

Клинико-морфологический анализ корковых дисгенезий, сопровождающихся эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией у детей

О.А. Милованова, Л.В. Калинина, А.П. Милованов, Л.П. Катасонова, И.Е. Тамбиев, С.Х. Биче-оол, Л.Н. Каск

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башиловой ДЗМ»;
ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» (Москва)

Проведены клинико-морфологические сопоставления в группе корковых дисгенезий, сопровождающихся развитием эпилептического синдрома, по данным 50 аутопсий. Диагноз микроцефалии был подтвержден у 40 умерших пациентов, полимикрогирия установлена в 6 случаях, голопрозэнцефалия – в 4 случаях. Анализ результатов пароксизмальных неврологических нарушений показал, что у умерших пациентов с корковыми дисгенезиями на первом году жизни доминировали синдром Веста (32%), миоклоническая эпилепсия младенчества (4%) и синдром Отахара (4%). Тяжесть течения эпилепсии определялась возрастом дебюта и структурой эпилептических приступов. Двигательные и когнитивные расстройства различной степени отмечались у всех пациентов с корковыми дисгенезиями. В 100% случаев были обнаружены сопутствующие аномалии развития внутренних органов. Микроцефалия сочеталась с другими врожденными аномалиями развития мозга в 62,5% наблюдений, полимикрогирия и голопрозэнцефалия – в 100%. Гистологическое исследование головного мозга умерших пациентов с микроцефалией, полимикрогирией и голопрозэнцефалией выявило ряд общих признаков – редукцию числа и плотности нейронов, нарушение корковой цитоархитектоники, наличие крупных дизморфичных нейронов. Полученные нами данные подтверждают принадлежность указанных форм патологии к группе корковых дисгенезий.

Ключевые слова: корковые дисгенезии, микроцефалия, полимикрогирия, голопрозэнцефалия, нарушение корковой цитоархитектоники, аутопсия.

В последние годы на свет появляется около 1% детей с множественными врожденными пороками развития, что вносит значимый вклад в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности [6, 9, 10, 25]. Средний показатель частоты врожденных пороков ЦНС составляет около 2,16 на 1000 родившихся детей [3, 8], однако реальная частота, вероятно, еще выше, поскольку в неонатальном периоде фиксируются в основном лишь отчетливо выраженные церебральные аномалии, сочетающиеся с пороками развития лицевого черепа. Так, по данным последних популяционных исследований, частота только голопрозэнцефалии варьирует от 0,48 до 0,88 на 10 тыс. новорожденных [16].

Врожденные пороки развития головного мозга в целом и коры больших полушарий в частности возникают в результате первичных или вторичных нарушений нейробластной миграции [7, 26]. Известно, что несовершенная корковая слоистость (дисламинарность) определяет патологический тип развития извилин. Чаще субкортикальные гетеротопии, фокальные дисплазии коры связаны с антенатальными

ми факторами – генетическими (роль генетики в развитии патологии мозга общеизвестна) [1, 2, 20, 21, 28], сосудистыми, метаболическими либо инфекционными [5, 29].

Наиболее тяжелые дефекты нейробластной миграции связаны с патологическими изменениями, возникающими на этапе развития мозговых пузырей, например, голопрозэнцефалия, при которой не происходит разделения эмбрионального переднего мозга на два полушария конечного мозга [19]. К поздним дефектам нейробластной миграции относятся генерализованные нарушения слоистости коры и гирификации (пахигирия, лиссэнцефалия). Повреждения в III триместре беременности чаще приводят к локальным повреждениям строения коры головного мозга (фокальная корковая дисплазия). Конечно, подобная дифференциация дисплазий коры условна, поскольку на каждом этапе миграционного пути нейробластов выявляются различные нарушения корковой цитоархитектоники.

