

Клиническая семиотика и диагностика синдромов нарушения раннего нейроонтогенеза – дефектов смыкания верхних отделов нервной трубки

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

Российский государственный медицинский университет, Москва

Представлены результаты комплексного обследования 45 детей с врожденными пороками нервной системы (анэнцефалия, агенезия мозолистого тела, черепно-мозговые грыжи, мальформации Арнольда-Киари и Денди-Уокера), возникающими на этапе раннего нейроонтогенеза. Представлена клиническая семиотика этих синдромов, ее корреляция со структурными изменениями головного мозга, полиморфизм клинических проявлений и их ведущие признаки после рождения.

Ключевые слова: ранний нейроонтогенез, анэнцефалия, агенезия мозолистого тела, черепно-мозговые грыжи, мальформация Киари, мальформация Денди-Уокера, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, новорожденные

Clinical semiotics and diagnosis of syndromes of impaired early neuroontogenesis – defects of the closure of the upper neural tube

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

Russian State Medical University, Moscow

The article presents the results of a complex examination of 45 children with congenital abnormalities of the nervous system (anencephaly, agenesis of the corpus callosum, encephalocele, Arnold-Chiari and Dandy-Walker malformations) arising at the early stage of neuroontogenesis. Clinical semiotics of these syndromes, its correlation with structural changes of the brain, polymorphism of clinical manifestations and their leading signs after birth are presented.

Key words: early neuroontogenesis, anencephaly, agenesis of corpus callosum, encephalocele, Chiari malformation, Dandy-Walker syndrome, computed tomography, magnetic resonance imaging, neonate

Врожденные пороки развития центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных встречаются в 1–5% (по данным различных исследований); в то же время их доля в структуре перинатальной и младенческой смертности в настоящее время составляет около 30% [1–3]. Пороки ЦНС встречаются с частотой 1 на 100 новорожденных, однако истинное количество их, связанное с дефектами развития нервной трубки, неизвестно [1, 4, 5].

Различают следующие этапы развития нервной системы:

- ранний нейроонтогенез (первые 3 мес внутриутробного развития);
- поздний нейроонтогенез (с 3 мес).

Заканчивается этот процесс практически в пубертатном возрасте [2–4, 6].

Для корреспонденции:

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

Статья поступила 09.06.2009 г., принята к печати 21.09.2009 г.

Нарушения раннего нейроонтогенеза проявляются грубыми структурными изменениями ЦНС, так называемыми «большими» аномалиями ее развития [1, 2, 7]. В этот период происходит деление зародышевого листка эктодермы на собственно экто- и нейродерму; последняя, в свою очередь, формирует нервную пластинку и нервную трубку, из верхних отделов которой образуются головной мозг, его ствол и желудочки. Эти процессы обусловлены генетической программой развития [2, 5, 7].

Вместе с тем, этот этап нейроонтогенеза могут нарушить тератогенные факторы, приводя к возникновению тяжелых пороков развития ЦНС: дефектам смыкания нервной трубки и другим нарушениям формирования основных структур головного мозга [1, 3, 5, 7, 8].

Большинство пороков ЦНС, развившихся на этапе раннего нейроонтогенеза, можно диагностировать еще на этапе внутриутробного развития с помощью пренатальной ультразвуковой диагностики, что позволяет определить тактику ведения беременности [1, 2, 7, 9]. Если беременность не была прервана по медицинским показаниям, дети рождаются с

грубыми структурными дефектами развития ЦНС, при которых они обычно нежизнеспособны или имеют выраженные неврологические расстройства с тяжелой степенью инвалидизации [2, 3].

Согласно современным представлениям, на этапе раннего нейроонтогенеза происходит формирование следующих пороков развития головного мозга: анэнцефалии (аплазия головного мозга), агенезии мозолистого тела, черепно-мозговых грыж, мальформации Киари и Денди–Уокера (Dandy W.E., Walker A.E) [2, 9, 10].

Учитывая, что многие пороки развития ЦНС входят в структуру наследственных синдромов и связаны с хромосомными или генными нарушениями, в семьях, имеющих таких детей, необходимо проведение медико-генетического консультирования [5, 8]. Среди других причин, приводящих к развитию грубых пороков ЦНС, выделяют различные тератогенные воздействия на ранних сроках внутриутробного развития плода, что делает необходимым профилактическое наблюдение за течением будущих возможных беременностей с ранних их этапов [9, 11].

