

Клинический случай семилобарной голопроэнцефалии

А.В.Сережкина, И.Г.Хмелевская, Н.С.Разинькова, Т.А.Миненкова, И.И.Жизневская, А.С.Плекханова[✉]
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Российская Федерация

[✉]ул. Ямская, д. 16, к.240, г. Курск, Российская Федерация, 305004. anutaplehanova@yandex.ru

Резюме

Поскольку непосредственные этиологические факторы аномалии развития семилобарной голопроэнцефалии не известны, в работе выделены основные группы причин, способствующих формированию пороков развития головного мозга. В диагностике 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. Медико-генетическое консультирование помогает выявить риск появления больного потомства. В данной статье представлен клинический случай семилобарной голопроэнцефалии, диагностированной у мальчика в возрасте 1 мес. Выявлена сопутствующая патология в виде пупочной грыжи, врожденной аномалии 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 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.

Ключевые слова: голопроэнцефалия; врожденные пороки развития; головной мозг; пренатальная диагностика; педиатрия; неонатология; хромосомные аномалии; клинический случай; генетика; неврология.

Для цитирования: Сережкина А.В., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Жизневская И.И., Плекханова А.С. Клинический случай семилобарной голопроэнцефалии. Трудный пациент. 2021; 19 (5): 6–9. doi: 10.224412/2074-1005-2021-5-6-9

Clinical Case of Semilobar Holoprosencephaly

Alexandra V. Serezhkina, Irina G. Khmelevskaya, Natalya S. Razinkova, Tatyana A. Minenkova, Irina I. Zhiznevskaya, Anna S. Plekhanova[✉]
Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation
Regional Children's Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

[✉]16 Yamskaya st., room 240, Kursk, 305004 Russian Federation. anutaplehanova@yandex.ru

Abstract

Since the direct etiological factors of developmental abnormalities are not known, the paper identifies the main groups of causes that contribute to the formation of brain malformations. Such modern methods as prenatal ultrasound diagnostics, neurosonography, X-ray computed tomography, and magnetic resonance imaging of the brain, which have a sufficiently high information content, play an important role in the diagnosis of this malformation. Medical and genetic counseling helps to identify the risk of sick offspring. This article presents a clinical case of semilobar holoprosencephaly, diagnosed in a boy at the age of 1 month. Concomitant pathology was revealed in the form of an umbilical hernia, a congenital abnormality of the urinary system development: a horseshoe kidney; dropsy of the testicles, as well as subcoronal hypospadias. After a course of maintenance therapy, the patient was discharged in a stable condition. Currently, there is no specific treatment for holoprosencephaly. Surgical interventions are rarely performed on the brain due to the severity of the patients' condition, therefore, the treatment of this pathology is possible only with the help of surgical correction of symptoms.

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. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (5): 6–9. doi: 10.224412/2074-1005-2021-5-6-9

Семилобарная голопроэнцефалия – относится к группе пороков развития головного мозга, обусловленных дефектом деления первичного мозгового пузыря на 5-й неделе внутриутробного развития, и является одной из классических форм голопроэнцефалии, при которой левые и правые фронтальные и теменные доли слиты, а межполушарная щель присутствует только сзади. Около 28–54% пациентов с голопроэнцефалией имеют именно этот тип. Голопроэнцефалия 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 ЦНС голопроэнцефалия встречается в 1–4% наблюдений и в 5% – среди плодов на аутопсии.

Семилобарная голопроэнцефалия считается умеренной формой голопроэнцефалии. Также 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 выде-

ляют 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 13 q, синдром Генуя, хвостовой дисгенез, синдром Айкарди, псевдотрисомия 13, синдром Меккеля–Грубера.

К экологическим причинам относятся: сахарный диабет у матери, прием беременной салицилатов, ретиноевой кислоты, статинов, мизопростола, метотрексата, 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 неделе беременности [2].

Голопрозэнцефалия – порок, который может быть результатом заболеваний, характерных для X-сцепленного, аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного типа наследования, а также сочетания голопрозэнцефалии с инсулинзависимым сахарным диабетом [3].

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: отсутствие носовой перегородки, анофтальмия, близкое расположение глаз, аномалии радужной оболочки и сетчатки, предчелюстные агенезии, срединная расщелина неба 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 другие [4].

Голопрозэнцефалию возможно диагностировать, начиная с 13–14 нед. гестации с помощью ультразвукового исследования. В большинстве случаев диагноз ставят на 20–24 нед.

Пренатальная 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, микроцефалию. По данным УЗИ невозможно уверенно дифференцировать алобарную и семилобарную голопрозэнцефалию. Диагностика лобарной голопрозэнцефалии связана с большими трудностями [5].

