents the classification of parkinsonism, PD modern diagnostic criteria. The article gives the sequence of diagnosis according to international standards. Attention is paid to diseases accompanying with Parkinson's syndrome. The modern concepts of diagnostic methods are presented.

**Key words:** Parkinson's disease, parkinsonism, classification of parkinsonism, diagnostic criteria, diagnostic methods of research.



УДК 616.853.7-053.2:616-092.6

А.И. Хамзина

Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина, Кыргызстан

## ФЕБРИЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ У ДЕТЕЙ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕФИНИЦИИ, КЛАССИФИКАЦИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Фебрильные приступы отнесены в группу состояний, которые не требуют обязательного диагноза эпилепсии, и большая часть детей остаются здоровыми. Очень хорошо изучены генетические, социальные, экзо- и эндогенные факторы возникновения фебрильных приступов. Тем не менее, до сих пор многие аспекты превентивных мероприятий рецидивов фебрильных приступов и трансформации их в афебрильные остаются дискуссионными.

**Ключевые слова:** фебрильные приступы, эпилепсия, диагностика, лечение

Фебрильные приступы (ФП) были известны еще во времена античности, когда Гиппократ описывал их как наиболее часто возникающие у детей первых 7 лет жизни и гораздо реже у более старших детей и у взрослых [1]. Впервые термин «фебрильные судороги» был применен для обозначения судорожных пароксизмов, развивающихся в детском возрасте на фоне лихорадки Hochsinge В. в 1904 году [2]. В настоящее время предпочтительнее применять термин «фебрильные приступы», а не «фебрильные судороги», так как в клинической картине могут наблюдаться не только судорожные, но и бессудорожные пароксизмы, такие как длительные атонические, синкопopodobные состояния [3, 4, 5]. В Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов 1989 года ФП рассматриваются как сравнительно доброкачественное нарушение в детском возрасте, а риск возникновения эпилепсии в последующем, без учета возрастного фактора, составляет не более 4% [6]. Позднее в 1993 году Международной противоэпилептической лигой (ILAE) было дано следующее определение: ФП - это приступы, отмечающиеся у детей в возрасте старше 1 месяца, связанные с фебрильным заболеванием, не вызванным инфекцией ЦНС, без предшествующих судорог в неонатальном периоде и неспровоцированных приступов, а также не соответствующие критериям других острых симптоматических приступов [7]. Согласно проекту классификации 2001 года, ФП отнесены в группу состояний, которые не требуют обязательного диагноза эпилепсии [8]. Таким образом, ФП определяются как эпизод эпилептических приступов, возникающих у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет при повышении температуры в период вирусного или бактериального заболевания, не связанного с нейроинфекцией и метаболическими нарушениями [1, 9, 6, 10]. Истинные ФП следует отличать от фебрильно провоцируемых приступов, которые могут входить в структуру ряда форм эпилепсии, например, синдрома Драве, а также от приступов, имеющих в

клинической картине симптомы симптоматической эпилепсии [4, 11].

Частота ФП среди детей до 5 лет по данным разных авторов варьирует от 1 до 14% и в среднем составляет 2-5% [2, 12]. По данным М.И. Lorin (1982), у 2-4% детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет отмечался хотя бы один эпизод ФП, что подтверждает их доброкачественный характер [6, 11]. Кроме того, различна частота встречаемости фебрильных судорог в отдельных регионах мира: Китай - 0,5-1,5%, США - 2,0-4,0%, Япония - 8,8%, Индия - 5,1-10,1%, а на островах Океании - 14% детской популяции, Мариинские острова - 14% [4, 9, 13]. Такую разноречивость показателей можно объяснить различными подходами к определению понятия «фебрильных судорог» в связи с их патогенетической и клинической неоднородностью. Также отмечено преобладание ФП в зимний и весенний периоды. Фебрильные судороги несколько чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек: примерное соотношение 1,4:1 [2, 9]. Несмотря на отсутствие проведения в последние годы соответствующих эпидемиологических исследований в Кыргызстане, нет оснований полагать, что распространенность ФП в нашей стране отличается от среднеевропейской или мировой.

В настоящее время изучены генетические, социальные, экзо и эндогенные факторы фебрильных судорог. По мнению большинства ученых, генетические факторы имеют ведущую роль в развитии ФП [4, 14, 15, 16, 17]. Например, в некоторых семьях наличие частых повторных ФП может указывать на аутосомно-доминантный характер заболевания, тогда как при полигенном наследовании в основном отмечаются редкие эпизоды ФП [6]. По данным Tsuboi Т. (1988) ФП встречаются у родителей пробанда в 11,4-12,2% случаев, а у сибсов пробанда в 22-27% [18, 4]. По данным Hauser W.A. (1994) при наличии ФП в анамнезе у одного из родителей или у обоих риск возникновения у детей составляет 20% и 55% соответственно. Риск появления ФП у ребенка, если один из его сибсов болен, составляет 10% [19]. По данным А.Т.Берг (1992), у 24% детей с



ФП имеются члены семьи первой степени родства, страдающие (или страдавшие ранее) аналогичной патологией. Лишь у 20% пациентов в семейном анамнезе отсутствуют указания на наличие ФП [5]. В настоящее время в международной базе данных OMIM представлена информация относительно не менее чем 10 типов ФП с различными генными локусами [20]. Так в предрасположенности у детей к возникновению ФП уделяется значение локусов: 8q13-q21 и 19p13.3, 2q23-24 а также 5q [5, 16]. А наличие генного дефекта, локализованного на хромосоме 19p, является следствием мутации генной р-1-субъединицы SCN1B натриевого канала [14]. При наличии мутации субъединицы  $\gamma 2S$  ГАМК-рецепторов отмечается ускорение эндоцитоза в условиях гипертермии, что может объяснить причину возникновения ФП у детей с мутацией субъединицы  $\gamma 2S$  при отсутствии мутации в  $\alpha 1$  (A322D) субъединице [21].

Отмечается немалая роль нарушений метаболизма некоторых макро- и/или микроэлементов и в патогенезе ФП [22]. По данным Бакаевой А.К. (1995), Беловой Е.М. (2004), Мазуриной Е.М. (2005) не малую роль в возникновении ФП у детей играет уровень кальция крови [23, 24]. По данным Azhar S. Daoud и других (2002), уровень ферритина крови был значительно ниже у детей с простыми ФП, чем в контрольной группе, что свидетельствует о возможной роли недостаточности железа в возникновении первого эпизода [25]. Данный факт был подтвержден в других исследованиях, где у детей с ФП в два раза чаще выявлялось снижение уровня железа в крови до уровня  $<30$  мкг/л чем у детей с лихорадкой без судорог [26, 27]. Кроме того, важная роль железа в возникновении ФП была отражена в публикациях Naveed-ur-Rehman и A.G. Billoo (2005), D.S. Hartfield et al. (2009), а также E. Bidabadi и M. Mashouf (2009) [28, 29, 27, 30]. Согласно одному исследованию, проведенному в Индии, у детей с ФП в возрасте от трех месяцев до пяти лет отмечался более низкий уровень цинка в крови в сравнении с детьми, у которых наблюдалась лихорадка, но не развились судороги [31]. По данным С.С. НоеCKER и J.T. Kaneyage (2002) ФП могут возникнуть на фоне витамин D-дефицитного («нутриционном») рахита [22]. Также описаны случаи ФП при кишечной мальабсорбции и пищевой непереносимости [32].

Среди инфекционных заболеваний наиболее часто (30-35%) приводит к возникновению ФП человеческий вирус герпеса 6-го типа, которым, как правило, заражаются в течение первых двух лет жизни [33, 20, 26, 34]. Согласно данным исследований Laina I., Syriopoulou V.P., Daikos G.L. (2010) у 10 из 55 детей (18%), перенесших первый ФП был выявлен герпес 6-типа, в то время как, ни у одного из 85 здоровых детей с лихорадкой данная инфекция не была выявлена [33]. Другие вирусные заболевания, такие как грипп А, аденовирус, метапневмовирус сравнительно редко провоцируют ФП и большее значение принадлежит бактериальному поражению верхних дыхательных путей или остро-

му гастроэнтериту, вызванному патогенными микроорганизмами рода *Shigella* [35, 11]. Среди профилактических прививок повышенный риск развития ФП отмечен при применении трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа (Fluvax), дифтерии и столбняка и коклюшного компонента (АКДС), а также против кори, эпидемического паротита и краснухи (ККП) [36, 37, 38]. Согласно Кокрановскому обзору и наблюдению за 530000 детей, получающих ККП, риск ФП небольшой (1-2 ФП на 1000 прививок) и увеличивается только в течение первых двух недель после вакцинации, что, вероятно, связано с лихорадкой от вакцины [39, 40].

В патогенезе ФП предполагается совокупность нескольких факторов: мембранная нестабильность, генетическая чувствительность к гипертермии, роль вирусной инфекции и врожденного нарушения созревания головного мозга [18]. Согласно данным исследований S. Akarsu, A. Kurt, M.K. Gurgoze (2007) при афебрильных приступах отмечается достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокий уровень окислительного стресса, чем при ФП, как защитный фактор против возможных неврологических повреждений во время судорожных припадков [41]. Особый интерес представляют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1бета (IL-1 $\beta$ ) и его природный антагонист интерлейкин-1 рецептор антагонист (IL-1ra). При исследовании на животных моделях с ФП G. James Heida, Solomon L. Moshé, Quentin J. Pittman (2009) обнаружили значительное увеличение уровня IL-1 $\beta$  в гиппокампе и гипоталамусе при ФП без сопутствующего изменения уровня ИЛ-1ra [42]. Согласно другой гипотезе генетически детерминированная предрасположенность к судорожным состояниям есть следствие генерализованного дефекта метаболизма катехоламинов в ЦНС. При проведении исследований на кафедре нервных болезней СПбГПМА выявлено, что повышенная экскреция аминов у детей с ФП является следствием эрготропного симпато-адреналового гипертонуса, в основе которого лежит генетически обусловленная или возникшая в результате перинатальной патологии дисфункция высших надсегментарных вегетативных центров, и прежде всего структур лимбико-ретикулярного комплекса [2]. По данным Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinen E.M. (1995) у детей с низким уровнем гистамина в спинномозговой жидкости во время лихорадочных заболеваний могут возникнуть ФП [43].

Предлагается различать типичные (простые) и атипичные (сложные) ФП [44]. Также существует синдромологическая классификация фебрильных приступов, предложенная К.Ю. Мухиным, М.Б. Мироновым, А.Ф. Долининой, А.С. Петрухиным [4]:

- Типичные (простые) фебрильные приступы.
- Атипичные (сложные) фебрильные приступы.
- Идиопатическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс.
- Фебрильные приступы в дебюте различных эпилептических синдромов.



- Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии, эпилепсии (HHE-синдром).
- Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (DESC-синдром).
- Приступы при температуре вследствие нейроинфекций (согласно дефиниции ILAE, не относятся к ФП).