Считается, что при корковых дисгенезиях (КД) развитие эпилепсии связано с синаптической дезорганизацией коры, наличием сверхмигрировавших эктопических ней-

ронов в мягкой и паутинной мозговых оболочках либо с глионевральной гетеротопией в этих же участках головного мозга [30]. При этом конкретные особенности морфологического субстрата эпилептических приступов продолжают интенсивно изучаться. В ряде работ, посвященных морфологическому изучению хирургически удаленных эпилептогенных зон мозга, отмечается наличие крупных дизморфичных нейронов и так называемых баллонных клеток [15, 24, 27, 31]. Баллонные клетки относятся к смешанному нейронально-глиальному генезу и считаются aberrantными (отстающими в развитии) формами клеток в составе герминативного матрикса [18]. Следует отметить, что баллонные клетки также определяются в аномальной коре больших полушарий головного мозга при гемимегалэнцефалии и туберозном склерозе [14, 23].

S.V. Kothare и соавт. (1998) считают, что перивентрикулярная узловатая гетеротопия возникает в результате нарушения миграции недифференцированных нейробластов, созревающих в пределах герминативного матрикса и превращающихся в обособленные узелки без синаптических связей с другими слоями коры, которые, по-видимому, и являются «носителями» эпилепсии. По мнению F. Andermann (2000), эпилептогенные церебральные аномалии расположены «далеко» от гетеротопии серого вещества головного мозга, что не согласуется с результатами других исследований. Иммуногистохимические исследования участков гетеротопии выявляли сниженную экспрессию альфа-субъединицы Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой киназы II и ее активной фосфорилированной формы, а также снижение числа рецепторов N-метил-D-аспартата, что, по-видимому, приводило к патологическому возбуждению нервных клеток [13].

Таким образом, в настоящее время многие ключевые вопросы формирования клинической феноменологии и морфологической картины КД остаются дискуссионными, что и определило актуальность настоящего исследования.

Материал и методы исследования

Нами проведены клинко-морфологические сопоставления в группе КД, сопровождающихся развитием эпилептического синдрома, по данным 50 аутопсий. Случаи врожденных аномалий мозга наблюдались нами в Тушинской и Морозовской детских клинических больниц г. Москвы. Аутопсийный материал на исследование поступал из патологоанатомических отделений этих больниц. Сопоставлялись заключительный клинический и патологоанатомический диагнозы, макро- и микроописания головного мозга, в отдельных случаях выполнено фотографии пораженной церебральной коры.

Микропрепараты головного мозга, окрашенные гематоксилином и эозином, были исследованы в Центральной патолого-анатомической лаборатории ФГБНУ «НИИ морфологии человека» (директор — член-корр. РАН, проф. Л.В. Кактурский). Проводилось послойное изучение коры при различных типах корковых дисгенезий с помощью микроскопа «Leika-2500» с цифровой фотонасадкой.

Результаты

Структура КД, основанная на результатах гистологического исследования аутопсий, представлена на рис. 1.

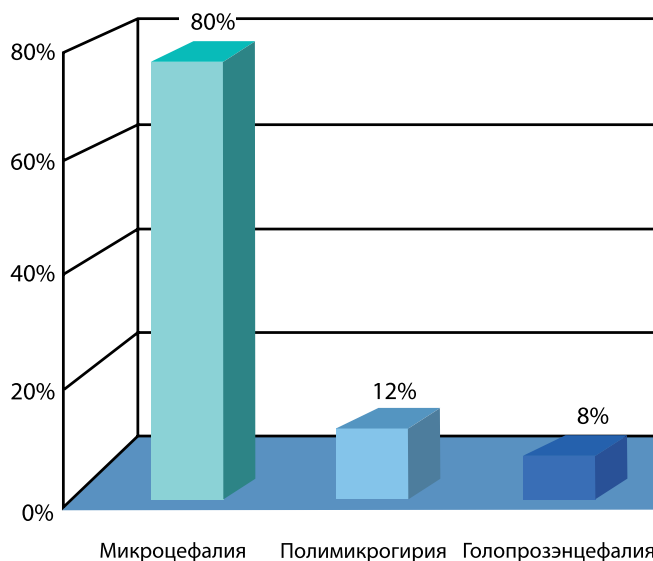


рис. 1: Структура корковых дисгенезий по результатам морфологического исследования (n=50).