За 1998–2008 гг. мы выявили 45 детей со следующими пороками раннего нейроонтогенеза: агенезия и гипоплазия мозолистого тела ($n = 26$), мальформации Денди–Уокера ($n = 10$), черепно-мозговые грыжи ($n = 5$), мальформации Киари ($n = 3$), анэнцефалия ($n = 1$).

Все пациенты обследованы в Морозовской детской городской клинической больнице. Пороки развития ЦНС верифицированы как клинически, так и методами нейровизуализации: компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии.

Возраст пациентов варьировал от периода новорожденности до 3 лет.

Анэнцефалия. Мы наблюдали всего одного больного с анэнцефалией, прожившего 29 дней после рождения. Этот клинический случай уникален, так как, согласно данным литературы, пациенты с анэнцефалией практически не жизнеспособны: 75% из них погибают антенатально, 20% умирают в первые часы жизни, а 5% – в раннем неонатальном периоде (в первые 7 дней жизни) [1, 2, 9]. Приводим наше наблюдение.

Девочка Н. поступила из родильного дома; диагноз: порок развития ЦНС, анэнцефалия. Из анамнеза известно, что ребенок от молодых здоровых родителей, от первой беременности, протекавшей в 1-м триместре без особенностей, во 2-м (в 16 нед) – в связи с угрозой прерывания – будущая мать была госпитализирована. При УЗИ выявлена двойня с поперечным положением плодов; у первого была обнаружена анэнцефалия, у второго – пороков развития не было. Третий триместр осложнила нефропатия у матери.

Роды первые, преждевременные, оперативные монохориальной биамниотической двойней на сроке 35–36 нед гестации.

Масса тела при рождении первого плода 2490 г, длина тела – 43 см, окружность головы – 20 см, груди – 32 см. Состояние младенца после рождения тяжелое, вследствие поражения ЦНС. Состояние второго плода после рождения удовлетворительное, его масса тела – 2550 г, длина – 44 см, окружность головы – 34 см; на 5-е сутки жизни он был выписан домой. Первый новорожденный (с анэнцефалией) в возрасте 10 дней был переведен в Морозовскую больницу.

При поступлении: состояние очень тяжелое, масса тела – 2220 г, тепло не удерживает, температура тела – 32°C. Кожа цианотичная, выражен периорбитальный цианоз; шелушение ее на спине, груди и ручках. Пупочная ранка чистая, пупочная вена не пальпируется. Подкожно-жировой слой развит недостаточно. В легких дыхание ослабленное, поверхностное, аритмичное. Тоны сердца приглушены, аритмичны, склонность к брадикардии, ЧСС – 88–90 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный, печень увеличена на 1,0 см, селезенка не пальпируется. Самостоятельно не мочится. На осмотр реагирует вздрагиваниями. Лицевой череп сформирован (рис. 1а). Отсутствует мозговой череп, под кожей видны контуры глазных яблок, зрительных нервов, рудимента ствола мозга (рис. 1б). Реакция зрачков на свет слабая, лицо симметричное, голос тихий; ребенок не сосет, не глотает. Выражена гипотония, арефлексия; вызвать безусловные рефлексы не удается.

Получал симптоматическую терапию. В возрасте 29 сут поднялась температура до 38°C, появились тонические судороги. Несмотря на симптоматическое лечение, наступила смерть от остановки сердца.



Рис. 1. Внешний вид ребенка с анэнцефалией; возраст 29 дней. Кости свода черепа не развиты. Под кожей видны контуры глазных яблок, зрительных нервов, рудимента ствола мозга.

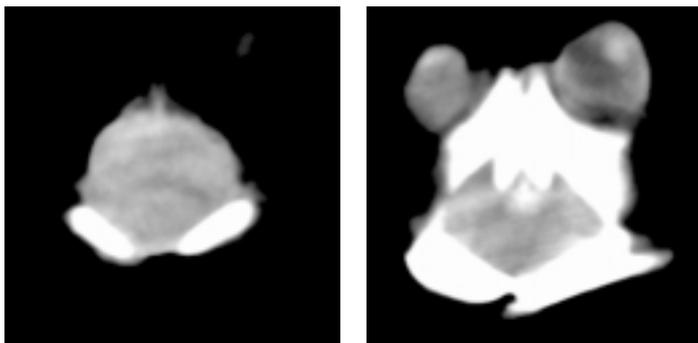


Рис. 2. Компьютерные томограммы ребенка с анэнцефалией; возраст 29 дней. Кости свода черепа не развиты. Визуализируется рудимент ствола мозга, отдельные структуры которого дифференцировать невозможно.