К простым ФП относят единичные эпизоды приступов длительностью не более 15 минут генерализованного тонико-клонического, клонического или тонического характера. В основном они наблюдаются у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с нормальным психомоторным развитием, благоприятным перинатальным анамнезом и неотягощенной наследственностью по эпилепсии. В то время как сложные (атипичные) ФП характеризуются следующими признаками: продолжительностью более 15 минут, повторяемостью в течение 24 часов, фокальным характером судорог, наличием постприступных симптомов выпадения. Чаще атипичные ФП возникают в возрасте менее 1 года или после 5 лет и наблюдаются у детей, имеющих неврологическую патологию или отклонения в психомоторном развитии до или после приступа, а также отягощенную семейную наследственность по эпилепсии. Сложные ФП также могут возникать при субфебрильной температуре [2, 18, 4, 1, 9, 12].

По данным J. Wendorf (2003), на большом клиническом материале было установлено, что ФП предшествуют возникновению генерализованных и локализованных судорожных форм эпилепсии в 19%, абсансов – в 21%, генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками плюс (GEFS plus) – около 50%, височной эпилепсии со склерозом гиппокампа (MTLE-HS) – как минимум в 50% случаев [45]. По данным Céline M. Dubé, Teresa Ravizza минимальная длительность судорог, необходимых для развития МРТ-видимых изменений гиппокампа и изменения ЭЭГ должна составлять около 55 мин [46]. Наиболее объемное катанестическое исследование, включившее наблюдение за 1706 пациентами с ФП, дебютировавшими в возрасте до 7 лет, показало, что эпилепсия развивалась в 2% случаев [39, 26]. Отмечено, что частота ФП максимальна у больных с «ранними» формами идиопатической генерализованной эпилепсии (доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества, детская абсанс эпилепсия) и минимальна при «поздних» формах (юношеская миоклоническая эпилепсия) [4]. Также фебрильные приступы отмечаются в анамнезе у 10-45% больных идиопатическими фокальными эпилепсиями [1, 47, 48, 34]. Отмечено, что у 7% детей, больных роландической эпилепсией, выявляются родственники, имеющие в анамнезе ФП [47, 48]. Согласно данным С.Р. Panayiotopoulos максимальная частота ФП до 30% случаев наблюдается в дебюте доброкачественной затылочной эпилепсии (вариант Панайотопулоса) [34]. Также описаны ФП, возникающие в рамках идиопатической фокальной эпилепсии младенчества [49]. Со-

гласно данным Г.Г. Шанько, Е.Е. Шарко от 2006 года было установлено, что частота возникновения эпилепсии после ФП у детей грудного возраста составляет 13,7% [6]. Согласно представленным результатам исследований, проведенных Мироновым М.Б. и Мухиным К.Ю. (2012), у 1261 пациента с эпилептическими приступами в анамнезе было выявлено наличие ФП в дебюте 21-го эпилептического синдрома с различными этиологическими факторами и прогнозом [18]. Отмечена высокая частота встречаемости ФП в структуре отдельных синдромов: при синдроме Драве – 50%, эпилепсии с миоклоническими-астатическими приступами, симптоматической фокальной эпилепсии в 17,5% случаев [18, 50, 49, 51]. В среднем, у 15-30% больных с симптоматической височной эпилепсией в анамнезе констатируются атипичные фебрильные приступы, а в группе с наличием мезиального темпорального склероза в 78% [18, 52, 5, 10]. Частота ФП при доброкачественной миоклонической эпилепсии младенчества достигает 27%. Реже ФП встречаются в анамнезе больных с синдромом Дузе – 11%, юношеской абсанс эпилепсией – 12%, синдромом Тассинари – 15%, эпилепсией с изолированными генерализованными судорожными приступами – 15%, юношеской миоклонической эпилепсией – в единичных случаях [1].

Большое количество потенциальных предрасполагающих факторов трансформации ФП в эпилепсию были предложены: дебют припадков до 6 месяцев или после 3-4 лет, рецидивы судорог при очередных эпизодах лихорадки, серийность или статусное течение припадков, фокальный характер судорог, продолжительность судорожного эпизода более 15 мин, развертывание припадков в процессе снижения температуры тела, осложнение наследственного анамнеза по эпилепсии, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ, наличие очаговой неврологической симптоматики в преморбидном периоде, анамнестические данные о перенесенном органическом повреждении головного мозга, наличие мутаций ионных каналов, наличие корковых дисплазий и других аномалий строения головного мозга, полиморфизма генов [19, 2, 53, 1, 42, 15, 12]. В 1987 году J.F. Annegers разработал методику подсчета прогрессирующей степени риска перехода ФП в эпилепсию, основанную на сочетании у одного ребенка количества рецидивов ФП и других факторов риска по эпилепсии: при наличии одного фактора риска и одного фебрильного припадка риск выхода в эпилепсию составляет 2%, при сочетании 2 факторов риска и одного фебрильного припадка – 10% и т.д. [46]. Сущность такого подхода состоит в том, что чем больше факторов риска и рецидивов ФП сочетаются у одного больного, тем выше у него вероятность заболевания эпилепсией. Согласно данным Мухина К.Ю. (2010) ранним предиктором трансформации ФП в идиопатические фокальные эпилепсии может быть появление на ЭЭГ, особенно при записи во сне, специфического феномена – доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД). При данных формах эпи-



лепсии встречаются почти исключительно типичные (простые) фебрильные приступы, которые нередко ассоциированы со сном.

Диагноз ФП устанавливается на основании тщательного сбора анамнеза, осмотра с учетом соматического и неврологического статуса, особенностей течения приступа. Лабораторные и инструментальные методы имеют ограниченную ценность в постановке диагноза ФП и в основном проводится исследование общего анализа крови, содержания ферритина и других макро- и микроэлементов (Ca, Mg и т.д.) [23, 24, 54, 31, 5, 22, 21, 25, 29, 17, 55]. Люмбальная пункция является довольно инвазивным методом исследования и предусмотрена для исключения наличия нейроинфекций у детей с судорожными пароксизмами на фоне фебрильной температуры тела и проводится только в возрасте от 6 месяцев до 1 года при отсутствии профилактических прививок или неполной иммунизацией против *Haemophilus influenzae* тип b и *S. pneumoniae*, либо при наличии антибактериальной терапии (рекомендации Американской Академии Педиатрии, 2011) [55]. Использование методов нейровизуализации (компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга) и ЭЭГ у детей после первого простого ФП считается излишним, и рекомендуется проводить лишь при наличии неврологического дефицита или в случае сложных ФП [4, 3, 5, 56, 17]. Согласно литературным данным в большинстве случаев простых ФП методы нейровизуализации не выявляют отклонения от нормы, за исключением «случайных находок», и в редких случаях признаков незрелости мозга [4]. Согласно данным Menkes J.H., Sarnat H.B., Maria B.L. (2006) специфические (пароксизмальные) изменения на ЭЭГ выявляются лишь в 1,4-22% случаев у детей с ФП через 7-20 суток после приступа [20].

Общая стратегия ведения больных с ФП (по Knudsen F.U., 1966) предусматривает терапию острого эпизода, а также разработку и последующую реализацию тактики динамического наблюдения и профилактических мероприятий. Подходы к профилактике ФП включают несколько приемов: длительная (3-5 лет) терапия, интермиттирующая (в период вероятного риска развития фебрильных судорог), отказ от какой-либо профилактики [53].

Терапия острого периода ФП включает использование парентерального введения диазепама с целью купирования приступа и избежания развития статуса ФП в/м или в/в в дозе 0,2- 0,5 мг/кг, в тяжелых случаях до 2,5-5,0 мг/кг, но суммарная доза препарата не должна превышать 20 мг для детей дошкольного возраста, 40 мг для детей старшего возраста, лоразепам (Ативан) в дозе 0,1 мг /кг, либо буккальная форма мидазолама или ректальная форма диазепама при отсутствии возможности парентерального введения препаратов [5, 56]. Анализ 7 рандомизированных исследований показал, что мидазолам, вводимый интраназально 0,2 мг/кг, является безопасным и эффективным препаратом

в сравнении с в/м, в/в или ректальным введением диазепама при лечении ФП [56, 17].

При решении вопроса о терапевтической тактике при ФП следует иметь в виду два фактора: первый фактор – благоприятный, так как общий риск трансформации при ФП в эпилепсию составляет не более 10% случаев; второй фактор – негативный в связи с наличием риска повторяемости ФП, риска развития эпилепсии, риска возникновения тяжелого поражения головного мозга при продолжительных ФП, также социальные факторы («судорожная фобия» в семьях пациентов) [18, 4]. При типичных ФП в отличие от сложных ФП противосудорожные препараты (ПЭП) с целью профилактического лечения не назначаются [18, 4, 13, 47, 17]. Большинство врачей считают, что польза от снижения частоты приступов обычно перевешивает потенциальные побочные эффекты лечения [54, 40]. Однако, могут возникнуть ситуации, когда медикаментозное лечение играет не малую роль, так, например, у небольшого количества детей с частыми ФП, снижение частоты этих эпизодов может уменьшить тревожность в семье. Кроме того, профилактическое лечение следует рассматривать у детей, которые живут в удаленных от медицинской помощи районах и имеют вероятность развития длительных ФП. При подборе ПЭП для длительной терапии учитываются побочные действия препарата и чаще всего используются вальпроаты. Эффективность длительного применения фенобарбитала для профилактики рецидивов ФП не была подтверждена исследованиями, кроме того, отмечалась крайне высокая (20%) частота побочных эффектов и существенное снижение коэффициента IQ [9, 58, 40]. Хотя вальпроат натрия не оказывает побочного действия на поведение, препарат нередко дает гепатотоксический эффект и вызывает разнообразные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, кожи [9, 40]. При интермиттирующей терапии используются жаропонижающие препараты и бензодиазепины. Однако нужно иметь в виду, что охлаждение ребенка и использование жаропонижающих средств, не снижает частоту повторных ФП [59]. Более того, исследования последних лет выявили тесную взаимосвязь между возникновением пароксизма ФП и скоростью изменения температуры тела, показав, что направление изменения температуры тела не имеет никакой роли. Наиболее детальное изучение эффективности интермиттирующего приема диазепама показало, что повторные ФП отмечались практически с одинаковой частотой в группах детей, получавших диазепам (16%) и плацебо (19,5%), кроме того часто отмечались побочные эффекты [52, 10]. Но если родители испытывают большую тревогу, то допустимо введение диазепама перорально в дозе 0,3 мг/кг каждые 8 часов в первые дни гипертермии, либо фризидума (клобазам) в дозе от 0,3 до 1,0 мг/кг до максимальной дозы 10 мг дважды в день. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение клобазамы эффективнее в сниже-



нии частоты рецидива ФП и сопровождается меньшим количеством побочных эффектов [27].