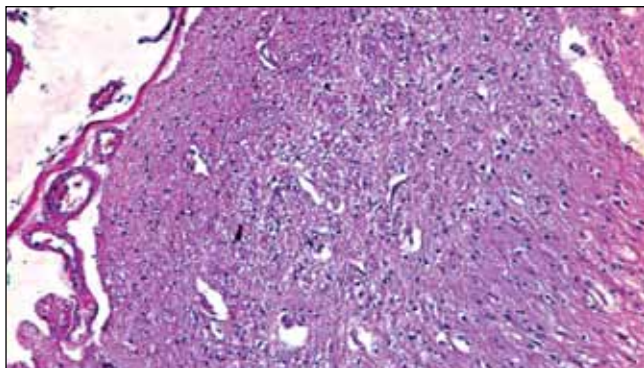
Микроцефалия

Микроцефалия у 40 умерших пациентов проявлялась, помимо дефицита массы головного мозга (стандартного признака данного вида церебральных аномалий), уменьшением числа пирамидных нейронов, наличием дизморфичных нейронов. Последний признак весьма характерен и указывает, что микроцефалия действительно может рассматриваться в качестве варианта КД.

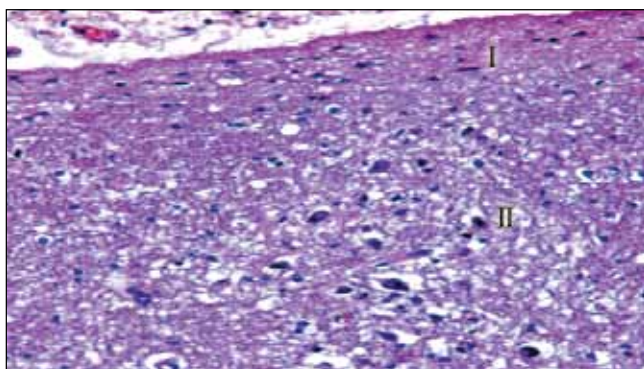
Микроцефалию характеризуют сложные механизмы возникновения, и она чаще является составляющей различных наследственных синдромов, имеющих хромосомную или генную природу. В нашем исследовании микроцефалия сочеталась с вентрикуломегалией (47%), атрофией и диффузным глиозом головного мозга (37%), микрогирией (30%), пахигирией (2%) и порэнцефалией (1%).

Приводим несколько характерных примеров, показывающих определенные особенности коры больших полушарий головного мозга у данной категории пациентов, выявленные нами при гистологическом исследовании микропрепаратов.

Пациентка М., 1 год 2 мес. При морфологическом исследовании отмечалось нарушение строения основных cito-архитектонических слоев. При выделении тонкого маргинального слоя в различных участках коры определялось хаотичное «вторжение» относительно дифференцированных пирамидных клеток Беца через наружный и внутренний зернистые слои, без формирования ими отдельных горизонтальных полос (рис. 2А). По своим размерам клетки Беца должны составлять основу V слоя коры в виде характерных крупных нейронов, расположенных между внутренним зернистым слоем и слоем полиморфных клеток вблизи эпендимы желудочка. Следовательно, речь идет об очаговой гетеротопии клеток Беца дизморфичного типа (рис. 2Б), лишенных тигроидной зернистости и отростков, что, вероятно, связано не только с их врожденной неполноценностью, но и с дополнительным ишемическим повреждением и выраженным перицеллюлярным отеком.



А



Б

рис. 2: Микроскопия коры головного мозга умершей больной М., 1 год 2 мес. Микроцефалия (дефицит массы мозга – 27,2%).
А – отсутствие дифференциации слоев коры головного мозга на маргинальный, наружный зернистый, слой мелких пирамидных клеток и внутренний зернистый слой. Полнокровные сосудов мягкой мозговой оболочки. Перивентрикулярный и перичеселлюлярный отек вещества мозга;
Б – участок коры с очаговой гетеротопией клеток Беца, которые приближены к маргинальному слою (I) и расположены в зоне наружного зернистого слоя (II). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Таким образом, в данном наблюдении, помимо внутриутробного инфицирования и микроцефалии в сочетании с другими церебральными аномалиями, обнаружена дисконкомплектация слоев структуры коры и очаговая гетеротопия клеток Беца.

