

Клинический случай семилобарной голопрозэнцефалии

А. В. Серёжкина^{*, **, 1}

И. Г. Хмелевская^{*, **, 1}, доктор медицинских наук, профессор

Н. С. Разинькова^{*, **, 1}, кандидат медицинских наук

Т. А. Миненкова^{*, **, 1}

И. И. Жизневская^{*, **, 1}, кандидат медицинских наук

А. С. Плеханова^{*}

^{*} ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

^{**} ОБУЗ ОДКБ, Курск, Россия

Резюме. Поскольку непосредственные этиологические факторы anomalies развития не известны, в работе выделены основные группы причин, способствующих формированию пороков развития головного мозга. Большое значение отводится ранней диагностике пороков развития, которая позволяет своевременно решить вопрос о возможности пролонгирования беременности, что определяется видом порока, совместимостью с жизнью и прогнозом в отношении постнатального развития. В исследовании рассматриваемого порока развития большую роль играют такие современные методы, как пренатальная ультразвуковая диагностика, нейросонография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, имеющие достаточно высокую информативность. Указаны сроки гестации, позволяющие выявить структурные дефекты головного мозга. Медико-генетическое консультирование помогает выявить риск появления больного потомства. Проведена дифференциальная диагностика семилобарной с другими формами голопрозэнцефалии. Также отмечены возможные клинические проявления рассматриваемой нозологии. В данной статье представлен клинический случай семилобарной голопрозэнцефалии, диагностированной у мальчика в возрасте 1 месяц. При поступлении мать предъявляла жалобы на срыгивания и периодическое беспокойство сына. Объем и результаты обследования ребенка изложены ниже. Выявлена сопутствующая патология в виде пупочной грыжи, врожденной anomalies развития мочевой системы: подковообразная почка; водянки яичек и головчатой формы гипоспадии. После проведения курса поддерживающей терапии пациент был выписан в стабильном состоянии. В настоящее время специфическое лечение голопрозэнцефалии отсутствует. Оперативные вмешательства на головном мозге проводятся редко ввиду тяжести состояния больных, в связи с чем лечение данной патологии возможно только с помощью хирургической коррекции симптомов. Длительная дыхательная и кардиоваскулярная дисфункция предопределяет летальный исход заболевания.

Ключевые слова: голопрозэнцефалия, врожденные пороки развития, головной мозг, пренатальная диагностика, педиатрия, неонатология, хромосомные anomalies, клинический случай, генетика, неврология.

Для цитирования: Серёжкина А. В., Хмелевская И. Г., Разинькова Н. С., Миненкова Т. А., Жизневская И. И., Плеханова А. С. Клинический случай семилобарной голопрозэнцефалии // Лечащий Врач. 2021; 9 (24): 28-31. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.005

Clinical case of semilobar holoprosencephaly

A. V. Serezhkina^{*, **, 1}, I. G. Khmelevskaya^{*, **, 1}, N. S. Razinkova^{*, **, 1}, T. A. Minenkova^{*, **, 1}, I. I. Zhiznevskaya^{*, **, 1}, A. S. Plekhanova^{*}

^{*} Federal State Budget Educational Establishment of Higher Education Kursk State Medical University Ministry of Health Care of Russian Federation, Kursk, Russia

^{**} Regional public health institution Regional Children's Clinical Hospital Committee of Health Kursk region, Kursk, Russia

Abstract. Since the direct etiological factors of developmental abnormalities are not known, the main groups of causes contributing to the formation of brain malformations are identified in the work. Great importance is given to the early diagnosis of malformations, which allows us to timely resolve the issue of the possibility of prolonging pregnancy, which is determined by the type of defect, compatibility with life and the prognosis for postnatal development. In the study of the considered malformation, such modern methods as prenatal ultrasound diagnostics, neurosonography, X-ray computer and magnetic resonance imaging of the brain, which have a sufficiently high informative value, play an important role. The terms of gestation are indicated, which make it possible to identify structural defects of the brain. Medical and genetic counseling helps to identify the risk of the appearance of sick offspring. The differential diagnosis of semilobar with other forms of holoprosencephaly was carried out. Possible clinical manifestations of the nosology under consideration are also noted. This article presents a clinical case of semilobar holoprosencephaly diagnosed in a boy at the age of 1 month. Upon admission, the mother complained of regurgitation and periodic anxiety of her son. The scope and results of the child's examination are set out below. Concomitant pathology was revealed in the form of an umbilical hernia, a congenital abnormality of the development of the urinary system: a horseshoe kidney; dropsy of the testicles and a cephalic form of hypospadias. After a course of maintenance therapy, the patient was