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 [6].

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 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. В случаях алобарной и семилобарной голопрозэнцефалии всегда отсутствует мозолистое тело [3].

Дифференциальная диагностика аномалии развития головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии основана на следующих признаках: при алобарной форме мозг малых размеров и содержит одну единую полость с дорзальным сакком вместо III и боковых желудочков, таламусы соединены вместе, нет обонятельных луковиц и 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 мес. 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, протекающей на фоне приема регулона, циклических менструаций, четвертых преждевременных домашних родов, мать на учете не состояла. При рождении масса мальчика составила 1700 г, рост 42 см. Ребенок осмотрен участковым педиатром на 10-е сутки. Нейросонография по м/ж 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. Масса – 3600 г, рост – 51 см. Слизистые чистые, влажные. Склеры субиктеричные. Дыхание ритмичное, хрипов нет. ЧД – 36 в минуту. Тоны сердца ритмичные. ЧСС – 134 в минуту, 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 гидроцефальной формы. Менингеальные симптомы отсутствуют. Двигательная активность сохранена. Мышечный тонус умеренно повышен по флексорному типу в сгибателях конечности. Рефлексы: Бабинский+, Моро+, ползания+, опора+,

Рис. 1. ЭЭГ в состоянии физиологического дневного сна
Fig. 1. EEG during physiological daytime sleep

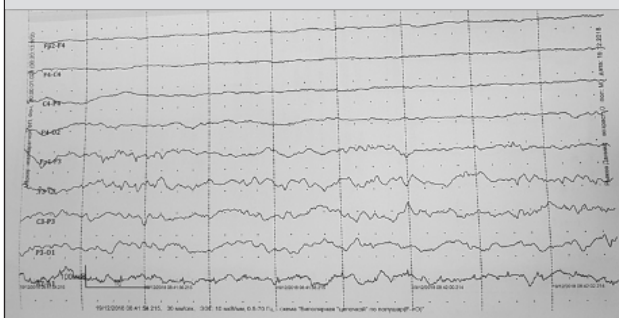
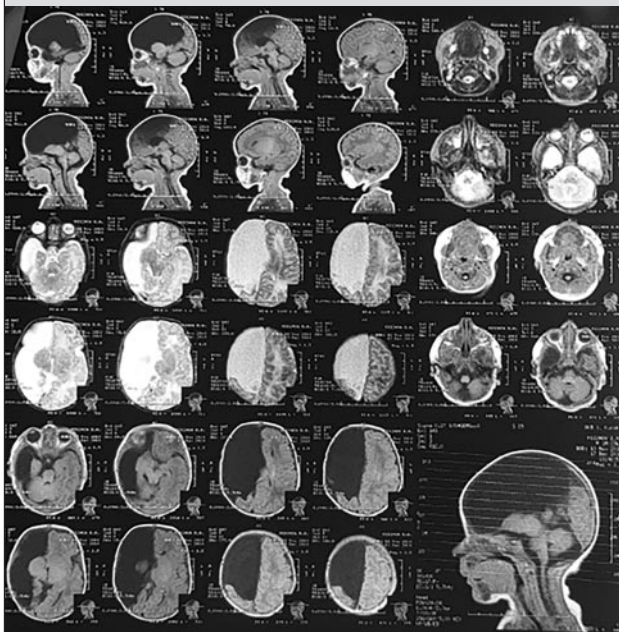


Рис. 2. МРТ головного мозга. Семилобарная голопрозэнцефалия
Fig. 2. MRI of the brain. Semilobar holoprosencephaly



рефлекс 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 мин), на которой достоверных изменений эпилептиформного характера не было выявлено (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании головного мозга было выявлено: 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 (N – до 4 мм). Субдуральное пространство – 0 мм (N – 2 мм) Субарахноидальное пространство – D=1,7 мм; S=1,8 (N – 2 мм). Правый боковой желудочек отсутствует. Передний рог – s=4,0 мм, латеральный рог – s=3,0 мм, задний рог – s=7,0мм. Третий желудочек в сечении через тела боковых желудочков – 3,0 мм (N – 3 мм), форма желудочка неправильная. Четвертый желудочек в сагиттальном сечении – 3,0 мм (N – 4 мм). Мозжечок, таламус, подкорковые ядра – эхогенность повышена справа, слева без особенностей, эхоструктура однородная. Заключение: ВАР головного мозга, характерная для алобарной формы голопрозэнцефалии.

