

# Клинические синдромы нарушения нейрональной пролиферации – семиотика и современная диагностика

Н.Н.Володин, М.И.Медведев, А.В.Горбунов

*Российский государственный медицинский университет, Москва*

Проведено комплексное обследование – клиническое и лучевое 41 ребенка с врожденными заболеваниями нервной системы (микро- и макроцефалия, туберозный склероз, энцефалотригеминальный ангиоматоз, нейрофиброматоз). Показано, что в основе разнообразных неврологических расстройств (резистентные эпилептические приступы, задержка психомоторного развития) лежат структурные изменения различных отделов головного мозга, возникшие вследствие нарушения процессов нейрональной пролиферации на 2–4-м месяце внутриутробного развития плода. Представлена клиническая семиотика указанных синдромов и их корреляция со структурными изменениями головного мозга, выявленными с помощью комплексного лучевого обследования. Указано на значимость своевременной диагностики врожденных церебральных изменений для медико-генетического консультирования семей, уже имеющих ребенка с «синдромами нарушения нейрональной пролиферации».

*Ключевые слова: нейрональная пролиферация, эпилептические приступы, врожденная микро- и макроцефалия, туберозный склероз, энцефалотригеминальный ангиоматоз, нейрофиброматоз*

## Clinical syndromes of impaired neuronal proliferation: semiotics and modern diagnostics

N.N.Volodin, M.I.Medvedev, A.V.Gorbunov

*Russian State Medical University, Moscow*

The authors performed a comprehensive clinical and x-ray examination of 41 children with congenital diseases of the nervous system (micro- and macrocephaly, tuberous sclerosis, encephalotrigeminal angiomas, neurofibromatosis). As has been shown, varied neurological disorders (resistant epileptic seizures, retarded psychomotor development) rest on structural alterations in various parts of the brain arising due to impaired processes of neuronal proliferation in the 2nd–4th months of the intrauterine development of the fetus. Clinical semiotics of these syndromes and their correlation with structural changes of the brain diagnosed by a complex x-ray examination are presented. The significance of an early diagnosis of congenital cerebral changes for medico-genetic counseling in the families that already have a child with «syndromes of impaired neuronal proliferation» is pointed out.

*Key words: neuronal proliferation, epileptic seizures, congenital micro- and macrocephaly, tuberous sclerosis, encephalotrigeminal angiomas, neurofibromatosis*

**В**рожденные пороки развития головного мозга (церебральные эмбриофетопатии, дисгенезии или мальформации), встречающиеся приблизительно у 1 из 100 новорожденных, представляют одну из серьезных проблем современной медицины, так как в 30% случаев бывают причиной антенатальной и ранней детской смертности [1–4]. Выжившие дети с пороками головного мозга в дальнейшем являются инвалидами по таким тяжелым заболеваниям, как органические формы умственной отсталости, детские церебральные параличи, различные формы симптоматической эпилепсии [2, 5].

С внедрением в практику современных методов исследования нервной системы, в первую очередь – нейровизуали-

зации (нейросонография – НСГ, компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ), появилась возможность не только прижизненно, но и антенатально выявлять различные аномалии развития центральной нервной системы (ЦНС) [1–3, 6].

В структуре процессов нейроонтогенеза одним из наиболее важных этапов формирования головного мозга человека является нейрональная пролиферация (2–4 мес внутриутробного развития). Согласно современным данным, головной мозг представляет собой преобразованные стенки эмбриональных мозговых пузырей, полости которых образуют желудочки мозга. Внутренняя зона этих пузырей (перивентрикулярная область) является «зародышевой» для клеток головного мозга. Суть процессов, происходящих на 2–4 мес внутриутробного развития, заключается в активном размножении нервных клеток в этой области (нейрональная пролиферация) с последующей их радиальной миграцией и размещением в наружной части (краевой зоне) стенки пузыря (будущей коре

### Для корреспонденции:

Володин Николай Николаевич, академик РАМН, заведующий кафедрой неонатологии Российского государственного медицинского университета  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-1400

Статья поступила 19.01.2009 г., принята к печати 26.05.2009 г.

Таблица. Распределение больных по формам синдромов «нарушения нейрональной пролиферации»

Синдром	Число пациентов
Первичная (врожденная) микроцефалия	8
Макроцефалия, в том числе:	
билатеральная мегалозэнцефалия	7
унилатеральная, или гемимегалозэнцефалия	3
Туберозный склероз	12
Энцефалотригеминальный ангиоматоз	6
Нейрофиброматоз	5
Всего	41

головного мозга) [2, 3, 7]. В результате нарушения процессов нейрональной пролиферации развиваются тяжелые структурные нарушения головного мозга: уменьшение его вещества (микроцефалия), увеличение последнего (мегалозэнцефалия), а также нейрокожные синдромы – «факоматозы» (туберозный склероз, энцефалотригеминальный ангиоматоз, нейрофиброматоз) [2–4, 8, 9]. Практически все болезни, развившиеся вследствие нарушенной нейрональной пролиферации, сопровождаются тяжелой степенью инвалидизации и социальной дезадаптацией [1, 2]. Кроме того, обследование детей с различными отклонениями в психо-речевом и моторном развитии выявило, что врожденные аномалии головного мозга, в том числе и болезни нарушений нейрональной пролиферации, являются причиной этих расстройств в 35–40% случаев [2]. В основе дисгармоничного развития процессов нейрональной пролиферации лежат наследственные факторы (хромосомные, генетические, тератогенные), а также возникновение спорадических форм заболеваний, в том числе обусловленных новыми спонтанными мутациями генов [2, 7].

Цель настоящего исследования – выявление особенностей структурной организации головного мозга при врожденных микро- и макроцефалиях и различных факоматозах с помощью методов лучевой диагностики (КТ, МРТ).