На рис. 2 представлены данные прижизненной КТ.

Установить непосредственную причину развития анэнцефалии у этого ребенка не удалось.

Аномалии развития мозолистого тела (агенезия, гипогенезия) выявлены у 26 наших пациентов раннего возраста; в большинстве случаев (19) они сочетались с другими аномалиями, в 7 – были изолированными (в основном это была гипоплазия). Известно, что мозолистое тело представляет собой самую большую спайку мозга, а именно таковую новых отделов полушарий большого мозга, соединяющую их серое вещество, и является поздним филогенетическим образованием [2, 3, 6, 12].

Мозолистое тело – это коллектор проводящих путей между полушариями, связывающий все отделы коры, кроме обонятельных долей и гиппокампа, обеспечивающий передачу информации из одного полушария в другое и регулирующий их согласованную деятельность [2, 12]. Многочисленные публикации свидетельствуют, что различные нарушения его структуры (повреждение, гипоплазия, аплазия) приводят к разобщению деятельности правого и левого полушарий, дисбалансу высших корковых функций (отсутствие критики, расстройства памяти и целенаправленных движений, слабоумие, амимия, акинезия, эпилептические припадки и др.). Совокупность этих симптомов получила название – лобно-каллезный синдром, или синдром мозолистого тела; послед-

ний термин употребляют чаще [3, 12]. Однако число публикаций о клинических проявлениях синдрома мозолистого тела у детей раннего возраста, особенно первых месяцев жизни, ограничено и в основном фрагментарно.

В то же время, активное внедрение в клиническую практику новых высокоинформативных нейровизуализирующих методов позволило диагностировать различные аномалии мозолистого тела на самых ранних этапах постнатального развития ребенка, уже в первые дни после его рождения.

Мозолистое тело активно формируется на 16-й нед эмбрионального периода и дефекты его развития возникают вследствие нарушения дифференциации нервной трубки [2, 12].

Отсутствие (агенезия, аплазия) мозолистого тела может быть тотальным или парциальным, изолированным или сочетанным с другими аномалиями мозга [3, 10, 12] (рис. 3.) Наиболее часто агенезия мозолистого тела ассоциирована с семейными случаями (аутосомно-рецессивный или X-сцепленный типы наследования), но может выявляться и спорадически.

Клинические проявления поражения мозолистого тела достаточно полиморфны; наиболее часто это были судороги (у 18 больных) и задержка психомоторного развития, преимущественно значительно выраженная. При исследовании сенсорных реакций (зрительная фиксация и прослеживание, слуховое сосредоточение) определялись наиболее выраженные дисфункции. Были выявлены также низкая коммуникабельность, малая модуляция крика, мышечная гипотония, угнетение спинальных сегментарных автоматизмов и отсутствие формирования цепного симметричного рефлекса. Эти клинические симптомы, вероятно, можно считать характерными для лобно-каллезного синдрома в неонатальном периоде, о чем свидетельствуют и данные литературы [3, 10, 12].

Черепно-мозговые грыжи – классический дефект закрытия орального отдела нервной трубки и проявляются нарушением развития твердой мозговой оболочки и костей черепа (выпячивание мозговых структур).

Выделяют следующие варианты черепно-мозговых грыж в зависимости от содержимого грыжевого мешка:

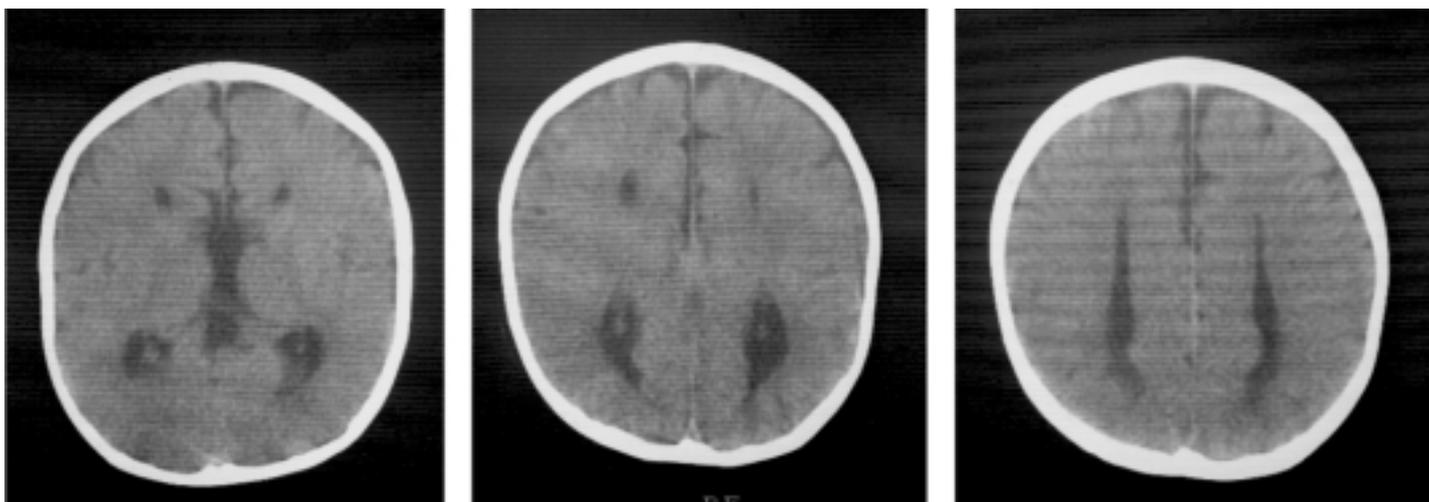


Рис. 3. Компьютерные томограммы ребенка с отсутствием мозолистого тела. Тела боковых желудочков широко и параллельно расположены, сужены их передние отделы. III желудочек расположен высоко, между телами боковых желудочков.

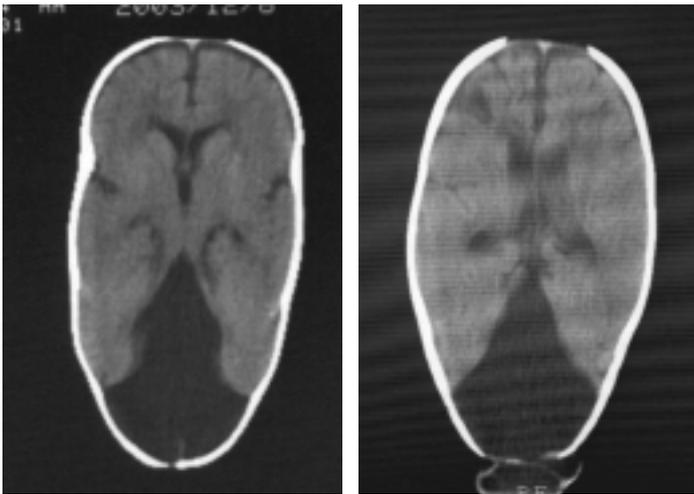


Рис. 4. Компьютерные томограммы ребенка с окципитальной черепно-мозговой грыжей; возраст 1 мес. Визуализируются дефект затылочной кости, грыжевое выпячивание (содержимое – мозговые оболочки и спинномозговая жидкость), выраженное недоразвитие мозжечка.



Рис. 5. Компьютерные томограммы ребенка с фронто-базиллярной (фронто-этмоидальной) черепно-мозговой грыжей; возраст 3 мес. Выходное отверстие грыжи – слепое отверстие лобной кости; содержимое – оболочки мозга и спинномозговая жидкость.

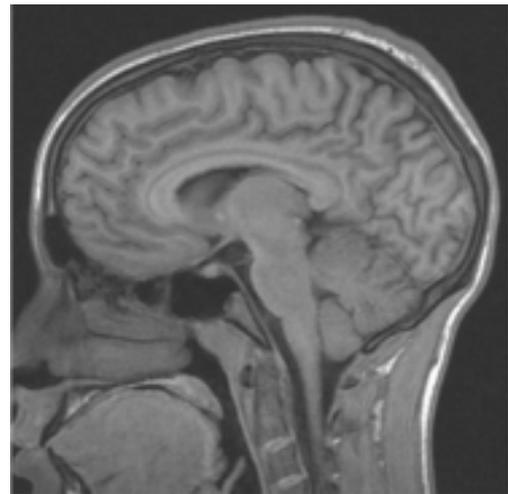


Рис. 6. Магнитно-резонансная томограмма ребенка с мальформацией Арнольда–Киари, тип I. Смещение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие на 6 мм.