Несмотря на то, что вопросы терапии и профилактики ФП обсуждаются в течение нескольких десятилетий, до настоящего времени многие аспекты превентивных мероприятий рецидивов ФП и трансформации их в афебрильные остаются дискуссионными. Учитывая, что в части случаев ФП предшествуют развитию определенной формы эпилепсии, предполагается длительное катamnестическое наблюдение. Известно, что синдром вегетативной дистонии является облигатным при эпилепсии, как

у взрослых, так и у детей [60]. Согласно литературным данным было проведено небольшое число исследований, отражающих изменение спектральных показателей variability сердечного ритма у детей с разными формами эпилепсии. Учитывая простоту выполнения и высокую информативность кардиоинтервалограммы как биомаркера автономного влияния ВНС на сердечный ритм, данное исследование можно использовать у детей с ФП для отслеживания характера процесса и вероятности трансформации в эпилепсию и требует дальнейшего изучения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мухин К.Ю., А.С. Петрухин. Фебрильные судороги // Неврология детского возраста. - М.: Медицина, 2004. - С.664-668.
2. Гузева В.И. Специальные синдромы (ситуационно-обусловленные приступы) / В.И. Гузева // Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. - М.: МИА, 2007. - С.443-457.
3. 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. - V. 42(6). - P. 796-803.
4. Мухин К.Ю. Фебрильные приступы (Лекция) / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, А.Ф. Долинина, А.С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. - 2010. - Т.5(2). - С.17-30.
5. Hampers L.C. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department / L.C. Hampers, L.A. Spina // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* - 2011. - Vol.29(1). - P.83-93.
6. Шанько Г.Г. Фебрильные припадки как первоначальные проявления эпилепсии у детей / Г.Г. Шанько, Е.Е. Шарко // Медицинская панорама. - 2006. - №6. - С. 30-32.
7. ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. - 1993. - 34. P. 592-6.
8. ILAE Commission report, *Epilepsia*. - 2001. - Vol. 42. - P.1212-1218.
9. Никанорова М.Ю., Темин П.А., Кобринский Б.А. Фебрильные судороги / Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой // Эпилепсия и судорожные синдромы у детей. - М.: Медицина, 1999. - С. 169-195
10. Millar J.S. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure // *Am. Fam. Physician*. - 2006. - Vol.73(10). - P.1761-1764.
11. Шелковский В.И. Проблема фебрильных судорог у детей. /В.И. Шелковский, В.М. Студеникин, О.И. Маслова, Е.М. Мазурина и др.// Вопросы современной педиатрии. - 2005. - Т4(4). - С.50-53.
12. Rees C. Graves. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis / Rees C. Graves, Karen Oehler, Leslie E. // *Am. Fam. Physician*. - 2012, Jan 15. - Vol. 85(2). - P.149-153.
13. Berg A.T. Febrile seizures and epilepsy: the contributions of epidemiology // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* - 1992. -V. 6 (2). - P. 145-52.
14. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na<sup>+</sup>)-channel alpha 1 subunit gene, SCN1A./ Ito M., Nagafuji H., Okazawa H., Yamakawa K., Sugawara T., Mazaki-Miyazaki E., Hirose S., Fukuma G., Mitsudome A., Wada K., Kaneko S. // *Epilepsy Res.* - 2002. - V. 48(1-2) - P. 15-23.
15. Jing-Qiong Kang. Why Does Fever Trigger Febrile Seizures? GABAA Receptor  $\gamma 2$  Subunit Mutations Associated with Idiopathic Generalized Epilepsies Have Temperature-Dependent Trafficking Deficiencies / Jing-Qiong Kang, Wangzhen Shen, and Robert L. Macdonald // *The Journal of Neuroscience*. - 2006. - Vol. 26(9). - P. 2590-2597.
16. Peiffer A. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24 / A. Peiffer, J. Thompson, C.Charlier, B. Otterud, N. Varvil, C. Pappas, C. Barnitz et al. // *Ann. Neurol.* - 1999. -V. 46 (4). - P. 671-678.
17. Robinson R., Gardner M. Genetics of childhood epilepsy // *Arch. Dis Child*. - 2000. - V.82. - P.121-125
18. Миронов М.Б., К.Ю.Мухин. Исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки // Русский журнал детской неврологии. - 2012. - Т. 7(4) - С.3-16.
19. Бадалян Л.О. Фебрильные судороги: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение / Л.О. Бадалян, П.А. Темин, К.Ю. Мухин // *Невропатология*. - 1990. - № 9 - С. 97-103.
20. Menkes J.H. Child neurology. 7th ed. / J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria et al. // Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia-Baltimore. - 2006. - 1286 p.
21. Vaswani R.K., Dharaskar P.G., Kulkarni S., Ghosh K. Iron deficiency as a risk factor for first febrile seizure // *Indian Pediatr.* - 2010. - V. 47(5) - P. 437-439.
22. Hoecker C.C., Kaneyage J.T. Recurrent febrile seizures: an unusual presentation of nutritional rickets // *J. Emerg. Med.* - 2002. - V. 23 - P. 367-370.



23. Бакаева А.К. Изменения в системе ионизированный кальций – кальций регулирующие гормоны при генерализованных пароксизмах у детей / А.К. Бакаева: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 1995. - 24 с.
24. Белова Е.М. Нарушения гомеостаза кальция и их коррекция при неврологических заболеваниях у детей грудного и раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. - 2004. - № 3(3). - С. 92-93.
25. Azhar S. Daoud, Anwar Batieha, Faisal Abu-Ekteish, Nayef Gharaibeh, Saleh Ajlouni, Saad Hijazi. Iron status, First febrile seizure // *Jur. Epilepsia*. - 2002. - V43, №7. - P. 740-743.
26. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia. / R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton, eds. Saunders // Elsevier Press. International Ed. - 2007. - P. 3148.
27. Rose W., Kirubakaran C., Scott J.X. Intermittent clobazam therapy in febrile seizures // *Indian J. Pediatr.* - 2005 - V. 72 - P. 31-33.
28. Bidabadi E., Mashouf M. Association between iron deficiency anemia and first febrile convulsion: a case-control study // *Seizure*. - 2009. - V. 18. - P. 347-351.
29. Naveed-ur-Rehman, Billoo A.G. Association between iron deficiency anemia and febrile seizures // *Jurnal Coll. Physicians Surg. Pak.* - 2005. - V. 15. -P. 338-10.
30. Hartfield D.S., Tan J., Yager J.Y. et al. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood // *Clin Pediatr (Phila)*. - 2009. -V. 48(4). - P.420-426.
31. Ganesh R., Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure // *Clin Pediatr (Phila)*. - 2008. - V. 47(2) - P.164-166.
32. Dhar K.L., Gupta B., Adlakha A., Choudhrie A.V. Milk protein allergy - a rare cause of pyrexia of unknown origin in an adult female // *Postgrad. Med. J.* - 1989. - V. 65 - P.183-184.
33. Laina I., Syriopoulou V.P., Daikos G.L. et al. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection // *Pediatr Neurol.* - 2010. - V. 42(1) - P. 28-31.
34. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes. -London: John Libbey & Company Ltd. -1999.
35. Chung B., Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children // *Arch Dis Child.* - 2007. - V. 92(7) - P.589-593.
36. Barlow W.E., Davis R.L., Glasser J.W. et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine // *N Engl J. Med.* - 2001. - V. 345(9) - P. 656-661.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Update: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding use of CSL seasonal influenza vaccine (Afluria) in the United States during 2010-11. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2010. - V. 59(31) - P. 989-992.
38. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes // *Brain Dev.* - 2009. - V. 31(5) - P. 359-365.
39. Vestergaard M., Hviid A., Madsen K.M. et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis // *JAMA.* - 2004. - V. 292(3) - P. 351-357.
40. Demicheli V., Jefferson T., Rivetti A., Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2005. - V. (4)-CD004407.
41. Akarsu S., Kurt A., Gurgoze M.K., Yilmaz S., Ozan S., Benzer F. Effects of Febrile and Afebrile Seizures on Oxidant State in Children // *Jur. Pediatric Neurology.* - 2007. - T36, №5. - P 307-311.
42. James G. Heida. The role of interleukin-1 $\beta$  in febrile seizures / G. James Heida, Solomon L. Moshé, Quentin J. Pittman // *J. Brain and Development.* - 2009. -Vol. 31, Issue 5.- P.388-393.
43. Kiviranta T. Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions / T. Kiviranta, L. Tuomisto, E.M. Airaksinen // *Epilepsia*. - 1995. - V.36 - P. 276-280.
44. Baram T.Z., Shinnar Sh. Febrile seizures // Academic Press. - 2002. - Orlando. - 337 p.
45. Wendorf J. *Epileptologia*. - 2003. - V. 11, Suppl. 1. - 64p.
46. Annegers J.F., Hauser W.A., Shirts S.B., Kurland L.T. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions // *N. Engl. J. Med.* -1987. - V. 316. - P. 493-498.
47. Camfield C., Camfield P., J.Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, et.al. Febrile seizures //Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4-th edition. - London: John Libbey Eurotext, 2005. - P. 159-169.
48. Camfield P., Camfield C., Scheffer I., Marini C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) / In: Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, P. Thomas, P. Wolf //Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. Fifth edition with video. - Paris: John Libbey Eurotext, 2012. - P. 175-187.
49. Fejerman N., Caraballo R.H. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence // *UK:J.L.* 2007. - P. 185-187.
50. Dravet C., Bureau M., Oguni H. Severe myoclonic epilepsy in infancy. / In: Roger J., Bureau M., Dravet C., et al (eds) // *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3 ed. - Eastligh: John Libbey, 2002. - P. 81-103.
51. Guerrini R., Parmeggiani L., Bonanni P., Kaminska A., Dulac O. Myoclonic-astatic epilepsy / In: Eds. J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf // *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence.* -4th edition with video - Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd., 2005. - P. 115-124.
52. Autret E., Billard C., Bertrand P., Motte J., Pouplard F., Jonville A.P. Double-blind, randomized trial



- of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures // J. Pediatr. -1990. - V. 117(3) - P. 490-494.
53. Лепесова М.М., Таирова Г.К. Диагностика, профилактика и лечение фебрильных судорог у детей // Методические рекомендации для врачей. - Алматы, 2007. – 27с.
54. Baumann R.J. Technical report: treatment of the child with simple febrile seizures // Pediatrics. - 1999. - V.103. - P.86.
55. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics. - 2011. - V.127(2). - P.389-394.
56. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society // Neurology. - 2003. - V.60. - P. 166-175.
57. Wallace S.J., Smith J.A. Successful prophylaxis against febrile convulsions with valproic acid or phenobarbitone // Brit. Med. J. - 1980. - V.1. - P. 353-354.
58. Newton R.W. Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions // Arch. Dis. Child. - 1988. - V.63. - P. 1189-1191.
59. Stuijvenberg M., Derksen-Lubsen G., Steyerberg E.W. et al. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences // Pediatrics. - 1998. – V. 102. - P. 51.
60. Карлов В.А. Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2012. - №5. – С. 108-112.

### ТҮЙІНДЕМЕ

*А. И. Хамзина*

*Б.Н. Ельцин атындағы Қырғыз-Ресей Славян Университеті, Қырғызстан*

## **БАЛАЛАРДЫҢ ФЕБРИЛЬДІ ҰСТАМАЛАРЫ. ДЕФИНИЦИЯНЫҢ, ЖІКТЕУДІҢ, ПАТОГЕНЕЗДІҢ ЖӘНЕ ЕМДЕУДІҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ АСПЕКТІЛЕРІ**

Фебрильді ұстамалар эпилепсия диагнозының міндетті түрде болуын қажет етпейтін және балалардың көпшілігінің дені сау деп есептелетін жағдайлар тобына жатқызылады. Фебрильді ұстамалардың пайда болуының генетикалық, әлеуметтік, экзогендік және эндогендік факторлары өте жақсы зерттелген. Дегенмен, феб-

рильді ұстамалардың қайталануын алдын алу шараларының және олардың афебрильді жағдайға трансформациялануының көптеген аспектілері әлі де пікірталас тудыруда.