Пациентка С., 7 лет. Макроскопия головного мозга у данной умершей пациентки выявила отечные, полнокровные твердую и мягкую мозговые оболочки. Мозг разделен на два полушария, дефицит массы (–25,8%). Извилины в области височных долей – мелкие, неглубокие, местами уплощены, в других участках без изменений. Желудочки расширены, эпендима блестящая. Стволовые структуры без особенностей. Микроскопическое исследование коры больших полушарий головного мозга выявило нарушение citoархитектоники ее слоев при явном дефиците пирамидных клеток Беца в III и V слоях (рис. 3). Равномерное распределение олигодендроцитов с умеренным перичеселлюлярным отеком. В основном слое (V) при общем уменьшении числа пирамидных клеток Беца обнаружены отдельные группы крупных дизморфичных нейронов неправильной формы с небольшим ядром, эозинофильной цитоплазмой, лишенной тигроидных включений (гранулы Ниссля). В аномальных нейронах – отсутствие аксонов. Наличие дизморфичных нейронов в V слое коры исключает вариант гетеротопии (рис. 4).

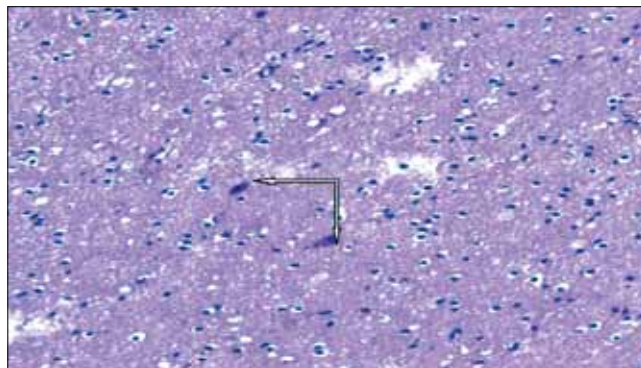


рис. 3: Микроскопия коры головного мозга умершей пациентки С., 7 лет. Микроцефалия (дефицит массы мозга – 25,8%), очаговая микрогирия, единичные мелкие пирамидные клетки в III слое коры (стрелки), отек вокруг олигодендроцитов – мелких, рассеянных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

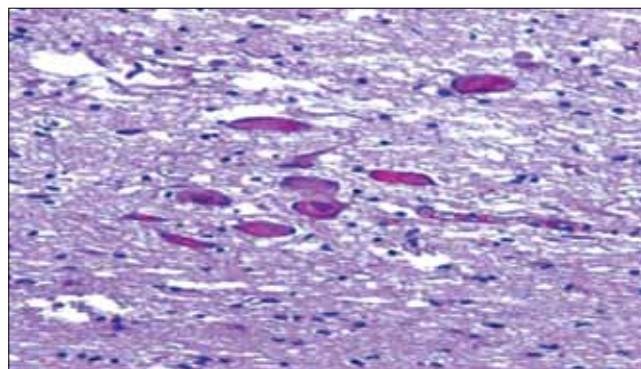


рис. 4: Микроскопия коры головного мозга умершей пациентки С., 7 лет. Микроцефалия (дефицит массы мозга – 25,8%), очаговая микрогирия. Группа дизморфичных нейронов, локализованных в V слое коры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Результаты нейросонографии, КТ и МРТ головного мозга подтвердили у больных с микроцефалией наличие церебральных аномалий развития. В частности, у представленной выше пациентки С., 7 лет, данные КТ головного мозга позволили верифицировать микроцефалию в сочетании с гипоплазией мозолистого тела и вентрикуломегалией.

В нашем исследовании у пациентов с микроцефалией был выявлен ряд сопутствующих аномалий развития внутренних органов: врожденные пороки сердца и магистральных сосудов (57,5%), гипоплазия тимуса (42,5%), гипоплазия надпочечников (27,5%), гипоплазия почек (20%) и неполная лобуляция легких (20%).