## Пациенты и методы

Под нашим наблюдением был 41 ребенок с синдромами «нарушения нейрональной пролиферации» в возрасте от 5 суток до 3 лет. Распределение больных по формам синдромов «нарушения нейрональной пролиферации» представлено в таблице.

Все пациенты обследованы на клинической базе кафедры неонатологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова в отделении компьютерной и магнитно-резонансной томографии Морозовской детской городской клинической больницы.

## Результаты исследования и их обсуждение

Первичную врожденную микроцефалию (8 детей) отличали малые размеры головы при рождении, плотные кости, наличие черепных синостозов, уменьшенные черепные роднички или их отсутствие, что согласовалось с данными литературы [2, 5, 10]. У 4 больных имели место неонатальные генерализованные клонические судороги. Из-за особенностей строения родничков визуализация мозга с помощью НСГ у них была затруднена. При проведении КТ выявлены: уменьшение размеров головного мозга преимущественно за счет лобных долей (гипоплазия), плотные утолщенные кости черепа, недоразвитие или отсутствие родничков. Во всех случаях врожденной микроцефалии патологических изменений мозжечка и ствола мозга не обнаружено. У 3 пациентов наряду с врожденной микроцефалией, выявлены КТ признаки гипоксически-ишемических изменений головного мозга, что указывает на сочетанные пре- и перинатальные повреждения (рис. 1). В динамике у всех детей с врожденной микроцефалией была выявлена умственная отсталость различной степени выраженности.

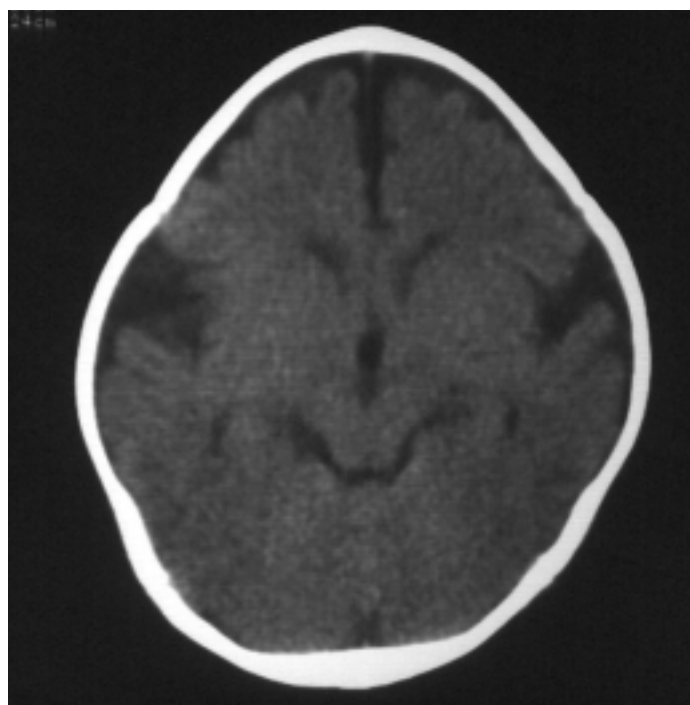
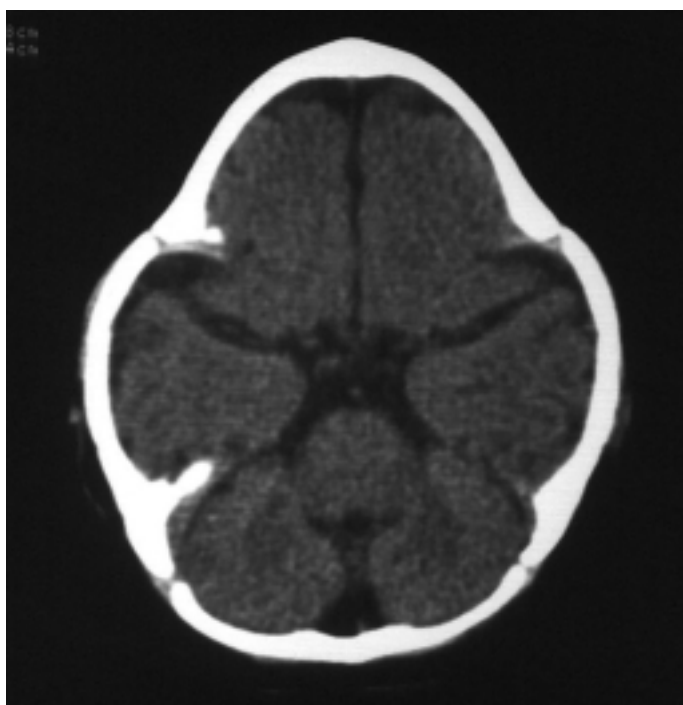
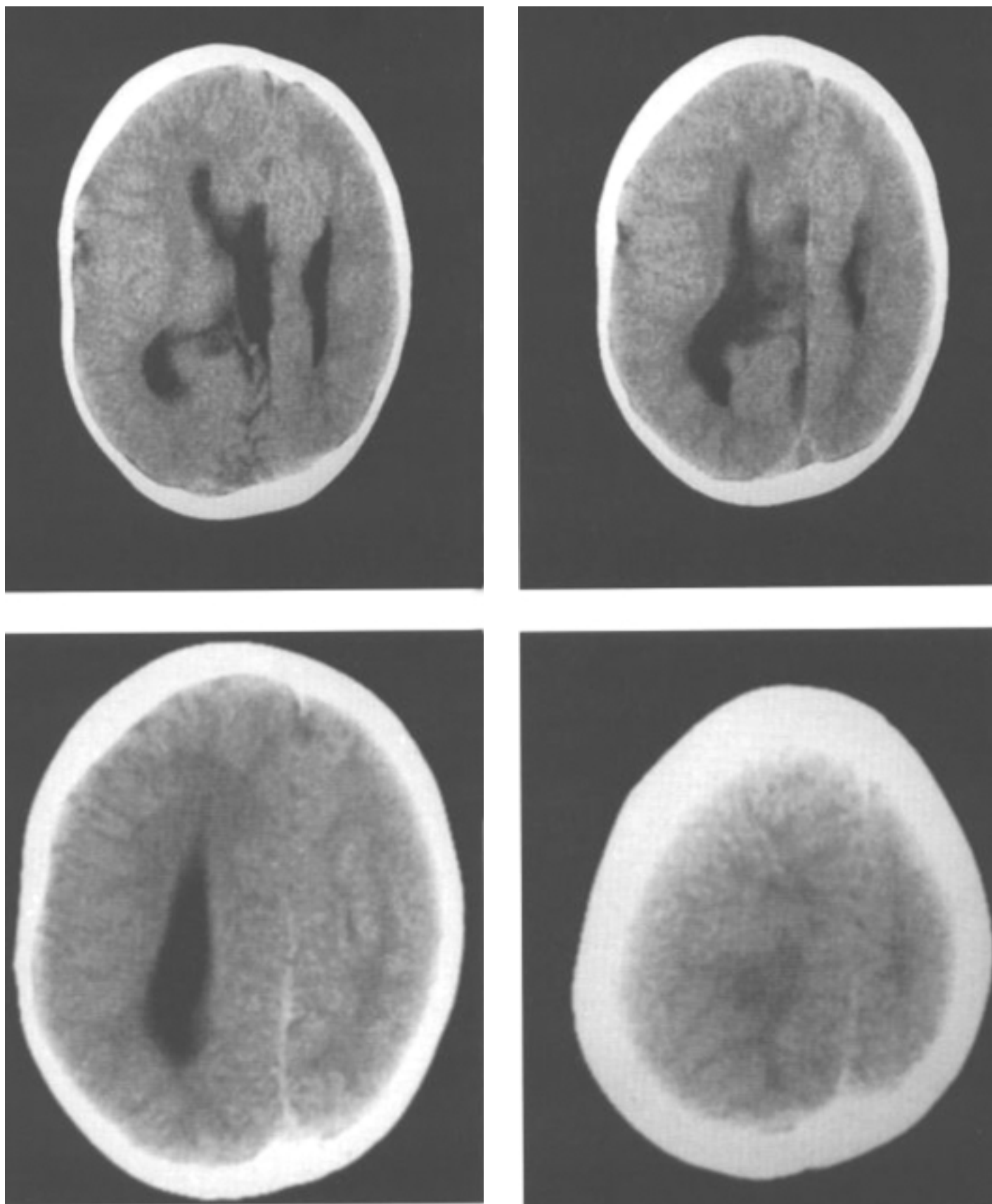