**Негізгі сөздер:** фебрильді ұстамалар, эпилепсия, диагностика, емдеу.

### SUMMARY

*A.I. Khamzina*

*Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Eltsin, Kyrgyzstan*

## **PEDIATRIC FEBRILE SEIZURES. MODERN ASPECTS OF DEFINITIONS, CLASSIFICATION, PATHOGENESIS AND TREATMENT**

Febrile seizures are the status, which do not necessarily require a diagnosis of epilepsy and most of the children are considered healthy. Genetic, social, exogenous and endogenous factors of febrile seizures are studied very well. Nevertheless, still many aspects of

the preventive measures of recurrence of febrile seizures and their transformation into afebrile remain debatable.

**Key words:** febrile seizures, epilepsy, diagnostic, treatment





УДК: 616-006.66-033.2 : 616.432-091

Б.Б. Жетписбаев, А.О. Кожаметова, Б.А. Исаханова, Е.Ю. Беликова

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

## АДЕНОКАРЦИНОМА ГИПОФИЗА С СИСТЕМНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

*В статье описан случай наблюдения аденокарциномы гипофиза у женщины 57 лет, с множественными метастазами в легкие, печень и почки. Данный случай представляет большой практический интерес в связи с редкостью встречаемости подобной патологии.*

**Ключевые слова:** аденокарцинома гипофиза, метастазы, патоморфология

Аденокарцинома гипофиза (АГ) – злокачественное образование, возникающее в ткани передней доли гипофиза – аденогипофизе, для которого характерны быстрый инфильтративный рост и множественные краниоспинальные и/или системные метастазы. АГ развивается, как правило, из гормонально активных аденом гипофиза, относится к третьей степени злокачественности и считается относительно редким заболеванием, с частотой встречаемости 0,1-0,2% от числа всех гипофизарных опухолей [1, 2, 3]. К патоморфологическим критериям малигнизации гормонально активных аденом гипофиза относят: ядерная атипия, плеоморфизм, митотическая активность, некрозы, гемorragии, инвазия опухоли в твердую мозговую оболочку и вещество головного мозга [1, 2, 3, 4]. В туморогенезе АГ не исключается роль хромосомных повреждений, особенно 14q. Хромосомные нарушения – увеличение (в 5, 7p, 14q) или потеря (в 1p, 3p, 9p, 10q, 22q) хромосомного материала – отмечены почти во всех метастазирующих раках гипофиза [5]. В большинстве агрессивных аденом и ряде АГ отмечается делеция гена ретинобластомы – еще одного опухолевого гена супрессора, играющего важную роль в контроле клеточной дифференцировки. В метастазах АГ идентифицирована резко выраженная экспрессия протоонкогена HER-2/neu, который принадлежит к рецепторам эпидермального фактора роста и локализуется в 17q хромосоме. В АГ обнаружено увеличение экспрессии циклооксигеназы-2 и активности матриксной металлопротеиназы, которые вовлечены в ангиогенез опухоли и влияют на ее инвазивность [3, 4].

АГ сопровождается невральными метастазами, возникающими в любой части ЦНС, но чаще всего в коре мозга, в мозжечке и в области боковой цистерны мозга. Отдаленные метастазы обычно поражают печень, лимфатические узлы, кости и легкие; значительно реже поражается сердце, поджелудочная железа, глаза, яичники и миометрий. Частота системных метастазов составляет до 71% для раков пролактином и 57-67% для АКТГ-раков [1].

При подозрении на АГ проводят следующие диагностические мероприятия: анализы крови на гормональный статус, МРТ головного мозга и гипофиза, которые дают точную информацию о мес-

торасположении опухоли, ее форме, структуре и особенностях кровоснабжения. Кроме того, данные процедуры позволяют судить о степени взаимодействия АГ с соседними тканями, зрительными нервами, т.е. о распространении опухолевого процесса. При подозрении на злокачественность аденомы проводят МРТ с контрастом. По результатам проведения МРТ с введением контрастного вещества говорят о злокачественности аденомы, если она визуализируется как большое образование неправильной формы с нечеткими размытыми границами и неоднородной структурой [6, 7].

Лечение АГ заключается в максимальном хирургическом удалении опухолевого образования с последующим применением лучевой терапии. Однолетняя выживаемость после операции составляет 50%, но нередко встречаются случаи, при которых выживаемость достигает 3-4 лет при достаточно высоком качестве жизни. К другим методам лечения при АГ относятся радиохирургия и химиотерапия [8]. При невозможности выполнения традиционной хирургической операции предпочтение отдается радиохирургии, которая является одним из методов лучевой терапии. Использование установки «Кибер-Нож» при лечении аденокарциномы гипофиза отличается точным воздействием высокодозного ионизирующего излучения на опухолевые клетки образования, не затрагивая при этом клетки здоровых тканей. Такая процедура является не инвазивной, безболезненной, проводится без наркоза и исключает риск возникновения послеоперационных осложнений [9, 10].

Учитывая редкость встречаемости АГ с системными метастазами приводим собственное наблюдение:

Пациентка К., 57 лет, находилась на стационарном лечении в Отделении патологии центральной нервной системы (ЦНС) АО «Национальный центр нейрохирургии» (НЦН), в количестве 31 койко-дня. Поступила с жалобами со слов родственников на головные боли, головокружение, тошноту, нарушение зрения, быструю утомляемость, выраженную общую слабость, отсутствие самообслуживания пациента, снижение контроля мочеиспускания и задержку стула. Из анамнеза болеет с 2011 года. Состоит на Д-учете у эндокринолога с диагнозом -



«Эозинофильная аденома гипофиза, гормонально неактивная. Состояние после неполного удаления опухоли и лучевой терапии от 2012 г. Сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Аутоиммунный тиреоидит. Первичный гипотиреоз легкой степени». По поводу вышеперечисленных заболеваний в апреле 2016 г. получала стационарное лечение в отделении эндокринологии Городской больницы №1 г. Астана. В связи с ухудшением состояния госпитализирована в НЦН с целью дообследования и решения дальнейшей тактики лечения. Состояние при поступлении тяжелое за счет тяжести поражения ЦНС. Уровень сознания по шкале комы Глазго – 13-14 баллов. Оценка функциональной активности по шкале Карновского - 50%. дезориентирована в пространстве и времени. На болевой раздражитель реагирует отдергиванием конечностей и эмоционально. Критика и адекватность снижены. На вопросы отвечает однозначно «да», «нет». Проведена операция – «Трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое частичное удаление макроаденомы гипофиза». Патогистологическое заключение - «Аденокарцинома гипофиза».

В послеоперационном периоде состояние тяжёлое. На рентгенографии органов грудной клетки - признаки двусторонней очаговой пневмонии, справа с тенденцией к сливанию. Пациентка осмотрена терапевтом и эндокринологом – «Эндокринная дисметаболическая кардиомиопатия. Вторичная ишемия миокарда передней стенки. Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Хронический гастрит, ремиссия. Хронический некалькулезный холецистит, ремиссия. Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Сахарный диабет 2 тип, декомпенсация. Анемия. Гипопротеинемия». На фоне проводимой интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких отмечалось нарастание сердечно-сосудистой недостаточности, произошла остановка сердечной деятельности, констатирована биологическая смерть.

При секционном исследовании гипофиза, гипофиз был представлен образованием с эндосупраинфралатероселлярным ростом, размером 5x5x4,5см, бледно-серого цвета, мягко-эластичной консистенции, с очагами размягчения желтого цвета. В нижних долях легких, печени и почках обнаружены метастатические опухолевые узлы.

Фрагменты тканей после традиционной проводки были окрашены гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование осуществлялось

при помощи микроскопа Axioscope 40, CarlZeiss, Germany, при общем увеличении X 100, X 400.

При микроскопическом исследовании образование гипофиза было представлено многочисленными псевдорозетками и тубулярными структурами, построенными из полиморфных гиперхромных опухолевых клеток. В ядрах клеток – многочисленные патологические митозы. В опухолевой ткани имелись обширные коагуляционные некрозы (рис. 1). Обнаруженные образования в ткани легких, печени и почках имели аналогичную структуру вышеописанной (рис. 2, 3, 4).

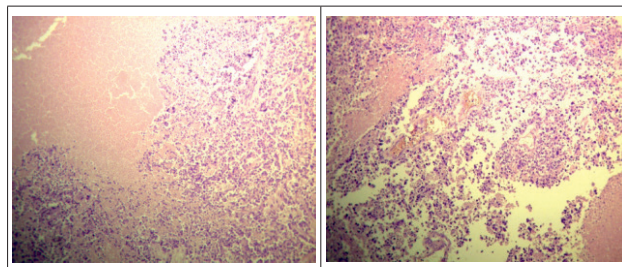


Рисунок 1 - Аденокарцинома гипофиза. X 100. Окраска гематоксилином и эозином

Рисунок 2 - Метастазы АГ в легкое. X 100. Окраска гематоксилином и эозином

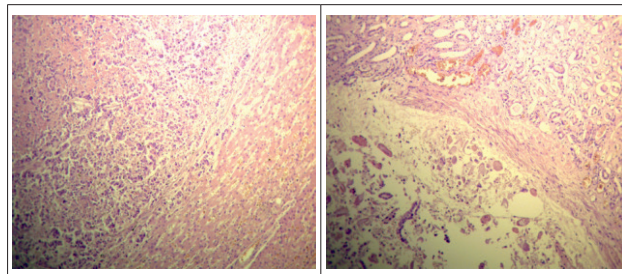


Рисунок 3 - Метастазы АГ в печень. X 100. Окраска гематоксилином и эозином

Рисунок 4 - Метастазы АГ в почку. X 100. Окраска гематоксилином и эозином

На основании клинических данных и патоморфологического исследования операционно-биопсийного и секционного материала был установлен диагноз: «Аденокарцинома гипофиза с эндосупраинфралатероселлярным ростом, с множественными метастазами в легкие, печень и почки».

Смерть пациентки наступила вследствие прогрессирующей эндогенной (раковой) интоксикации.

Данный случай представляет собой большой практический интерес в связи с редкостью встречаемости подобной патологии.



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvett A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System // Acta Neuropathol. – 2007. – 114(2). – P. 97–109.
2. Burger P.C., Scheithauer B. Diagnostic pathology: Neuropathology. - Lippincott Williams & Wilkins: Amirsys edition, 2012. – 800 p.
3. Мацко Д.Е. Нейрохирургическая патология. Руководство. - СПб: ФГБУ «РНХИ им. проф.А.Л. Поленова» МЗ России, 2015. – 424 с.
4. Sylvia L.A. Tumors of the pituitary gland. - Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC, 1998. – 214 p.
5. Daly A.F., Tichomirowa M.A., Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. - 2009. – 23(5). – P.543-544.
6. Heaney A.P. Clinical review: Pituitary Carcinoma: difficult Diagnosis and Treatment // J Clin Endocrinol Metab. - 2011. – 96(12). – P.3649-3660.
7. Kaltsas G.A. et al. Clinical Review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2005. – 90(5). – P. 3089–3099.
8. Ji Y., Vogel R., Lou E. Temozolomide treatment of pituitary carcinomas and atypical adenomas: systematic review of case reports // Neuro-Oncology Practice. - 2016. – 3 (3). -P.188-195.
9. Mehta G.U, Lonser R.R. Management of hormone-secreting pituitary adenomas // Neuro Oncol. - 2016.
10. Iwata H. et al. Long-term results of hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for growth-hormone secreting pituitary adenoma: evaluation by the Cortina consensus // J Neurooncol. - 2016.