Магнитно-резонансная томография: на серии T₁ и T₂-взвешенных томограмм в сагиттальной и акси-

альной 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; врожденной аномалии развития мочевой системы – подковообразная почка; водянки яичек и головчатой формы гипоспадии.

Во время пребывания в стационаре ребенок Даниил находился на грудном вскармливании, получал ноотропную поддержку – курс церебролизина; метаболическую терапию – витамин D₃; симптоматическую терапию – Урсофальк.

Пациент выписан в стабильном состоянии. Масса мальчика при выписке составила 3960 г (+360 г). Неврологический статус без динамики.

Согласно данным С.Оlsen и соавт. [7], среди 78 родившихся детей общая смертность составила 32% в течение первых 48 ч и 38,5% – в течение 1-й недели, соответственно. При синдромальных случаях смертность в течение первых 48 ч жизни составила 57%, у больных с алобарной формой выживаемость на 1-й неделе – 50%. До 12 мес. с изолированной формой голопрозэнцефалии дожили 54%, при синдромальных случаях – 14%, несиндромальных в сочетании с другими пороками развития головного мозга – 25%. Высокая смертность, по-видимому, связана с дисфункцией ствола мозга или гипоталамических структур головного мозга в сочетании с полиорганной патологией. Длительная дыхательная и кардиоваскулярная дисфункция предопределяет летальный исход заболевания [8]. 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 (аномалий развития лица).

При тяжелых формах заболевания отмечается также трудности вскармливания новорожденных, связанные со слабостью сосания, невозможностью проглатывания пищи, поперхиванием, рвотой с риском аспирации, эзофагии и др. [9]. В связи с этим в некоторых случаях применяется гастротомия (при исключении центрального нарушения питания) [5]. 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. Varg и соавт. [1] доказали, что для восстановления нарушенных физиологических ритмов сна можно использовать внешний шум (например, радио).

В заключении отмечаем, что голопрозэнцефалия может входить в структуру хромосомных или моногенных заболеваний, а также встречаться как изолированная мальформация. Этиология голопрозэнцефалии остается недостаточно изученной. В диагностике рассматриваемого порока развития большую роль играют такие современные методы, как прена-

тальная 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 заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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. Михаэль Дж. Аминофф М.Дж., Дэвид А. Гринберг Д.А., Саймон Р.П. Клиническая неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 480. [Mikhael' Dzh. Aminoff M.Dzh., Devid A. Grinberg D.A., Sajmon R.P. Klinicheskaya nevrologiya. Moscow: MEDpress-inform, 2009; 480. (in Russian)]
3. Barr M.Jr., Cohen M.M.Jr. Holoprosencephaly survival and performance. *Am J Med Genet.* 1999; 89: 116.

Информация об авторах / About the authors

Сережкина Александра Владимировна – ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск, Российская Федерация

Хмелевская Ирина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры педиатрии, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск, Российская Федерация

Разинькова Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск, Российская Федерация

Жизневская Ирина Ивановна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск, Российская Федерация

Миненкова Татьяна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск, Российская Федерация

Плеханова Анна Сергеевна – клинический ординатор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск, Российская Федерация

4. Общая неврология. Под ред. А.С.Никифорова, Е.И.Гусева. 2-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Obshchaya nevrologiya. Pod red. A.S.Nikiforova, E.I.Guseva. 2-e izd., Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (in Russian)]
5. Петрухин, А. С. Детская неврология. Том 1. Под ред. А.С.Петрухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 272. [Petrukhin, A. S. Detskaya nevrologiya. Tom 1. Ed. A.S.Petrukhina. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 272. (in Russian)]
6. Барашнев Ю. И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных. Руководство по безопасному материнству. Под ред. Ю. И. Барашнева. М.: Триада-Х, 1998; 373–432. [Barashnev Yu. I. Perinatal'nye povrezhdeniya nervnoy sistemy u novorozhennykh. Rukovodstvo po bezopasnomu materinstvu. Ed. Yu. I. Barashneva. Moscow: Triada-Kh, 1998; 373–432. (in Russian)]
7. 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.
8. Cohen M.M.Jr. Problems in the definition of holoprosencephaly. *Am J Med Genet.* 2001; 103: 183.
9. Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Neonatologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed. N.N.Volodina. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (in Russian)]

Alexandra V. Serezhkina - Assistant at the Pediatrics Department, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

Irina G. Khmelevskaya – D.Sc. in medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

Natalya S. Razinkova – Ph.D. in medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

Irina I. Zhiznevskaya – Ph.D. in medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

Tatyana A. Minenkova – Ph.D. in medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

Anna S. Plekhanova – Clinical Resident at the Pediatrics Department, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 17.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2021