Рис. 1. Компьютерные томограммы ребенка 2 мес. Диагноз: врожденная первичная микроцефалия.

Форма черепа изменена, кости уплотнены, роднички отсутствуют. Лобные доли уменьшены в размерах (гипоплазия). Субарахноидальные пространства лобных долей, силвиевы щели, передний отдел межполушарной щели расширены.



**Рис. 2. Компьютерные томограммы ребенка 3 лет. Диагноз: мегалоэнцефалия, агенезия мозолистого тела.**  
Левое полушарие головного мозга увеличено. III желудочек расположен высоко между раздвинутыми телами боковых желудочков. Боковой желудочек расширен на стороне поражения. Кора левого полушария утолщена.

В соответствии с международными диагностическими критериями в структуре врожденной макроцефалии выделено состояние, обусловленное собственно увеличением объема головного мозга и соответственным ему увеличением размеров головы – мегалозэнцефалия [2, 10–12]. Мегалозэнцефалия проявлялась в двух формах – генерализованная (билатеральная) и очаговая (односторонняя, унилатеральная, гемимегалозэнцефалия). Мегалозэнцефалию приходилось дифференцировать с другим вариантом увеличения размеров головы, но имеющим в основе врожденную деструкцию вещества головного мозга – гидроанэнцефалию.

Врожденную генерализованную мегалозэнцефалию (всего 10 пациентов) характеризовали крупные размеры черепа после рождения (превышающие нормативы на 2–4 см), и в 2 случаях – генерализованные неонатальные судороги. В отличие от врожденной гидроцефалии большие роднички не были увеличены, черепные швы сомкнуты. В дальнейшем у 2 детей с мегалозэнцефалией и судорогами были обнаружены: общий гигантизм, гипогликемия, макроглоссия, пупочная грыжа и задержка психомоторного развития, что позволило верифицировать синдром Беквита–Видемана. У остальных детей психомоторное развитие нарушено не было, что позволило установить диагноз доброкачественной аутосомно-рецессивной формы мегалозэнцефалии.

У всех 3 пациентов с очаговой унилатеральной гемимегалозэнцефалией с рождения отмечена черепно-лицевая асимметрия. Неонатальные судороги были, как правило, очаговыми (парциальные) или полиморфными. Во всех случаях

были выражены задержка психомоторного развития и очаговые нарушения функций черепных нервов и двигательной сферы, локализованные обычно контрлатерально по отношению к пораженному полушарию.

При НСГ специфических признаков как генерализованной, так и очаговой макроцефалии выявлено не было. В 2 случаях унилатеральная гемимегалозэнцефалия была причиной ранней эпилептической энцефалопатии (синдром Отахара), о которой ранее сообщалось как нами, так и зарубежными исследователями [3, 13]. При проведении КТ и МРТ головного мозга были обнаружены следующие изменения: увеличение одного полушария головного мозга, расширение бокового желудочка на стороне поражения, одностороннее утолщение коры (рис. 2).