### ТҮІНДЕМЕ

Б.Б. Жетписбаев, А.О. Кожаметова, Б.А. Исаханова, Е.Ю. Беликова

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

### **ЖҮЙЕЛІК МЕТАСТАЗДАРЫ БАР ГИПОФИЗ АДЕНОКАРЦИНОМАСЫ**

Мақалада 57 жастағы әйелдегі өкпе, бауыр және бүйректегі көптеген метастаздары бар гипофиз аденокарциномасы сипатталған. Бұл жағдай аталған

патологияның сирек кездесетіндігімен практикалық қызығушылықты туғызады.

**Негізгі сөздер:** гипофиз аденокарциномасы, метастаздар, патоморфология.

### SUMMARY

B.B. Zhetpisbayev, A.O. Kozhakhmetova, B.A. Isakhanova, Ye.Yu. Belikova

JSC "National Centre for Neurosurgery", Astana, Kazakhstan

### **PITUITARY ADENOCARCINOMA WITH SYSTEMIC METASTASIS**

The article describes a case of observing the pituitary adenocarcinoma in a woman of 57 years old, with multiple metastases to the lungs, liver and kidneys.

This case is of great practical interest because of the rare occurrence of this pathology.

**Key words:** pituitary adenocarcinoma, metastasis, pathomorphology.



УДК: 612.015.3:575.1

С.С. Ибатова (к.м.н.), Т.Т. Керимбаев (д.м.н.), Г.Н. Касенова

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА VI ТИПА С КРАТКИМ ЛИТЕРАТУРНЫМ ОБЗОРОМ

В представленной ниже статье отражены современные представления об одном из наиболее частых заболеваний среди наследственных лизосомных болезней накопления – мукополисахаридозах, а именно VI типе этой патологии – синдроме Марото-Лами. Суммированы данные литературы и собственные наблюдения, касающиеся вопросов этиологии, патогенеза, сроков манифестации и клинической симптоматики болезни, методов диагностики, современного лечения и профилактики мукополисахаридоза VI типа. Описан клинический случай классического типа синдрома Марото-Лами. Показано, что основой профилактики синдрома Марото-Лами является эффективное медико-генетическое консультирование.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз VI типа, синдром Марото-Лами, глюкозамингликан, арилсульфатаза В, галсульфаза, дети

В настоящее время известно свыше 50 лизосомных болезней накопления [1], представляющих собой редкие, но тяжелые расстройства обмена веществ, при которых генетически обусловленные дефекты ряда ферментов вызывают накопление внутри лизосом продуктов жизнедеятельности клеток. Мукополисахаридоз VI типа, или синдром Марото-Лами, названный так по именам впервые описавших его в 1963 г. французских врачей Пьера Марото и Мариса Лами [2] – лизосомная болезнь накопления, обусловленная снижением активности фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (4-сульфатаза, арилсульфатаза В, ARSB, EC 3.1.6.12) [3].

Эпидемиология. Мукополисахаридоз VI типа относится к редким (орфанным) заболеваниям. Частота заболеваемости в литературе варьируется от 0,05 [4] до 2,3 [5] на 100000 живорожденных. Несмотря на то, что данное заболевание не связано с определенными этническими группами, регионом эффекта основателя предполагают Португалию и районы Бразилии [6]. На сегодняшний день, опираясь на зарубежные исследования эпидемиологии выявлено, что наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в таких регионах, как Бразилия – 25,0:100000 живорожденных, Саудовская Аравия – 8,0:100000 живорожденных [3, 7, 8].

Этиопатогенез. Ген VI типа мукополисахаридоза (ARSB - arylsulfatase B) картирован на длинном плече хромосомы 5 в участке q11-q13, имеет длину 206 килобаз и содержит 8 экзонов. Ген арилсульфатазы В кодирует одноименный фермент, который осуществляет гидролиз сульфатной группы N-ацетилгалактозамин-4-сульфата, дерматан сульфата и хондроитин-4-сульфата. Арилсульфатаза В состоит из 492 аминокислот и имеет молекулярный вес 47 kDa [9]. Патогенные мутации этого гена приводят к снижению или отсутствию активности фермента арилсульфатазы В (ASB), одного из пяти ферментов, необходимых для расщепления дерматансульфата

(DS) – важного компонента соединительной ткани. Дерматансульфат содержится в соединительной ткани разных органов, в том числе кожи, сухожилий, кровеносных сосудов, дыхательных путей и клапанов сердца. В результате чего идет неполное расщепление и постепенное накопление продуктов распада дерматансульфата в лизосомах всех клеток, что приводит к необратимым повреждениям клеток и тканей и, соответственно, к дисфункции органов. Что касается хондроитин-4-сульфата (CS), также являющийся субстратом ASB, то он гидролизует гиалуронидазу и бета-глюкуронидазы в трисахариды и высшие олигосахариды, которые также накапливаются вследствие нарушения в клетках и тканях [10].

Мукополисахаридоз VI типа проявляется только у пациентов с тяжелым дефицитом ферментативной активности арилсульфатазы В (обычно менее 10% от нижней границы нормы). У носителей одного аномального аллеля сохраняется достаточная активность фермента, позволяющая избежать проявлений заболевания. Тип наследования заболевания – аутосомно-рецессивный.

Клинические проявления. Синдром Марото-Лами является клинически разнообразным заболеванием с точки зрения распространенности и скорости прогрессирования поражения различных органов и систем. Болезнь характеризуется отставанием в росте, изменениями со стороны органов зрения, огрубением черт лица, снижением слуха, тугоподвижностью в суставах, гепатоспленомегалией, постепенным развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Прогрессирование заболевания: скелетные деформации, заболевания суставов, сердечно-легочные осложнения, слепота и компрессия спинного мозга, что приводят к инвалидизации пациента. В настоящее время выделяют 3 формы болезни: при тяжелой форме дебют заболевания происходит в возрасте 1-3 года, при сред-



нетяжелой проявления начинают беспокоить с 6 лет, при легкой – после 20 лет.

Нарушение роста. При тяжелых формах синдрома Марото-Лами наблюдается значительная задержка роста. Так, у взрослых больных длина тела обычно не превышает 95-100 см, что соответствует карликовости. При легких формах заболевания рост может достигать нижней границы нормы и составлять 140-150 см. [11].

В Таблице 1 представлены наиболее распространенные изменения систем организма при синдроме Марото-Лами [12-21].

Таблица 1

Наиболее распространенные изменения систем организма при синдроме Марото-Лами

Системы	Симптомы
Костно-суставная система	Дорсолюмбарный кифоз, сколиоз, увеличенный поясничный лордоз, аномалия формы тел позвонков (уплощение, прогиб назад), недоразвитие таза, дисплазия головок бедренных костей и вальгусное положение шейки бедренной кости, симптом «когтистой лапы», сгибательные контрактуры локтевых, бедренных и коленных суставов [12]
Дыхательная система	Обструктивные заболевания дыхательных путей, обструктивное апноэ во время сна, обструкция верхних дыхательных путей, легочный фиброз [13]
Сердечно-сосудистая система	Прогрессирующая патология клапанов сердца (стеноз и/или недостаточность), гипертензия, нарушение сердечной проводимости, на ЭКГ характерно - синусовая тахикардия, отклонения электрической оси сердца вправо и влево, увеличение предсердий [14]
Репродуктивная система	Задержка начала полового созревания [15]
Зрительная система	Помутнение роговицы, ночная слепота, снижение остроты зрения, отек диска зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, повышенное внутриглазное давление [16]
Нервная система	Гидроцефалия, поражение спинного мозга, компрессионные нейропатии, синдром запястного канала, цервикальная миелопатия с нестабильностью первого и второго шейных позвонков или компрессией спинного мозга [17, 18, 19, 20]
Желудочно-кишечная система	Синдром раздраженного кишечника, гепатоспленомегалия [21]

Диагностика заболевания проводится на основании клинических признаков и лабораторных анализов:

1. Повышенная экскреция дерматансульфата (ГАГ) с мочой. Высокие значения уровня ГАГ в моче коррелируют со значительным отставанием в росте и сниженной массой тела, а также выраженными клиническими параметрами, указывающими на быстрое развитие и тяжелое течение болезни. У пациентов с уровнем ГАГ, незначительно превышающим нормальный диапазон значений, проходит три-четыре десятилетия до развития клинических проявлений такой же степени выраженности. У взрослых больных выполняется 6-ти минутный тест ходьбы, для детей нормативные данные отсутствуют.

2. Снижение активности N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) в культуре фибробластов или в изолированных лейкоцитах.

3. Исследование гена, кодирующего фермент арилсульфатазу В, локализуемого в сегменте 5q13-q14).

4. Для пренатальной диагностики используют амниоциты и клетки ворсин хориона [22].

Дифференциальный диагноз проводится с системными скелетными дисплазиями и другими лизосомными болезнями накопления, в первую очередь, с гурлерподобным фенотипом: муколипидозами, α-маннозидозом, мукополисахаридозами I, II, III и VII типов, множественной сульфатазной недостаточностью.

Лечение. На сегодняшний день ферментозаместительная терапия (ФЗТ) является наиболее безопасным видом лечения синдрома Марото-Лами. Для ФЗТ применяется препарат Галсульфаза (Наглазим; код АТХ А16АВ08). Галсульфаза – это рекомбинантная форма N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы человека. Препарат вводится в дозе 1мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии в течение 4 ч. в условиях стационара. 2,5% раствора вводят в течение первого часа, остальной объём (примерно 97,5%) в течение последующих 3 ч. Ферментозаместительную терапию в виде внутривенных инфузий проводят еженедельно пожизненно. Возможно развитие таких нежелательных явлений, как ангионевротический отек, артериальная гипотензия, одышка, бронхоспазм, респираторный дистресс-синдром, крапивница, а также лихорадка, озноб, головная боль, сыпь, тошнота, рвота т.д. Первые недели введения препарата из-за риска возникновения неблагоприятных реакций в ответ на инфузию, пациентам назначаются антигистаминные препараты в сочетании с жаропонижающими непосредственно перед инфузией. Интенсивность проявлений можно уменьшить при снижении скорости введения препарата или временном прекращении инфузии. При развитии тяжелых побочных реакций следует немедленно прекратить введение препарата и провести все необходимые мероприятия для купирования нежелательных явлений. [23] При проведенных зарубежных исследованиях был выявлен положительный эффект от ФЗТ, такие как



стабилизация или улучшение слуха, функции сердца, регрессировала гепатоспленомегалия, снизился уровень ГАГ в моче, однако прогрессировало помутнение роговицы и сохранялись скелетные аномалии. Препарат и дозы его были хорошо переносимы детьми и не было выявлено угрожающих жизни побочных реакций. Это все доказывает, что раннее лечение ФЗТ может снизить или замедлить прогрессирование некоторых проявлений болезни [24, 25, 26]. Также существуют такие методы лечения, как пересадка гемопоэтических стволовых клеток, по показаниям проводится симптоматическая терапия, хирургическое лечение глаукомы, коррекция скелетных аномалий, хирургическое лечение синдрома запястного канала, грыжесечение.