¹ Контактная информация: aleksandra.ykv@gmail.com

discharged in a stable condition. Currently, there is no specific treatment for holoprosencephaly. Surgical interventions on the brain are rarely performed due to the severity of the patients' condition, and therefore, the treatment of this pathology is possible only with the help of surgical correction of symptoms. Prolonged respiratory and cardiovascular dysfunction determines the fatal outcome of the disease.

Keywords: holoprosencephaly, congenital malformations, brain, prenatal diagnosis, pediatrics, neonatology, chromosomal abnormalities, clinical case, genetics, neurology.

For citation: Serezhkina A. V., Khmelevskaya I. G., Razinkova N. S., Minenkova T. A., Zhiznevskaya I. I., Plekhanova A. S. Clinical case of semilobar holoprosencephaly // *Lechaschy Vrach*. 2021; 9 (24): 28-31. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.005

Семилобарная голопрозэнцефалия относится к группе пороков развития головного мозга, обусловленных дефектом разделения первичного мозгового пузыря на 5-й неделе внутриутробного развития, и является одной из классических форм голопрозэнцефалии, при которой левые и правые фронтальные и теменные доли слиты, а межполушарная щель присутствует только сзади. Около 28-54% пациентов с голопрозэнцефалией имеют именно этот тип. Голопрозэнцефалия возникает с частотой 1:250 у эмбрионов и 1:160 000 у новорожденных (у девочек в 2 раза чаще, чем у мальчиков) [1]. При самопроизвольных абортах ее частота составляет 4 случая на 1000. Среди пороков развития центральной нервной системы (ЦНС) голопрозэнцефалия встречается в 1-4% наблюдений и в 5% — среди плодов на аутопсии.

Семилобарная голопрозэнцефалия считается умеренной формой голопрозэнцефалии. Так же, как и другие типы, этот можно диагностировать внутриутробно по отсутствию межполушарной щели (кроме задней части мозга).

Непосредственные этиологические факторы аномалии развития не известны. Многие авторы выделяют две группы причин развития порока: наследственные и экологические. Наследственные представлены хромосомными аномалиями, ведущими к анеуплоидии: трисомия 13 (синдром Патау), трисомия 18 (синдром Эдвардса), трисомия 21 (синдром Дауна), синдром триплоидии. Нередко встречающиеся мутации, связанные с голопрозэнцефалией: синдром 13q, синдром Генуя, хвостовой дисгенез, синдром Айкарди, псевдотрисомия 13, синдром Меккеля — Грубера.

К экологическим причинам относятся сахарный диабет (СД) у матери, прием беременной салицилатов, ретиноевой кислоты, статинов, мизопростол, метотрексат, дифенилгидантоина, употребление алкогольных напитков. Доказана роль ионизирующего излучения в I триместре беременности. В основе патогенетических механизмов развития голопрозэнцефалии лежит нарушение формирования головного мозга по срединной линии. Зачастую эти процессы происходят на 5-10 неделях беременности [6].

Голопрозэнцефалия — порок, который может быть результатом заболеваний, характерных для X-сцепленного, аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного типа наследования, а также сочетания голопрозэнцефалии с инсулинзависимым СД [2].

Семилобарная голопрозэнцефалия характеризуется слиянием лобных долей при наличии незначительной перегородки в задней части с присутствием серпа и межполушарной щели. Клинически проявляться данная форма аномалии может по-разному: отсутствием носовой перегородки, анофтальмией, близким расположением

глаз, аномалиями радужной оболочки и сетчатки, предчелюстными агенезиями, срединной расщелиной нёба и губы. Возможны дефекты других систем организма, в том числе врожденные пороки сердца, дисплазии яичек и половых органов, кистозность почек, кишечные мальротации, пупочные грыжи, почечные дисплазии, водянка плода и т. п. [8].

Голопрозэнцефалию можно диагностировать начиная с 13-14 недели гестации с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). В большинстве случаев диагноз ставят на 20-24 неделях.