- менингоцеле – грыжевой мешок содержит только оболочки мозга и спинномозговую жидкость;
- менингоэнцефалоцеле – в грыжевом мешке находятся вещество мозга, его оболочки, спинномозговая жидкость;
- менингоэнцефалоцистоцеле – кроме всего выше перечисленного грыжевой мешок включает и часть желудочковой системы [1, 2, 10, 13].

Всем видам грыж свойственно их выпячивание через места соединения костей черепа, то есть – через роднички. Клинические проявления и течение черепно-мозговых грыж зависят от содержимого грыжевого мешка, от его объема, а также от того, имеется ли свищевое отверстие, через которое наружу может истекать ликвор, и есть ли угроза инфицирования. Локализация грыжевого выпячивания у обследованных нами 5 пациентов с этим дефектом была следующей: затылочная (рис. 4) – у 3, свода черепа – у 1, фронто-базиллярная (фронто-этмоидальная) (рис. 5) – также у 1 больного.

Мальформации Арнольда–Киари (Arnold I., Chiari H.) относят к аномалиям формирования заднего мозга; они проявляются смещением его структур в направлении большого затылочного отверстия, часто сочетаются с гидроцефалией, черепно-мозговыми и спинно-мозговыми грыжами [3, 10, 13]. Для установления диагноза мальформации Арнольда–Киари необходимо проведение МРТ.

Выделяют следующие варианты мальформаций Арнольда–Киари:

- I – смещение миндалин мозжечка ниже линии, соединяющей края клиновидной и затылочной костей (*foramen magnum*) более, чем на 3 мм (для детей до 5 лет и старше 15) и более, чем на 5 мм (для детей от 5 до 15 лет);
- II – смещение миндалин и червя мозжечка, а также продолговатого мозга в большое затылочное отверстие и позвоночный канал;
- III – встречающееся крайне редко выпячивание мозжечка, а иногда и ствола мозга через *spina bifida* C₁–C₂ [10].

Мы наблюдали 3 детей с I вариантом мальформаций (рис. 6). У 2 из них смещение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие сочеталось с умеренно выраженной гидроцефалией.

Клинические проявления этого варианта аномалии не отличались специфичностью и носили полиморфный характер. В 2 случаях имела место субкомпенсированная гидроцефалия без признаков гипертензии в сочетании с очаговым поражением черепных нервов (сходящееся косоглазие, симптом Грефе, нистагм). У 1 ребенка в возрасте 12 мес были выявлены атонически-астатический синдром и диффузная мышечная гипотония.

Мальформация Денди–Уокера (Dandy W.E., Walker A.E.) – порок развития головного мозга, сочетающий кистовидное расширение IV желудочка, гипоплазию или агенезию червя мозжечка, высокое расположение мозжечкового намета и гидроцефалию [2, 3, 10]. В настоящее время выделяют 2 типа мальформации Денди–Уокера [8, 10].

Тип I – кистовидное расширение IV желудочка, отсутствие отверстий Можанди и Люшка, гипоплазия или агенезия червя мозжечка, высокое расположение мозжечкового намета, гидроцефалия; при этом IV желудочек не связан с суб-

арахноидальным пространством. Мальформация этого типа возникает на 7–10-й нед эмбриогенеза и связана с дефектом развития ромбоэнцефалического пузыря и прилежащих менингеальных структур.

Тип II представлен обычно гипоплазией червя мозжечка при сохраненной связи IV желудочка с перимедулярным пространством, высоким расположением мозжечкового намета и гидроцефалией (рис. 7).

Сообщается также о варианте синдрома Денди–Уокера, при котором визуализируется широкое сообщение IV желудочка с увеличенной большой цистерной мозга, различная степень недоразвития червя и полушарий мозжечка, расширение желудочковой системы [10]. Мозжечковый намет при этом расположен обычно (рис. 8).

Почти в 70% мальформации Денди–Уокера сочетаются с другими дефектами ЦНС и внутренних органов [3, 4, 10]. Клинические проявления этой мальформации отличаются выраженным полиморфизмом; основными из них являются гидроцефалия (у всех 10 наших больных), нарушения зрения (амблиопия, косоглазие, нистагм – также у всех), двигательные расстройства – атонически-астатический синдром и судороги (у 6 пациентов). У 2 детей каких-либо иных специфических неврологических симптомов выявлено не было.