Мегалозэнцефалию дифференцировали с макроцефалией, обусловленной гидроанэнцефалией. У этих больных с рождения отмечено увеличение размеров большого родничка и окружности черепа, сопровождающееся выраженным истончением его костей (клинический симптом «пергаментных» костей). Во всех случаях гидроанэнцефалии имели место генерализованные тонические судороги, но, в отличие от врожденной гидроцефалии, признаков внутричерепной гипертензии и прогрессирующего увеличения размеров головы отмечено не было. Кроме тяжелых, резистентных к лечению судорог у всех пациентов с этим заболеванием имели место выраженные неврологические, в том числе бульбарные и грубые двигательные (тетрапарез) расстройства; отсутствовало психическое развитие и физиологические рефлексы; были нарушены сосание и глотание. Диагноз «гидроанэнцефалия» уста-

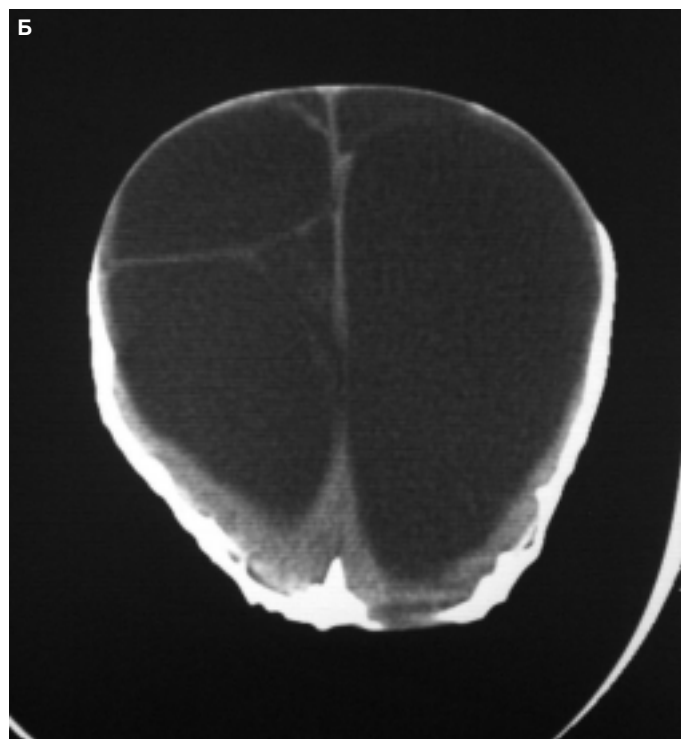
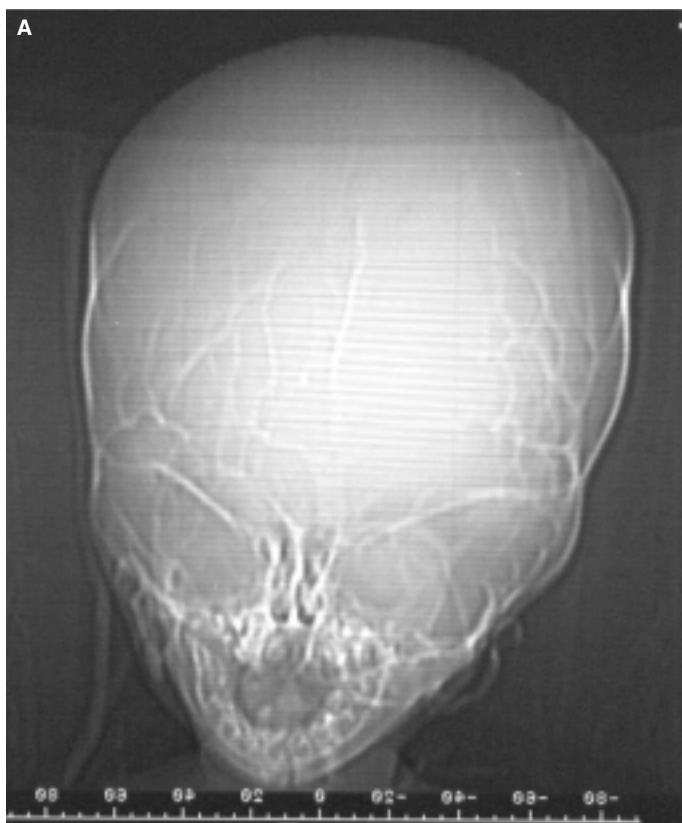


Рис. 3. Топограмма (А) и компьютерная томограмма (Б) ребенка 12 дней. Диагноз: врожденная гидроанэнцефалия. Форма черепа изменена, кости переднего отдела свода черепа истончены. Вещество мозга больших полушарий практически отсутствует.