### Приводим собственное наблюдение

Ребенок Т.А., мальчик 8 лет обратился в 2010 году в АО «Национальный центр нейрохирургии» к невропатологу с жалобами на задержку роста, отставание психомоторного развития, головную боль, тошноту, рвоту, утомляемость, слабость, снижение зрения.

Из анамнеза жизни известно, что данная беременность протекала на фоне анемии, отеков, УПБ, роды в сроке 39-40 недель, по Апгар 7-8 баллов, крупным весом (4200г). Ранний период протекал без особенностей. Рос и развивался с темповой задержкой. Семейный анамнез – со слов мамы отрицает.

Из анамнеза заболевания с первых лет жизни у ребенка отмечались проявления клинической картины: увеличение роста головы, задержка роста, грубые черты лица (гаргоилизм), диспропорциональное строение скелета, пупочная грыжа. Клинические признаки стали более выраженными к 2-3 летнему возрасту. В 2005 году в возрасте 3 года ребенку проведена МРТ головного мозга, где выявлена картина гидроцефалии и арахноидальных кист височных долей головного мозга с обеих сторон. Учитывая сохраняющуюся на КТ головного мозга картину внутренней, окклюзионной, асимметричной гидроцефалии, сохраняющуюся грубую очаговую неврологическую симптоматику (отставание психомоторного развития, частичную атрофию зрительного нерва) решено провести оперативное лечение. Операция в возрасте 5 лет - вентрикулоперитонеостомия слева с имплантацией шунтирующей системы. За все время заболевания больного наблюдали разные специалисты – хирурги (удаление грыж), ортопеды (ортопедическая коррекция нарушений опорно-двигательного аппарата), педиатры (в связи с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями, сердечно-сосудистой недостаточностью), оториноларингологи (в связи с нарушениями слуха, хроническими отитами и синуситами), офтальмологи, нейрохирурги и невропатологи (внутричерепная гипертензия). Использовали для лечения гормональные препараты (кортикотропина, глюкокортикоидов, тиреоидина), витамин А,

переливания препаратов крови плазмы, введение декстрана-70 приводило лишь к временному улучшению.

Объективный статус: Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледно-розовые, деформация грудной клетки, веслообразные ребра, кифоз грудопоясничного отдела, правосторонний гемипарез, карликовость, гепатоспленомегалия. Неврологический статус: голова гидроцефальной формы. Стигмы дизэмбриогенеза: широкая переносица, эпикант, грубые черты лица (гаргоилизм), задержка роста (нанизм), диспропорциональное строение скелета, деформации позвоночника (сколиоз), контрактуры суставов, снижение слуха. Зрачки одинаковые OD = OS, реакция на свет несколько снижена. Движения глазных яблок в полном объеме. Фокация и глотание не нарушены. В двигательной сфере имеется правосторонний гемипарез. Чувствительные нарушения не определяются. Положительный резко выраженный клонус стопы справа. Координаторные пробы: неустойчивость при выполнении усложненной пробы Ромберга. Речь – тихая, неуверенный, оглядывается на мать. Инструкции выполняет после неоднократных повторений. Внимание крайне рассеянное. Ребенок учится на дому (со слов родителей), нет инициативности и мотиваций к учебе.

Данные лабораторных исследований: экскреция с мочой хондроитинсульфата, метакромазия лейкоцитов и фибробластов.

Нейрорадиологическое исследование: МРТ головного мозга от 13/01/10 - признаки множественных кистозных очагов, диффузно расположенных в веществе головного мозга (рис. 1, 2). Наиболее крупные очаги расположены в мозолистом теле и срединно-межжелудочковом пространстве. Не исключены очаги поражения в хиазме зрительного нерва.

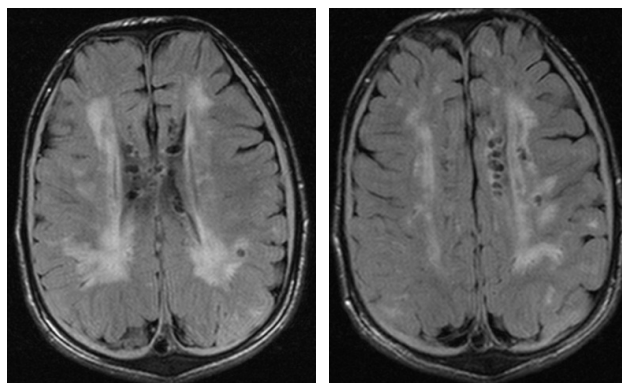


Рисунок 1, 2 - МРТ головного мозга от 13/01/10

МРТ шейного отдела позвоночника от 13/01/10 – признаки дегенеративных изменений в виде укорочения шейного отдела, выраженного затылочно-шейного угла (рис.3). Определяются участки мелких очагов в строме мозгового вещества на протяжении всего шейного отдела.

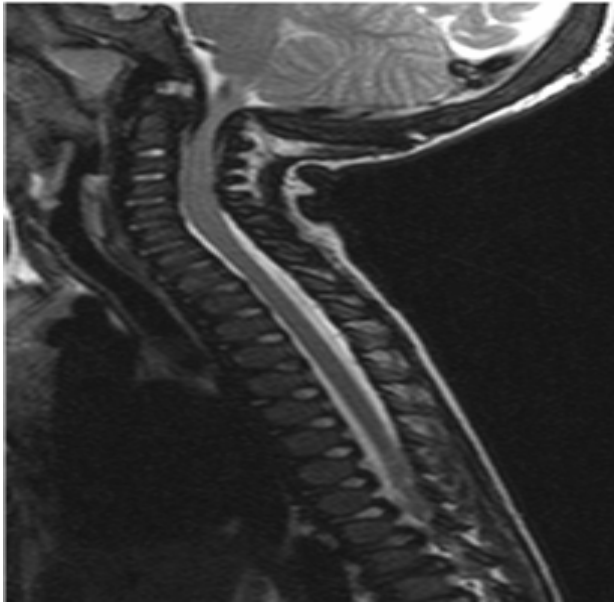


Рисунок 3 - МРТ шейного отдела позвоночника от 13/01/10

Ребенок консультирован другими специалистами: эндокринолог – гипотиреоз; офтальмолог – ОН – нистагм, дистрофия роговицы, OS – васкуляризированное бельмо роговицы, ОН – атрофия зрительного нерва, нисходящая. У генетика – мукополисахаридоз VI типа – синдром Марото-Лами (\*253200, 5qll-q13, ген ARSB, p) - недостаточность арилсульфатазы В.

Таким образом, описанный случай представляет собой классическую картину мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами). Появление клинических симптомов после периода нормального развития свойственно большинству болезней накопления. Это связано с достижением критического уровня нерасщепленного субстрата в лизосомах.

При исследовании биоптатов различных тканей обнаруживаются увеличенные в размере лизосомы, представляющие собой раздутые вакуоли.

В заключении хотелось бы отметить, что диагноз Марото-Лами хоть и является редким, однако не вызывает затруднений, если о нем знать и помнить. Необходимо акцентировать внимание на профилактике, которая заключается в нижеследующем. Родителям детей с мукополисахаридозом VI типа необходимо проведение эффективного медико-генетического консультирования. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, риск рождения ребенка с синдромом Марото-Лами в таких семьях составляет для каждой беременности 25%. Для супружеских пар, имеющих больного ребенка, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. Пренатальная диагностика мукополисахаридоза VI типа возможна посредством измерения активности лизосомального фермента арилсульфатазы В. В биоптате ворсин хориона на 9-11-й неделе беременности и/или определения спектра гликозаминогликанов в амниотической жидкости на 20-22-й неделе гестации. Семьям с известным генотипом более целесообразным является проведение пренатальной ДНК-диагностики патологии. Программа скрининга новорожденных на мукополисахаридозы находится в разработке и может быть доступна уже в обозримом будущем, особенно сейчас, когда успешно внедрен метод патогенетического лечения генно-инженерными ферментозамещающими препаратами, в частности, Наглазимом для больных с синдромом Марото-Лами [27]. Следует отметить что прогноз при всех формах данного заболевания неблагоприятный, т.к. с возрастом прогрессирует необратимый процесс поражения центральной и периферической нервной системы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. La Marca G. Lysosomals. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases / N. Blau, M. Duran, K. M. Gibson, C. D. Vici // Springer Berlin Heidelberg, 2014. – P. 785-793.
2. Maroteaux P., Leveque B., Marie J., Lamy M. Une nouvelle dysostose avec elimination urinaire de chondroïtine sulfate B [A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B] // Presse Med. – 1963. – V. 71. P. 1849-1852.
3. Filippo Vairo, Andressa Federhen, Guilherme Baldo, Mariluce Riegel, Maira Burin, Sandra Leistner-Segal, Roberto Giugliani. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. The Application of Clinical Genetics // Dove Press journal. – 2015. – P. 245-255.
4. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI // Orphanet J Rare Dis. – 2010. 5(1). – P. 5.
5. Malm G., Lund A.M., Mansson J.E., Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence // Acta Paediatr. 2008. – V. 97(11). – P. 1577-1581.
6. Swiedler S., Beck M., Bajbouj M. et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome) // Am J Med Genet. – 2005. – Vol. 134. – P. 144-150.
7. Costa-Motta F.M., Bender F., Acosta A., et al. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity // Hum Hered. – 2014. – V. 77(1-4). – P. 189-196.
8. Moammar H., Cheriyan G., Mathew R., Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008 // Ann Saudi Med. – 2010. Vol. 30(4). – P. 271-277.
9. Litjens T., Baker E.G., Beckmann K.R., Morris C.P., Hopwood J.J., Callen D.F. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalac-



- tosamine-4-sulphatase // *Hum Genet.* – 1989. – Vol. 82. – P. 67-68.
10. Vassili Valayannopoulos, Helen Nicely, Paul Hartz and Sean Turbeville. Review Mucopolysaccharidosis VI // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* – 2010. – V. 5. – P. 5.
  11. Guirish A. Solanki, Tord D. Alden, Barbara K. Burton, Roberto Giugliani, et.al. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2012. – Vol. 107. – P. 15-24.
  12. Simmons M.A., Bruce I.A., Penney S. et al. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses // *Int J Pediat Otorhinolaryngol.* – 2005. – Vol. 69. – P. 589-596.
  13. Semenza G., Pyeritz R. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders // *Medicine (Baltimore).* – 1988. – Vol. 67. – P. 209-219.
  14. Oudit G.Y., Butany J., Williams W.G. et al. Images in cardiovascular medicine. Left ventricular aneurysm associated with mucopolysaccharidosis type VI syndrome (Maroteaux-Lamy syndrome) // *Circulation.* – 2007. – V. 115. – P. 60-62.
  15. Azevedo A.C., Schwartz I.V., Kalakun L. et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI // *Clin Genet.* – 2004. – Vol. 66. – P. 208-213.
  16. Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C. The ocular features of the mucopolysaccharidoses // *Eye.* – 2006. Vol. 20. – P. 553-563.
  17. Van Heest A.E., House J., Krivit W., Walker K. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders // *J Hand Surg.* – 1998. – Vol. 23. – P. 236-243.
  18. Schwartz G.P., Cohen E.J. Hydrocephalus in Maroteaux-Lamy syndrome // *Arch Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116. – P. 400.
  19. Mut M., Cila A., Varli K., Akalan N. Multilevel myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome and review of the literature // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2005. – Vol. 107. – P. 230-235.
  20. Boor R., Miebach E., Bruhl K., Beck M. Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses // *Neuropediatrics.* – 2000. – Vol. 31. – P. 122-127.
  21. Albano L., Sugayama S., Bertola D. et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses // *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* – 2000. – Vol. 55. – P. 213-218.
  22. Muenzer et al. *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – P. 19-29.
  23. KNF.kz 2016
  24. Paul R. Hartz, Paula Garcia, Nathalie Guffon, Linda M. Randolph, Renée Shediach, Elizabeth Braunlin, Ralph S. Lachman, Celeste Decker. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI // *J Inherit Metab Dis.* – 2014. – Vol. 37. – P. 277-287.
  25. Dafne D.G. Horovitz and all. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2013. – Vol. 109. – P. 62-69.
  26. Hartz P. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures // *Turk Journal Pediatr.* – 2010. – Vol. 52(5). – P. 443-9.
  27. Воинова В.Ю., Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Новиков П.В., Захарова Е.Ю. Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами): Клинические проявления, диагностика и лечение. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России». – Москва, 2014.