Пrenатальная диагностика голопрозэнцефалии основана на обнаружении сочетанных аномалий лицевого черепа, лица и головного мозга. Определение аномалий лица заставляет заподозрить и начать более подробный поиск интракраниальных изменений, таких как единственный желудочек мозга, сращение таламусов, отсутствие межполушарной щели, микроцефалия. По данным УЗИ невозможно уверенно дифференцировать алобарную и семилобарную голопрозэнцефалию. Диагностика лобарной голопрозэнцефалии связана с большими трудностями [9].

Использование трансвагинальной эхографии способствовало накоплению опыта ультразвуковой визуализации структур мозга плода на ранних этапах развития, что дало возможность диагностики голопрозэнцефалии уже в конце I триместра беременности [5].

В пренатальном периоде ведущий метод диагностики — сонография. Алобарную и семилобарную форму голопрозэнцефалии необходимо диагностировать с помощью УЗИ в течение первой половины беременности, поэтому прибегать к другим технологиям нет необходимости. Диагностика лобарной формы голопрозэнцефалии возможна только с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). В постнатальном периоде МРТ служит методом выбора.

Семилобарная форма голопрозэнцефалии — результат частичного недоразделения мозга на левую и правую полусферы. Существуют определенные критерии для дифференциальной диагностики этой формы с алобарной и лобарной формами порока. При семилобарной голопрозэнцефалии два полушария мозга частично разделены в задней части, имеется один общий желудочек с рудиментарными задними рогами. Алобарная и семилобарная формы часто сочетаются с микроцефалией и реже с макроцефалией. При алобарной и семилобарной голопрозэнцефалии всегда отсутствует мозолистое тело [2].

Дифференциальная диагностика аномалии развития головного мозга с помощью МРТ основана на следующих признаках: при алобарной форме мозг малых размеров и содержит одну единую полость с дорзальным сакком вместо третьего и боковых желудочков, таламусы

соединены вместе, нет обонятельных луковиц и обонятельных трактов; мальформации лица — наиболее неблагоприятный вариант. При семилобарной голопрозэнцефалии мозг также маленький, с рудиментами затылочных долей. Межполушарная щель имеется в переднем или заднем отделах. Поскольку мозолистое тело отсутствует частично или полностью, то дорзальный сак поднимается высоко с формированием межполушарной ликворной кисты. Самая легкая форма голопрозэнцефалии — лобарная. При ней гемисферы большого мозга отделены друг от друга, кроме передних отделов, боковые желудочки соединены между собой за счет агенезии прозрачной перегородки. Мозолистое тело отсутствует [1].

В качестве примера приведен клинический случай семилобарной голопрозэнцефалии, диагностированной у ребенка 1 месяца. Даниил Р. поступил в Курскую детскую клиническую больницу с жалобами на срыгивания и периодическое беспокойство.

При сборе анамнеза стало известно, что ребенок от 7-й беременности, протекавшей на фоне приема регулона, циклических менструаций, четвертых преждевременных домашних родов, мать на учете в женской консультации не состояла. При рождении вес мальчика составил 1700 г, рост — 42 см. Ребенок осмотрен участковым педиатром на 10-е сутки. Нейросонография по месту жительства показала: межполушарная щель смещена влево, визуализируется большое количество жидкостного элемента. Мальчик был госпитализирован в Курскую ОДКБ в отделение № 3 для обследования и лечения.

Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен.

Объективные данные при поступлении: общее состояние ребенка средней степени тяжести. Малыш на грудном вскармливании. Вес — 3600 г, рост — 51 см. Слизистые чистые, влажные. Склеры — субиктеричные. Дыхание ритмичное, с частотой 36 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений — 134 в минуту, артериальное давление (АД) — 85/55 мм рт. ст. Пупочная грыжа небольших размеров. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, обе половинки мошонки увеличены в размерах. Головка полового члена открыта, отверстие уретры смещено книзу.

В неврологическом статусе: сознание ребенка ясное, улыбается. Окружность головы — 37,5 см, большой родничок — 2,0 × 2,0 см на уровне костей черепа. Голова гидро-

цефальной формы. Менингеальные симптомы отсутствуют. Двигательная активность сохранена. Мышечный тонус умеренно повышен по флексорному типу в сгибателях конечности. Определяются рефлексы Бабинского, Моро, ползания, опоры и автоматической ходьбы, при тракции за руки голову выводит. В положении на животе голову выводит, опора на предплечья.