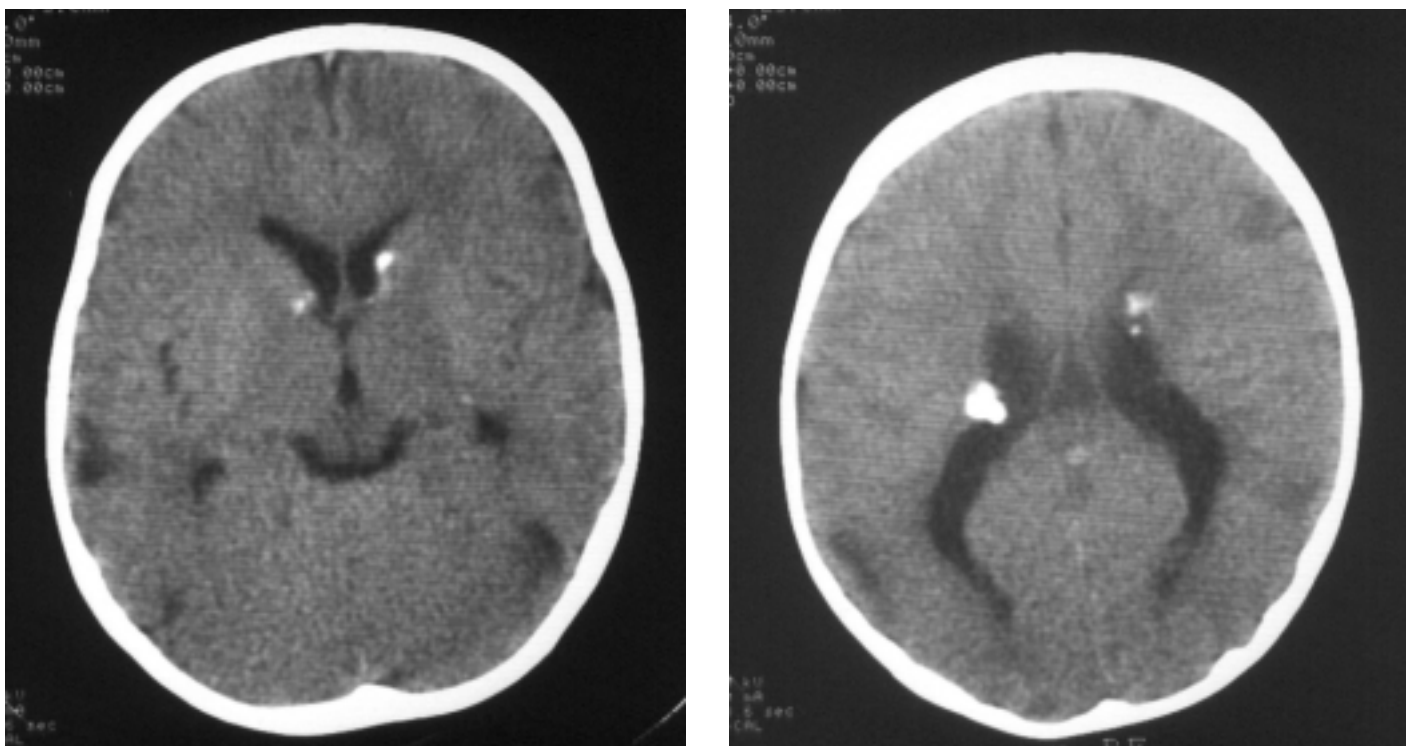


Рис. 4. Компьютерные томограммы ребенка 8 мес. Диагноз: туберозный склероз. В стенках боковых желудочков субэпендимально расположены специфические петрификаты.

навливали после КТ или МРТ, на которых выявляли практически полное отсутствие головного мозга с заменой его ликвором (рис. 3).

У 23 пациентов диагностированы факоматозы, относящиеся к группе нейроэктодермальных дисплазий, возникающих на этапе нейрональной пролиферации вследствие нарушения дифференцировки (гистогенез) эмбриональных бластных клеток. Для этих заболеваний характерны различные кожные изменения и выраженная неврологическая симптоматика. Диагноз отдельных форм факоматозов устанавливали в соответствии с международными критериями [2, 7, 9, 14, 15].

Клинические проявления туберозного склероза или болезни Бурневилля–Прингла (12 пациентов) в неонатальном периоде не отличались какой-либо спецификой. У 5 де-

тей после рождения были отмечены неонатальные судороги (у 3 – парциальные, у 1 – атипичные, в виде апноэ, у 1 – генерализованные клонические). У всех пациентов судороги отличались высокой частотой, склонностью к серийности и резистентностью по отношению к терапии барбитуратами. В остальных случаях эпилептические приступы дебютировали в возрасте от 3 до 6 мес в виде инфантильных спазмов. Специфические фенотипические кожные признаки туберозного склероза обычно проявлялись в возрасте 3–5 мес в виде небольших овальных депигментированных пятен. Примечательно, что эти пятна обычно появлялись одновременно с эпилептическими приступами. У 6 больных были отмечены и другие кожные проявления в виде ангиоматоза и «кофейных» пятен. Уже в первом полугодии жизни у всех детей с туберозным склерозом име-

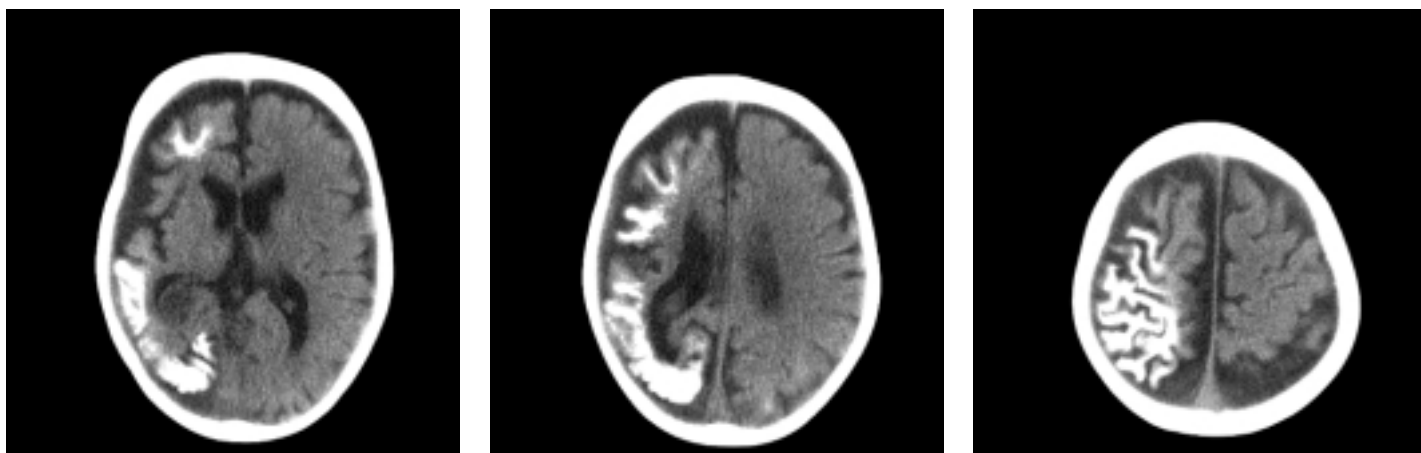


Рис. 5. Компьютерные томограммы ребенка 1 года 2 мес. Диагноз: энцефалотригеминальный ангиоматоз. В корковом отделе теменно-затылочной области левого полушария головного мозга – обширные петрификаты. Субарахноидальные пространства расширены.