## ТҮЙІНДЕМЕ

С.С. Ибатова (м.ф.к.), Т.Т. Керимбаев (м.ф.д.), Г.Н. Касенова

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

### **VI ТИПТІ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ ҚЫСҚАША ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

Бұл мақалада жинақталушы тұқым қауалайтын лизозомдық аурулардың ішіндегі ең жиі кездесетін аурулардың бірі – мукополисахаридозалар туралы, атап айтқанда бұл патологияның VI типі – Марото-Лами синдромы туралы қазіргі заманғы түсініктер ұсынылады. Аурудың этиологиясы, патогенезі, манифестация уақыты және клиникалық белгілері, VI типті мукополисахаридозаның диагностика әдістері, қазіргі заманғы емдеуі және алдын алуы

жөніндегі мәселелерге қатысты әдебиет және өзіндік бақылау деректері қорытындыланған. Марото-Лами синдромының классикалық типінің клиникалық жағдайы сипатталған. Марото-Лами синдромының негізгі алдын алу шарасы медициналық-генетикалық кеңес беру екендігі көрсетіледі.

**Негізгі сөздер:** VI типті мукополисахаридоза, Марото-Лами синдромы, глюкозаминглицан, арилсульфатаза В, галсульфаза, балалар.

## SUMMARY

S.S. Ibatova (Cand.Med.Sci.), T.T. Kerimbayev (D.Med.Sci.), G.N. Kasenova

JSC "National Centre for Neurosurgery", Astana, Republic of Kazakhstan

### **CASE REPORT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI WITH A BRIEF LITERATURE REVIEW**

This article reflects the current representation of one of the most common diseases among hereditary lysosomal storage diseases – mucopolysaccharide disorders, in particular VI type of this disease – Maroteaux-Lamy syndrome. It summarizes the listed literature as well as our own observations on issues of etiology, pathogenesis, terms of manifestation and clinical symptoms of the disease, methods of diagnosis, modern treatment and prevention methods

of mucopolysaccharidosis type VI. The work presents a case study of classic form of Maroteaux-Lamy syndrome. It is argued that the basis of prevention Maroteaux-Lamy syndrome is an effective medical and genetic counseling.

**Key words:** mucopolysaccharidosis type VI, Maroteaux-Lamy syndrome, glucosaminoglycan, arylsulfatase B, galsulfase, children.



## НОВОСТИ НАУКИ

### НЕЙРОНЫ В ГЛАЗУ ЧЕЛОВЕКА УМЕЮТ КОРРЕКТИРОВАТЬ ОШИБКИ

Исследователь Джейсон Прентис (Jason Prentice) из Принстонского университета в Нью-Джерси (США) и его коллеги выяснили, что нейроны человеческого глаза обладают естественной способностью корректировать ошибки в сборном сигнале, который они посылают в мозг. Результаты исследования опубликованы в журнале *PLOS Computational Biology*, а их популярное изложение представляет пресс-релиз Принстонского университета.

Предыдущие исследования ученых показали, что группы нейронов во всей нервной системе человека передают в мозг сигналы сообща. Сигнал в «коллективных» каналах несет информацию, которая отличается от того, который собирается каждым отдельным нейроном по отдельности. Однако детали такой групповой работы нейронов еще недостаточно исследованы.

Доктор Прентис и его коллеги сосредоточились на ганглиозных клетках сетчатки глаза человека. Эти нейроны, находящиеся в задней части глаза, собирают информацию из других клеток и передают ее в мозг. При этом сразу несколько ганглиозных клеток сетчатки могут контролировать одну и ту же область. Исследователи предположили, что такая избыточность может служить исправлению ошибок.

В эксперименте ученые использовали визуальные стимулы, активизирующие группы около 150 ганглиозных клеток сетчатки с перекрытием зрительных областей, и зафиксировали результат. Они использовали эти данные для построения математической модели, описывающей работу ганглиозных клеток по анализу и формированию сигнала.

Модель показала, что внешние сигналы чаще активизируют «коллективную» работу ретинальных ганглиозных нейронов, чем сигналы от отдельных клеток. Это говорит о том, что совместная деятельность позволяет корректировать ошибки и приводит к передаче более точной визуальной информации, подавляя фоновый шум, привносимый нерегулярной активностью отдельных клеток.

Новая модель точнее описывает этот участок нервной системы человека, по сравнению с моделями, разработанными для изучения коллективной сигнализации нейронной сети ранее. Она не только наводит на новые идеи о характере работы ретинальной ганглии, но также может применяться для изучения нейронных кодов в остальной части человеческого мозга, говорит исследователь Майкл Берри (Michael Berry), один из авторов исследования.

<http://scientificrussia.ru/news>

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДЛОЖИЛИ В СИБИРИ

Ученые из Института молекулярной и клеточной биологии (ИМКБ) СО РАН в рамках масштабного проекта по молекулярному исследованию опухолей мозга, щитовидной и молочной желез

создали единственную в России инновационную платформу тест-систем для ранней диагностики новообразований, прогноза течения заболевания и оценки риска рецидивов на основе панелей микроРНК и соматических мутаций. О проекте рассказывает сайт Наука в Сибири.

«Молекулярно-генетическая характеристика новообразования может быть более точной, нежели получаемая морфологическая картина, но с другой стороны использование молекулярных маркеров для характеристики патологий не является альтернативой существующему патоморфологическому анализу, а наоборот существенным дополнением, улучшающим заключение», — пояснил ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ИМКБ СО РАН Николай Колесников.

По его словам, микроРНК занимают особое место среди онкомаркеров, и сейчас ученым уже очевидно, что дерегуляция экспрессии микроРНК, ведет к патологическим процессам, включая онкологические.

Одна из тест-панелей на основе определения уровня экспрессии пяти микроРНК, предложенных учеными, называется «ТИРОИД-1» и позволяет идентифицировать онкологические новообразования со специфичностью 96,8% и чувствительностью 82,7%. В основе второй панели — «ТИРОИД-2» — определение профилей экспрессии 12 специфичных микроРНК, являющихся характерным для того или иного типа заболевания.

Кроме того, в рамках проекта ученые создали методику, которая позволяет определить степень злокачественности от начальных до поздних стадий опухоли молочной железы на интраоперационном материале. А также уже получили патент на способ дифференциальной диагностики глиом головного мозга.

<http://scientificrussia.ru/news>

### СТРУКТУРА СВЯЗЕЙ В КАЖДОМ МОЗГЕ УНИКАЛЬНА

Структура связей в каждом мозге абсолютно уникальна для каждого человека, доказал американско-тайваньский научный коллектив под руководством ассистента-профессора Фан-Чэна Йе (Fang-Cheng Yeh) из университета Питтсбурга. Статью об этом, опубликованную в журнале *PLOS Computational Biology*, пересказывает пресс-релиз университета Карнеги-Меллон, сотрудники которого также участвовали в исследовании.

Авторы использовали новую неинвазивную технологию диффузной магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая дает изображение всех волокон белого вещества (т. е. длинных отростков нервных клеток, аксонов) в мозге человека. С помощью этой методики, Йе с коллегами составили подробные трехмерные карты мозга 699 человек.

Оказалось, что каждая карта абсолютно уникальна. Ученые сделали более 17 000 идентификационных тестов, которые показали: по изображению структуры участка мозга можно с точностью почти 100% идентифицировать человека. Даже у генети-



чески идентичных однояйцевых близнецов структура нервных связей в мозге совпадает только на 12%.

Также интересно, что в среднем раз в 100 дней 13% связей в белом веществе мозга меняются. Это открывает интересные перспективы изучения того, как на структуру мозга влияют болезни и другие условия.

«Это подтверждает давно предполагавшийся в нейробиологии факт: схема соединений, существующих в вашем мозге, присуща только вам, — прокомментировал Тимоти Верстайнен (Timothy Verstynen), ассистент-профессор психологии из университета Карнеги-Меллон и один из соавторов работы. — Это означает, что многое из того, что происходит в нашей жизни, отражается на связях в нашем мозге. Отсюда мы уже можем смотреть на то, как общий опыт людей, например, бедность или болезни, влияют на структуру их мозга. Это открывает путь к обнаружению новых медицинских биомаркеров конкретных угроз здоровью».

Напомним, ранее в этом году ученые выделили семь ключевых генов, влияющих на размер человеческого мозга; а также доказали, что мозг женщин и мужчин работает по-разному, когда дело касается сотрудничества.

<http://scientificrussia.ru/news>

## НА РАЗМЕР МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ВЛИЯЮТ СЕМЬ КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ

На размер мозга человека влияют семь ключевых генов, причем некоторые из них также определяют развитие болезни Альцгеймера в старости. Таковы выводы исследования, в котором были задействованы свыше 300 ученых из разных стран, под руководством Пола Томпсона (Paul Thompson), директора Института нейровизуализации и информатики при университете Южной Калифорнии (США). Отчет об этом исследовании, опубликованный в журнале *Nature Neuroscience*, пересказывает сайт *Neuroscientist News*.

Томпсон и его коллеги провели МРТ-сканирование мозга 32 438 взрослых человек — это беспрецедентно большой объем выборки, обычно в подобных исследованиях она составляет около сотни человек. Это позволило ученым лучше понять закономерности роста мозга.

В частности, выяснилось, что мозг среднего человека достигает максимального размера в 20 с небольшим лет. И хотя «оптимального» объема нашего мыслительного органа не существует (конечно, если отбросить такие патологические крайности, как макро- и микроцефалия), хорошо иметь мозг чуть крупнее среднего, так как это, по-видимому, создает «запас», тормозящий развитие в пожилом возрасте нейродегенеративных болезней — таких, как болезнь Альцгеймера.

«Измеряя мозг с помощью МРТ, можно объяснить около 15% различий в умственных способностях людей — а именно, способность выполнять простые и сложные задания, — сказал Томпсон. —

Гены, определяющие развитие мозга, оказывают влияние не только в первые годы жизни, а гораздо дольше. Есть полезные гены, которые помогают выстраивать структуры мозга в молодом возрасте. Но некоторые из них впоследствии могут стать вредными, и привести к развитию болезней, таких, как болезнь Паркинсона».