Даниилу Р. была проведена ЭЭГ в состоянии физиологического дневного сна (20 минут), на которой достоверных изменений эпилептиформного характера не было выявлено (рис. 1).

При УЗИ головного мозга было обнаружено, что структуры мозга сформированы неправильно, правое полушарие практически полностью отсутствует. Ядра таламуса и структуры задней черепной ямки сохранены, но правое ядро таламуса гипоплазировано. Эхогенность левого полушария средняя. Рисунок извилин и борозд отчетливый слева. Межполушарная щель в сечении через тела боковых желудочков — 1,7 (норма — до 4 мм). Субдуральное пространство — 0 мм (норма — 2 мм). Субаракноидальное пространство справа — 1,7 мм; слева — 1,8 (норма — 2 мм). Правый боковой желудочек отсутствует. Передний рог — 4,0 мм, латеральный рог — 3,0 мм, задний рог — 7,0 мм. Третий желудочек в сечении через тела боковых желудочков — 3,0 мм (норма — 3 мм), форма желудочка неправильная. Четвертый желудочек в сагитальном сечении — 3,0 мм (норма — 4 мм). Контуры сосудистых сплетений ровные, толщина левого — 7,0 мм, структура однородная. Мозжечок, таламус, подкорковые ядра — эхогенность повышена справа, слева без особенностей, эхоструктура однородная. Заключение: врожденная аномалия развития головного мозга, характерная для алобарной формы голопрозэнцефалии.

МРТ: на серии T1- и T2-взвешенных томограмм в сагитальной и аксиальной проекции получено изображение супратенториальных структур головного мозга. Правые лобная, теменная и частично височная доли (кроме гиппокампа), мозолистое тело и прозрачная перегородка отсутствуют, нижний червь мозжечка гипопластичный. Правый зрительный бугор увеличен в размерах, визуализируется частично правая затылочная доля. Левое полушарие большого мозга, полушария мозжечка и ствол сформированы правильно. Ретенции желудочковой системы нет. Признаков объемного воздействия не отмечено. Базальные цистерны открыты. В заключении отмечено, что полученные данные могут соответствовать МР-картине семилобарной голопрозэнцефалии (рис. 2).

Из сопутствующей патологии отмечено наличие пупочной грыжи и врожденной аномалии развития мочевой системы (подковообразная почка, водянка яичек и головчатая форма гипоспадии).

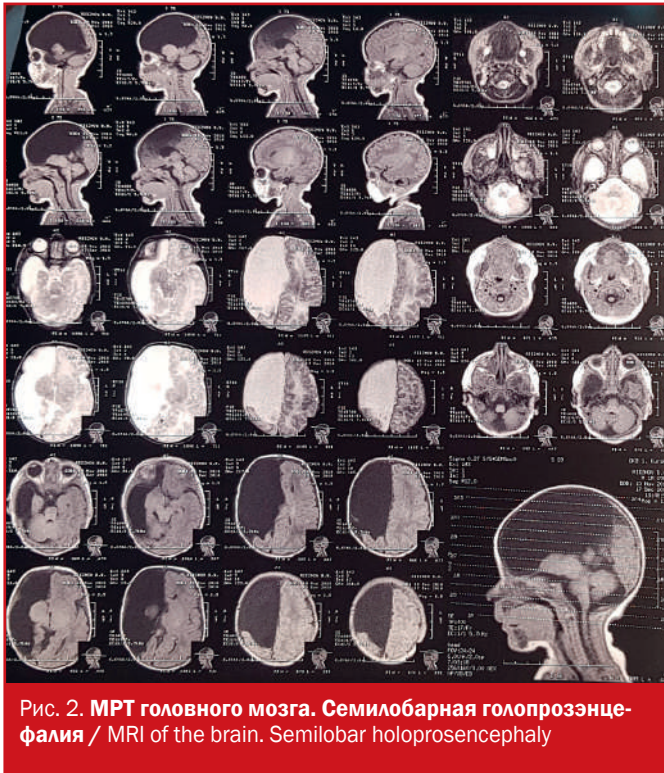
Во время пребывания в стационаре ребенок находился на грудном вскармливании, получал ноотропную поддержку — курс церебролизина, метаболическую (витамин D₃) и симптоматическую терапию (Урсофальк).

Пациент выписан в стабильном состоянии. Вес мальчика при выписке составил 3960 г (+360 г). Неврологический статус — без динамики.