ла место задержка психо-предречевого развития, более отчетливо формировавшаяся на втором году. В 8 из 12 семей у одного из родителей были отмечены моносимптомные признаки этого заболевания (депигментированные пятна на коже туловища, аденомы сальных желез на лице), что указывало на доминантный характер наследования синдрома [2, 9]. В остальных случаях возникновение заболевания считали спорадическим (варианты новых мутаций?). Наиболее информативными были изменения, выявленные на КТ (рис. 4).

Энцефалотригеминальный ангиоматоз (болезнь Штурге–Вебера) проявлялся у всех 6 пациентов сразу после рождения в виде кавернозных ангиом, локализующихся на лице в местах выходов тройничного нерва, что соответствовало классической картине этого заболевания [2, 15]. В 3 случаях из 6 ангиомы располагались на туловище; у 4 детей в неонатальном периоде были отмечены парциальные судороги, а дальнейшем сформировались гемипарезы, контрлатеральные энцефалотригеминальной ангиоме. В 3 случаях на стороне ангиомы была выявлена врожденная глаукома.

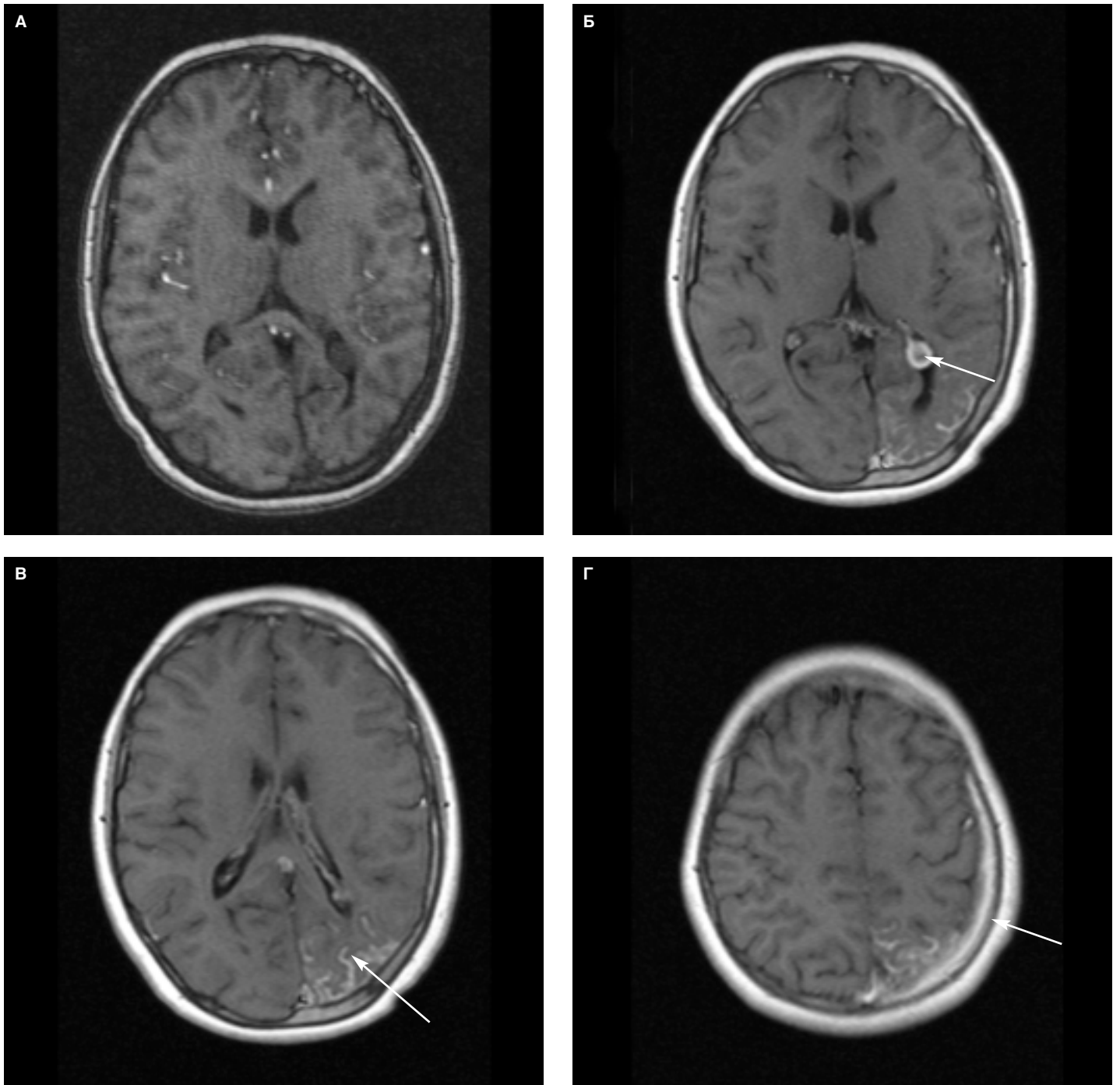


Рис. 6. МР-томограммы ребенка 10 мес. Диагноз: энцефалотригеминальный ангиоматоз. А – МР-томограмма без контрастного усиления; Б, В, Г – с контрастным усилением.