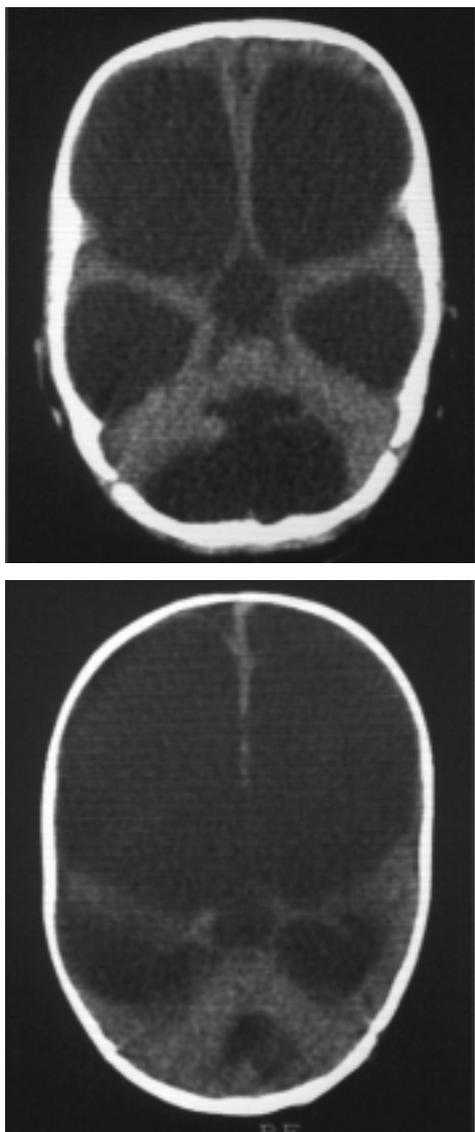


Рис. 7. Компьютерные томограммы ребенка с мальформацией Денди-Уокера, тип II; возраст 4 мес. В задней черепной ямке визуализируется обширная ликворная полость; червь и полушария мозжечка недоразвиты; мозжечковый намет высоко расположен. III и боковые желудочки значительно расширены.

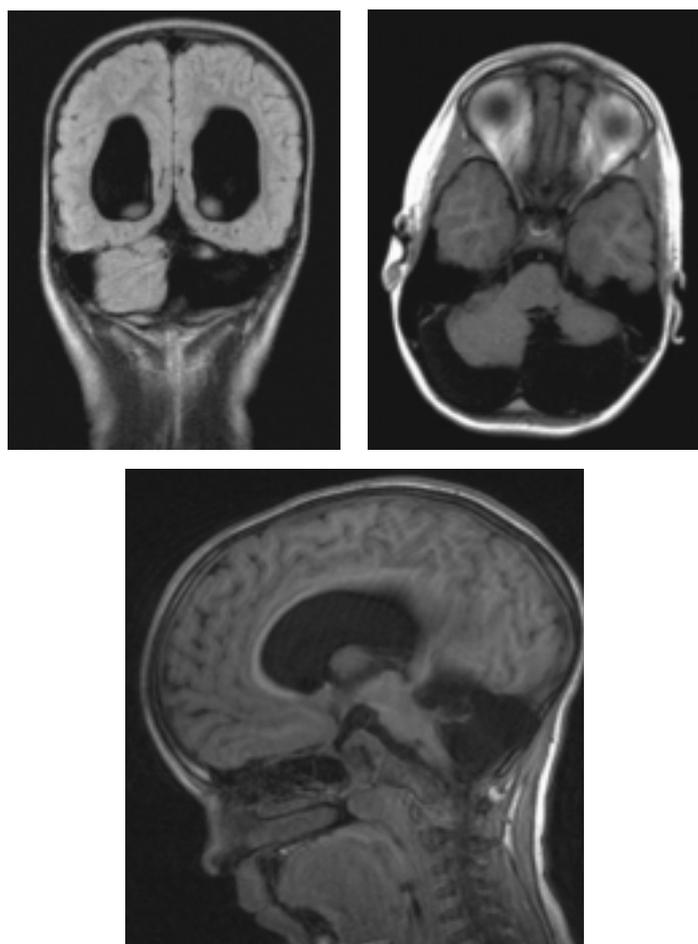


Рис. 8. Магнитно-резонансные томограммы ребенка с вариантом синдрома Денди–Уокера. Визуализируются широкое сообщение IV желудочка с увеличенной большой цистерной мозга, недоразвитие червя и полушарий мозжечка. Боковые желудочки расширены.