Вторая часть исследования была как раз генетической: ученые выделили пять новых генов, связанных с ростом мозга, и подтвердили наличие такой связи для двух уже ранее открытых. Вот эти семь генов, и их основная «специализация»:

производство самообновляющихся стволовых клеток (FOXP3);

дегенерация мозга (MART);

толщина костей (CENPW);

физический рост (IGF1, HMGA2);

репликация ДНК (GMNC)

создание химических связей и синтез белков (PDCD).

Влияние всех этих генов на рост мозга было подтверждено исследованием 2824 детей.

«MART — один из самых опасных генов, — объяснил Томпсон. — Он задействован в нейродегенеративных болезнях, таких, как фронто-темпоральная деменция, болезни Паркинсона, Альцгеймера и боковой амиотрофической склероз. Даже в мозге нормального размера МРТ-снимки показывают предательские признаки будущего развития этой болезни».

Интересно, что ген MART находится в «зеркальном отражении» части зоны генома, ответственной за рост мозга — этот участок появился 3 млн лет назад, видимо, в результате какой-то мутации.

«Комплексное взаимодействие факторов делает некоторые гены, полезные в молодости, вредными в старости. Очень важно понять, когда гены, влияющие на рост мозга — такие, как MART — играют положительную роль, и за какие именно области мозга они отвечают».

Стоит уточнить, что гены, конечно, определяют как развитие, так и старение мозга далеко не на 100%: сильно влияет также образование и образ жизни.

<http://scientificrussia.ru/news>

## БЕСПРОВОДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЗВОЛИЛИ СНОВА СОЕДИНИТЬ РАЗОРВАННЫЕ УЧАСТКИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Повреждения спинного мозга в большинстве случаев приводят к параличу ног или всей нижней части тела человека из-за того, что разрывается связь между мозгом и спинным мозгом даже при условии того, что обе упомянутых части нервной системы остаются в полностью функциональном состоянии. И недавно исследователи из Швейцарского федерального политехнического университета Лозанны (Swiss Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, EPFL), университета Брауна (Brown University), и института Medtronic and Fraunhofer



ICT-IMM, Германия, разработали систему, которая позволяет обойти поврежденные участки нервной системы, восстанавливая связь моторного участка головного мозга со спинным мозгом. При этом, вся система работает при помощи беспроводных технологий, а в качестве демонстрации вниманию общественности была представлена специально парализованная обезьяна, которая смогла передвигаться практически своей нормальной походкой.

За последние годы ученые-нейробиологи и медики добились значительных успехов в направлении восстановления подвижности конечностей у парализованных в результате травмы позвоночника людей. В одних случаях для этого были использованы имплантаты, стимулирующие местные нервные сети спинного мозга. Такая технология не требует прямого подключения к мозгу, а необходимые сигналы управления получают за счет обработки целого ряда косвенных данных. Этот подход является самым простым, но он позволяет совершать лишь малое количество разновидностей движений, которые являются резкими и не очень точными.

Более высокое качество управления конечностями парализованных людей обеспечивают технологии, требующие прямого подключения имплантата к мозгу человека. Сигналы управления черпаются прямо из соответствующих зон мозга и используются для непосредственной стимуляции мускулов конечностей. Однако, такой подход не очень практичен, так как он требует подключения имплантата к быстродействующему компьютеру через достаточно толстый кабель, торчащий из черепа пациента.

Для решения последней из описанных выше проблем ученые разработали специальный нейросенсор, который связывается с компьютером при помощи беспроводных технологий. Компьютер обрабатывает поступающие данные, выделяет из них соответствующие образы и опять при помощи беспроводных технологий передает их устройству, подключенному прямо к спинному мозгу. Вся эта цепочка организована таким образом, что спинной мозг получает точно такие же сигналы, как и от мозга, говорящие, каким мускулам и с какой силой необходимо "сработать" в данный момент времени.

Вся система была откалибрована путем внедрения соответствующих имплантатов в нервную систему здоровых обезьян. Обработка огромного массива собранной информации позволила ученым выделить необходимые образы мозговой деятельности и соотнести их с командами управления каждым элементом мышечной системы. Затем, имея на руках готовые шаблоны и прочую необходимую информацию, ученые внедрили имплантаты в нервную систему двух макаков с повреждениями верхней части позвоночника. Через некоторое время парализованные обезьяны уже могли двигать задними конечностями, а через месяц они начали ходить, передвигая ногами почти так, как они это делают естественным образом.

Несмотря на то, что исследователям удалось добиться работоспособности беспроводной системы, им предстоит проделать еще массу работ, прежде чем такая система сможет быть использована для восстановления подвижности конечностей у парализованных людей. В настоящее время система обеспечивает только одностороннюю связь и не может передавать сенсорную информацию назад, от спинного к головному мозгу. Именно реализацией обратных связей и планируют заняться ученые в ближайшем будущем.

<http://www.dailytechinfo.org>

### НОВОЕ УСТРОЙСТВО ПОЗВОЛЯЕТ БЫСТРО ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ ТИП И РАЗМЕР ОПУХОЛИ МОЗГА

Глиомы, опухоли головного или спинного мозга, трудно поддаются лечению, поскольку не имеют четких краев, что затрудняет полное хирургическое удаление. Это приводит к высокому уровню рецидивов и смертности. Тем не менее, предыдущие исследования выявили определенную мутацию, часто встречающуюся в глиомах, но редко обнаруживаемую в других видах рака и нормальной ткани.

Ученые Нагойского университета разработали микроразмерное устройство, которое помогает определить, является ли положительной мутация, используя небольшой образец. Этот новый подход занимает менее 15 минут и позволяет хирургам идентифицировать конкретный тип опухоли головного мозга в режиме реального времени во время операции, что позволяет провести ее полное удаление, не затрагивая нормальные ткани мозга.

Ведущий автор Yukinari Kato говорит, что устройство, названное «immuno-wall microdevice», имеет чип со специфическим антителом HMab-2. Оно связывается с белком, который производится с помощью гена, в котором произошла мутация. Когда образец, содержащий мутантный белок, попадает в устройство, белок связывается с антителом и происходит флуоресценция. В отличие от этого, при контакте антитела с нормальной тканью без этой мутации или образца из другого типа опухоли флуоресценции не происходит.

Небольшой размер выборки, необходимой для устройства, снижает инвазивность сбора проб. Процесс занимает всего 15 минут, что позволяет завершить его во время операции. По мнению создателей, устройство может заметно повысить успешность лечения глиомы, путем быстрого предоставления данных в ходе операции.

Соавтор изобретения Аканэ Ямамита говорит: «Наши данные свидетельствуют о том, что образца в 500 клеток или 500 нг белка достаточно, чтобы дать положительный результат. Ключ к успеху является то, что у нас есть HMab-2, весьма специфическое антитело к мутантному IDH1. Это означает, что устройство может определить допустимые пределы опухолей, где имеется небольшое число раковых клеток».

<http://nauka24news.ru>



### Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила оформления и последовательности:

- ❖ **Индекс УДК:** Индекс УДК помещают отдельной строкой слева.
- ❖ **Сведения об авторах помещают перед заглавием статьи:**  
Имя автора (инициалы и фамилия);  
Ученое звание, ученая степень;  
Должность или профессию;  
Место работы (наименование учреждения или организации, населенного пункта);  
Наименование страны (для иностранных авторов).
- ❖ **Заглавие публикуемого материала:** Не допускается включать в заглавие публикуемого материала название раздела, подраздела, цикла, где он публикуется.
- ❖ **Подзаголовочные данные:** Сведения о типе публикуемого материала, в том числе формулировки "Обзор литературы", "Обзор..." в обзорных публикациях, помещают после заглавия публикуемого материала.
- ❖ **Резюме:** Резюме приводят на языке текста публикуемого материала и помещают перед текстом, после заглавия и подзаголовочных данных. Для оригинальных статей резюме должно включать следующие краткие разделы: цель исследования, методы, результаты, заключение. К каждой статье прилагается резюме на казахском, русском и английском языках. Резюме на русском языке (если статья на русском) помещается перед текстом, а на казахском и английском – в конце текста статьи. Соответственно резюме на казахском помещается в начале статьи на казахском, а на русском и английском – в конце текста статьи. Каждое резюме должно содержать ключевые слова (от 3 до 6 слов). Текст Резюме должен быть максимально информативным и отражать, прежде всего, основные результаты вашей работы. Оптимальный объем Резюме – от 2/3 до 1 страницы. Приступая к написанию Резюме, помните, что для большого круга читателей все знакомство с вашей статьей ограничится прочтением ее названия и Резюме. Поэтому относитесь к Резюме как к чрезвычайно важной и ответственной работе. Обращайте особое внимание на квалифицированный перевод резюме на английский язык.
- ❖ **Ключевые слова:** Ключевые слова, помещают отдельной строкой непосредственно после заглавия, перед текстом публикуемого материала.
- ❖ **Текст:** Оригинальная статья должна состоять из введения, характеристики собственного материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения или выводов.
- ❖ **Пристатейные библиографические списки:** В заглавии пристатейного библиографического списка используют название "Список литературы". Список помещают после текста публикуемого материала. Все ссылки в списке последовательно нумеруются и располагаются по порядку упоминания в тексте. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках с номерами в соответствии со списком литературы. Список литературы оформите согласно ГОСТу 7.1–2003.
- ❖ **Оформление:** Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размером 12, через 1,5 интервал. Формат файла –Microsoft Word (расширение \*.doc).
- ❖ **Объем статей:** Объем оригинальных статей и лекций, включая таблицы, рисунки, список литературы и резюме не должен превышать 10 стр., обзорных статей – 15 стр. Отдельные сообщения и заметки не должны превышать 5 стр.
- ❖ **Контактная информация:** Статья должна включать информацию об авторах, с которым редколлегия может вести переписку, их телефоны, адреса с почтовым индексом, электронные адреса.
- ❖ **Сокращения в статье:** Статья должна быть тщательно выверена автором. Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускается. Сокращения слов, терминов расшифровываются при первом упоминании в тексте. В резюме могут быть только общепринятые сокращения.
- ❖ **Требования к рисункам:** Все рисунки, используемые в статье, должны быть пронумерованы и подписаны. В тексте должно быть упоминание о каждом рисунке. Формат файла рисунка – TIF (расширение \*.tif). Программы, в которых выполнен рисунок – CorelDRAW 7, 8 и 9, FreeHand 8 и 9. Режим – bitmap (битовая карта – черно-белое изображение без полутонов). Разрешение – 600 dpi (для черно-белых и штриховых рисунков), не менее 300 dpi (для цветных изображений, фотографий и рисунков с серыми элементами).
- ❖ Направление в редакцию работ, опубликованных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается.
- ❖ Редакция оставляет за собой право не публиковать, не рецензировать и не возвращать авторам статьи, оформленные с нарушением вышеназванных правил. Всю ответственность за приведенные в статьях дозы лекарств, формулы, цифровые показатели несут авторы публикаций. Редакция также оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи и иллюстративный материал. Все статьи рецензируются.

**Статьи следует направлять по адресу:**

010000, г. Астана, Левый берег реки Ишим, пр-т. Туран 34/1,  
Национальный центр нейрохирургии, Редакция журнала  
"Нейрохирургия и неврология Казахстана",  
Тел/факс: (7172) 62-11-50, моб. +7 701 420 28 29  
e-mail: nsnkzk@gmail.com