Увеличено сосудистое сплетение бокового желудочка пораженной стороны (Б, указано стрелкой); ангиомы (области повышения сигнала – указаны стрелками) в субарахноидальном пространстве борозд (В), в конвекситальном субарахноидальном пространстве (Г). Размеры пораженного полушария уменьшены.

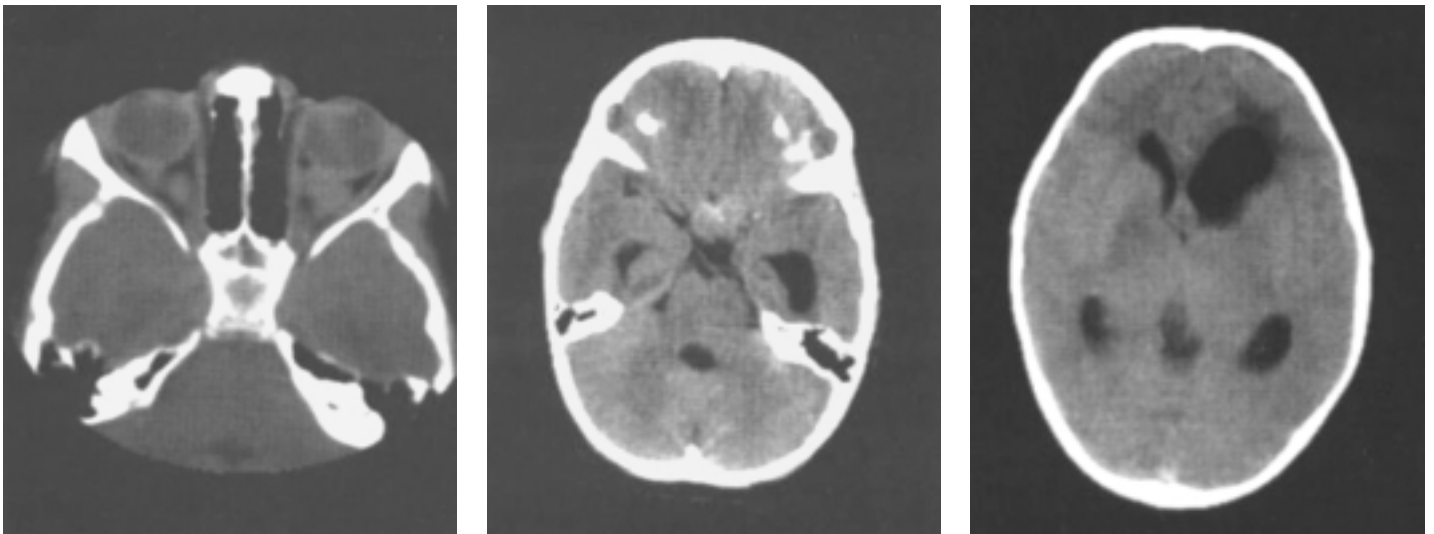


Рис. 7. Компьютерные томограммы ребенка 2,5 лет. Диагноз: нейрофиброматоз I типа.

Отчетливо видны: глиомы зрительных нервов (А); объемное образование хиазмальной области, распространяющееся на прилежащие структуры мозга (Б); сдавление III желудочка, асимметричное расширение боковых желудочков (В).

При проведении КТ у 7 больных уже на томограмме определялись петрификаты в теменно-затылочных областях. Более детально поражение мозга оценивали на аксиальных срезах: имело место одностороннее поражение корковых отделов теменно-затылочных областей (петрификаты в них). Во всех случаях была выявлена умеренно выраженная атрофия вещества мозга (рис. 5).

При проведении МРТ с контрастным усилением тем больным, у которых не были выявлены кальцификаты, у них были обнаружены ангиомы, визуализировавшиеся как области повышения сигнала в конвекситальном субарахноидальном пространстве и в таковом борозд, и увеличение сосудистого сплетения бокового желудочка пораженной стороны. У всех больных отмечены признаки атрофии пораженного полушария (рис. 6).

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена) был диагностирован у 5 пациентов. По сравнению с другими упомянутыми ранее синдромами этот диагноз устанавливали в возрасте от 2 до 3 лет, причем только нейрофиброматоз 1-го типа с характерным поражением зрительных путей. В неонатальном периоде и на первом году жизни ни одного случая этого заболевания выявлено не было, хотя гиперпигментированные «кофейные» пятна фиксировали у пациентов первого года жизни. Начальными клиническими проявлениями нейрофиброматоза 1-го типа были: парциальные судороги, а также мелкие округлые образования на коже по ходу крупных периферических нервов, «кофейные» пятна на туловище, у 3 пациентов – пигментный невус в области крестца, еще у 2 – снижение зрения и косоглазие. Наиболее частым признаком нейрофиброматоза I типа, выявляемым на КТ и МРТ, было объемное образование (глиома) зрительного нерва, одно- или двустороннее, которое у 2 пациентов распространялось на область хиазмы и зрительные тракты (рис. 7). В головном мозге объемное образование (астроцитомы) наиболее часто локализовалось в области среднего мозга, о чем сообщалось и в литературе [2, 6].