Согласно данным С. Olsen и соавт. [4], среди 78 родившихся детей общая смертность составила 32% в течение первых 48 часов и 38,5% — в течение 1-й недели соответственно. При синдромальных случаях смертность в течение первых 48 часов жизни составила 57%, у боль-



Рис. 1. ЭЭГ в состоянии физиологического дневного сна / EEG in a state of physiological daytime sleep



ных с алобарной формой выживаемость на 1-й неделе — 50%. До 12 месяцев с изолированной формой голопроэнцефалии дожили 54%, при синдромальных случаях — 14%, несиндромальных в сочетании с другими пороками развития головного мозга — 25%. Высокая смертность, по-видимому, связана с дисфункцией ствола или гипоталамических структур головного мозга в сочетании с полиорганной патологией. Длительная дыхательная и кардиоваскулярная дисфункция предопределяет летальный исход заболевания [3]. В настоящее время специфическое лечение голопроэнцефалии отсутствует. Оперативные вмешательства на головном мозге проводятся редко ввиду тяжести состояния больных, в связи с чем лечение данной патологии возможно только с помощью хирургической коррекции симптомов (аномалий развития лица). При тяжелых формах заболевания отмечаются также трудности вскармливания новорожденных, связанные со слабостью сосания, невозможностью проглатывания пищи, поперхиванием, рвотой с риском аспирации, эзофагии и др. [7]. В связи с этим в некоторых случаях применяется гастротомия (при исключении центрального нарушения питания) [9]. При наличии декомпенсированной гидроцефалии рекомендовано нейрохирургическое лечение. При наличии эпилептических приступов проводится подбор противосудорожной терапии с использованием антиконвульсантов под контролем обычной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга. М. Вагг и соавт. [1] доказали, что для восстановления нарушенных физиологических ритмов сна можно использовать внешний шум (например, радио).

В заключение отмечаем, что голопроэнцефалия может входить в структуру хромосомных или моногенных заболеваний, а также встречаться как изолированная мальформация. Этиология голопроэнцефалии остается недостаточно изученной. В диагностике рассматри-

ваемого порока развития большую роль играют такие современные методы, как пренатальная ультразвуковая диагностика, нейросонография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, имеющие достаточно высокую информативность. Медико-генетическое консультирование помогает выявить риск появления больного потомства. Установлено, что молодые пары, дающие жизнь ребенку со стандартной трисомией, имеют неспецифический (около 1%) риск рекуррентной трисомии 13-й хромосомы. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Barr M. Jr., Cohen M. M. Jr. Autosomal recessive alobar holoprosencephaly with essentially normal facies // *Am J Med Genet.* 2002; 112: 28.
2. Barr M. Jr., Cohen M. M. Jr. Holoprosencephaly survival and performance // *Am J Med Genet.* 1999; 89: 116.
3. Cohen M. M. Jr. Problems in the definition of holoprosencephaly // *Am J Med Genet.* 2001; 103: 183.
4. Olsen C. L., Hughes J. P., Youngblood L. G. et al. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children. New York state 1984-1989 // *Am J Med Genet.* 1997; 73: 217.
5. Барашнев Ю. И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных. Руководство по безопасному материнству / Под ред. Ю. И. Барашнева. М.: Триада-Х, 1998. С. 373-432.
[Barashnev Yu. I. Perinatal damage to the nervous system in newborns. Safe Motherhood Guide / Pod red. Yu. I. Barashneva. M.: Triada-KH, 1998. Pp. 373-432.]
6. Аминов М. Дж., Гринберг Д. А., Саймон Р. П. Клиническая неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 480 с.
[Aminoff M. Dzh., Grinberg D. A., Saymon R. P. Clinical neurology. M.: MEDpress-inform, 2009. P. 480.]
7. Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Н. Н. Володиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
[Neonatology: National Guidelines. Short edition / Pod red. N. N. Volodina. M.: GEOTAR-Media, 2014.]
8. Никифоров А. С., Гусев Е. И. Общая неврология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
[Nikiforov A. S., Gusev Ye. I. General neurology. 2nd ed., Rev. and add. M.: GEOTAR-Media, 2015.]
9. Петрухин А. С. Детская неврология. В 2 т. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
[Petrukhin A. S. Pediatric neurology. In 2 volumes, Volume 1. M.: GEOTAR-Media, 2009. P. 272.]