Таким образом, комплексное обследование 45 детей в возрасте от периода новорожденности до 3 лет с дефектами раннего нейроонтогенеза (нарушением смыкания нервной трубки) позволило дифференцировать следующие пороки развития – анэнцефалию (аплазию головного мозга), агенезию (гипоплазию) мозолистого тела, черепно-мозговые грыжи, мальформации Арнольда–Киари и Денди–Уокера.

Клинические проявления этих синдромов отличались полиморфизмом; из них ведущими были судороги, нарушения психомоторного развития и дисморфический фенотип. Лучевое исследование позволило не только выявить структурные специфические изменения в головном мозге и верифицировать каждый синдром в отдельности, но в ряде случаев определяло тактику оперативного лечения при различных видах гидроцефалии и черепно-мозговых грыж. Вместе с тем, дальнейшее развитие диагностики пороков раннего нейроонтогенеза необходимо не только для их констатации, но и для определения тактики ведения беременности, в том числе для решения вопроса о прерывании ее по объективным медицинским показаниям.

Литература

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001; 640.
2. Volpe J. Neurology of the Newborn. 5th Ed., Saunders, 2008; 1094.
3. Lasky J.L., Wu H. Notch signaling, brain development and human disease. *Pediatr Res*, 2005; 57: 104–9.
4. Barkovich A.J. *Pediatric Neuroimaging*, 4rd Ed., Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2005.

5. Detrait E.R., George T.M., Etchevers H.S., et al. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology and genetics. *Neurotoxicol teratol* 2005; 27: 515–24.
6. Menning S., Madsen J., Jennings R. Pathophysiology, prevention and potential treatment of neural tube defects. *Ment retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 6–14.
7. Sadler T.W. Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment retard Dev Disabil Res Rev*, 1998; 4: 247–53.
8. Leeh R.W., Payne G.G. Neural tube defects: Epidemiology. *J Childh Neurol* 1991; 6: 286–7.
9. Tomasi L.G., et al. Anencephaly; Clinical determination of brain death and neuropathologic studies. *Pediatr. Neurol.* 1990; 6: 233–9.
10. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Педиатрическая нейрорадиология. М., 2006; 1328.
11. Hansen A.R., Madsen J.R. Antenatal neurosurgical counseling: Approach to the unborn patient. *Pediatr Clin N Amer* 2004; 51: 491–505.
12. Sztrihya L. Spectrum of corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol*, 2005; 32: 94–101.
13. Володин Н.Н., Медведев М.И., Горбунов А.В. Компьютерная томография головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002; 120.

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 Москвы
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9
Телефон: (495) 236-2531

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Причины длительного кашля у детей

Синдром длительного кашля у детей является весьма распространенной причиной обращения за амбулаторной помощью, однако сведений, касающихся причин возникновения длительного кашля у детей, до сих пор недостаточно.

В исследовании, проведенном на базе Медицинского центра Вест Джефферсон и Медицинского центра Университета Тулана (Новый Орлеан, США), приняли участие 40 детей в возрасте от 5 до 12 лет, обратившихся к врачу с синдромом длительного кашля неустановленной этиологии, который продолжался более 8 нед. В рамках исследования всем пациентам было проведено многопрофильное обследование – пульмонологическое, гастроэнтерологическое, аллергологическое, иммунологическое и оториноларингологическое. Оценка эффективности лечения проводилась до начала терапии и спустя 8 нед после лечения с использованием визуальной аналоговой шкалы.

В ходе исследования были получены следующие результаты: среди этиологических причин синдрома длительного кашля у детей отмечались гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (27,5%), аллергопатология (22,5%), бронхиальная астма (12,5%), инфекционные заболевания (5%), аспирация (2,5%) и полиэтиологические причины (20%). Адекватное лечение, подобранное в соответствии с данными о природе кашля, приводило к значительному улучшению состояния пациентов.

Таким образом, гастроэзофагеальный рефлюкс, аллергические заболевания и бронхиальная астма являются причинами более 80% всех эпизодов длительного кашля у детей. Адекватно подобранная фармакотерапия в большинстве случаев сопровождается исчезновением или значительным уменьшением интенсивности кашля.

*Khoshoo V., Edell D., Mohnot S., Haydel R. Jr., Saturno E., Kobernick A.
Associated Factors in Children With Chronic Cough.
Chest. 2009 Jun 30.
www.antibiotic.ru*