Таким образом, «синдромы нарушения нейрональной пролиферации» представляют собой гетерогенную группу

состояний, отличающихся клиническим полиморфизмом и имеющих специфические структурные изменения в головном мозге, выявляемые при проведении комплексной лучевой диагностики. Важнейшими общими клиническими проявлениями этих синдромов являются: эпилептические судороги, как правило, резистентные к антиконвульсантной терапии, дисморфический фенотип пациентов, нарушения психического и, в меньшей степени, моторного развития. Всем формам фактоматозов свойственны кожные изменения в сочетании с неврологическими симптомами. При выявлении подобных клинических особенностей в раннем детском возрасте и, особенно, резистентных эпилептических судорог, необходимо этапное комплексное лучевое обследование (НСГ при рождении и в первые месяцы жизни, а затем – КТ и МРТ). Каждый из методов лучевой диагностики не исключает другого, а в большинстве случаев дополняет качественно новой информацией о структуре головного мозга. Комплексное обследование позволяет выявить различные структурные изменения головного мозга, связанные с нарушением этапа нейрональной пролиферации, происходящим в период со 2 по 4 мес внутриутробного развития плода. Своевременная и точная синдромальная диагностика этих нарушений нейроонтогенеза необходима, прежде всего, для проведения раннего медико-генетического обследования в семьях, уже имеющих больного ребенка с подобными синдромами, так как в большинстве случаев заболевания эти являются аутосомно-доминантными, и риск рождения больных детей в последующем чрезвычайно высокий. При выявлении тератогенных факторов, воздействующих на плод на 2–4-м месяце внутриутробной жизни, приводящих к возникновению пороков развития ЦНС, их необходимо по возможности исключить в случае последующих беременностей. К сожалению, провести профилактику новых спонтанных генных мутаций, вызывающих «синдромы нарушения нейрональной пролиферации» на современном уровне развития медицины практически не представляется возможным. Это ставит перед генетиками проблему поиска новых мутагенных факторов.

**Литература**

1. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001; 640.
2. Volpe J. Neurology of the Newborn. 5<sup>th</sup> Edition, Saunders, 2008; 1094.
3. Володин Н.Н., Медведев М.И., Горбунов А.В. Компьютерная томография головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. М.: GEOTAP-МЕД, 2002; 120.
4. Caviniss V.S., Takahashi T., Wowakowski R.S. Neocortical malformation as consequence of nonadaptive regulation of nemogenetic sequence. Rev retard dev ment Dis 2000; 6: 22–23.
5. Dobyns W.B. Primary microcephaly: new approaches for an old disorders. J Amer Med Genet 2002; 112: 315–7.
6. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. М., 2006; 1328.
7. Caviniss V.S., Takahashi T. Proliferative events in the cerebral ventricular zone brain dev. Arch. Neurol., 1993; 17: 820–33.
8. Zecevic N., Chen Y.H., Filipovic R. Contributions of cortical subventricular zone to the development of the human cerebral cortex. J Comput Neurol. 2005; 491: 109–22.
9. Frank L.M., Chaves-Carballo E., Earley L.M. Early diagnosis of tuberous sclerosis by cranial ultasonography. Arch. Neurol. 1984; 4: 1302–3.
10. Lasky J.L., Wu H. Notch signaling, brain development and human disease. Pediat. Res. 2005; 57: 104–9.
11. Lapungina P., Gairi A., Delicado A., Mori M.A. Macrocephaly – cutis malformata telangiectasia congenital. J Amer Med Genet 2004; 130: 45–51.
12. Konkol R.J., Maister B.H., Wells R.G., Sty J.R. Hemimegalencephaly: Clinical, EEG, neuroimaging and IMP.SPECT correction. Pediat Neurol 1990; 6: 414–8.
13. Bermejo A.M., Maptin V.L., Arcas J., Perez H.A. Early infantile epileptic encephalopathy. A case associated with hemimegalencephaly. Brain Dev 1992; 14: 425–8.
14. Area G., Pacheco E., Alfonso J., Duchowny M.S. Characteristic brain magnetic resonance imaging (MRI) findings in neonates with tuberous sclerosis complex. J Child Neurosurg 2006; 21: 280–6.
15. Thomas–Sohl K.A., Vaslov D.F., Maria B.L. Sturge–Weber syndrome: A review. Pediat Neurol 2001; 30: 303–10.

**Информация о соавторах:**

Медведев Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 612-7881

Горбунов Александр Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета, заведующий отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии Морозовской детской городской клинической больницы  
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1  
Телефон: (495) 236-2531

**МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ****Эффективность пробиотиков в лечении атопического дерматита у детей: результаты мета-анализа**

На сегодняшний день опубликовано несколько статей, подтверждающих эффективность пробиотиков в лечении атопического дерматита. Однако не во всех исследованиях были получены одинаковые результаты.

Целью проведенного мета-анализа была оценка эффективности пробиотиков в лечении атопического дерматита, а также определение влияния вида применяемого пробиотика, длительности терапии, возраста пациента, тяжести заболевания и IgE-опосредованной сенсибилизации на эффективность лечения.

В данный мета-анализ включались рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалась эффективность использования пробиотиков в лечении атопического дерматита, при этом выполнялся многосторонний поиск в базах данных до января 2008 г. включительно. Три эксперта независимо друг от друга проводили оценку методологических качеств исследований. Все данные были проанализированы с целью суммарной оценки эффективности использования пробиотиков при лечении атопического дерматита, а также была определена терапевтическая польза препаратов для отдельных подгрупп пациентов.

Во время поиска было идентифицировано 11 исследований, однако соответствующих критериям включения в мета-анализ оказались только 10 исследований (общее количество пациентов – 678). Была выявлена статистически значимые различия снижения бальной оценки по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis Severity Index) при использовании пробиотиков по сравнению с плацебо (среднее изменение по сравнению с исходным состоянием -3,01; 95% ДИ, -5,36 -0,66;  $p = 0,01$ ). У детей со средне-тяжелым заболеванием был получен наиболее благоприятный ответ на лечение. Длительность назначения пробиотика, возраст и вид используемого пробиотика не влияли на исход лечения.

Таким образом, результаты данного мета-анализа продемонстрировали, что пробиотики оказывают умеренно выраженный эффект при лечении атопического дерматита у детей, причем наибольшая польза от назначения пробиотиков была выявлена у пациентов со средне-тяжелой формой заболевания.

*Michail S.K., Stolfi A., Johnson T., Onady G.M.*

*Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 101(5): 508–16 <http://www.antibiotic.ru/>*