Полимикрогирия

Диагноз «полимикрогирия» подтвержден морфологически по результатам шести аутопсий.

Гистологическая картина головного мозга пациентов с полимикрогирией представлена дезорганизацией слоев коры больших полушарий головного мозга, преимущественно в области неглубоких извилин (рис. 5) с едва заметным маргинальным слоем (I), без четкого перехода в наружный зернистый слой (II). Оба слоя пирамидных клеток слива-

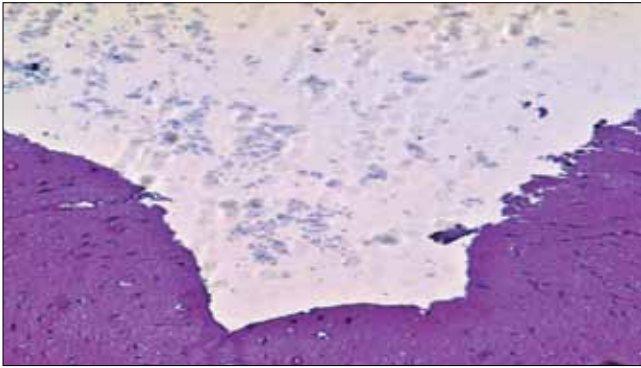


рис. 5: Микроскопия коры головного мозга умершей пациентки П., 7 мес. Полимикрогирия, неглубокая и широкая извилина без выделения маргинального и зернистого слоев. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.



рис. 6: Макропрепарат головного мозга умершей пациентки К., 6 мес. Полимикрогирия. Пахигирия. Микроцефалия.

ются в одну полосу с редкими дизморфичными нейронами; лишь часть из них сохраняет треугольную форму при наличии двух аксонов. Большинство нейронов округлой или овальной формы с вытянутыми гиперхромными ядрами и узкой полоской цитоплазмы без включений (гранулы Ниссля). При полимикрогирии, в отличие от микроцефалии, вес головного мозга в целом соответствовал возрастным нормативам.

В нашей серии наблюдений полимикрогирия сочеталась с вентрикуломегалией (83,3%), атрофией подкорковых ядер и полушарий мозжечка (33,3%), пахигирией (16%). Выявлены аномалии строения внутренних органов: гипоплазия тимуса (66,6%), врожденные пороки развития сердца и магистральных сосудов (50%), гипоплазия надпочечников (50%), гипоплазия почек (33,3%), неполная лобуляция легких (33,3%), гипоплазия селезенки (33,3%).

На рис. 6 представлен макропрепарат головного мозга умершей больной К., 6 мес, с множественными врожденными церебральными и соматическими пороками. В этом наблюдении прослеживается определенная причинно-следственная связь с гестационным инсулинозависимым сахарным диабетом у матери, который, по-видимому, способствовал аномальному формированию извилин и борозд обеих гемисфер умершей пациентки. Аномальное строение коры больших полушарий головного мозга было подтверждено постмортальным гистологическим исследованием. На секции была обнаружена диффузная пахигирия в лобно-височных отделах в сочетании с полимикрогирией в затылочных отделах головного мозга.

Голопрозэнцефалия

Диагноз «голопрозэнцефалия» подтвержден морфологически по результатам 4 аутопсий.

Морфологически нами были верифицированы два типа голопрозэнцефалии: алобарная форма ($n=2$) и семилобарная форма ($n=2$). Гистологическая картина у пациентов с голопрозэнцефалией во всех наблюдениях выявила дезорганизацию слоев коры больших полушарий головного мозга. При микроскопии коры больших полушарий головного мозга отмечалось истончение в обоих полушарий из-за больших размеров общего желудочка. При сохранении и четкой выявляемости маргинального слоя (I) под ним определялась малодифференцированная зона с равномерно рассеянными мелкими пирамидными клетками, представляющая собой «смешивание» наружного зернистого (II), пирамидного (III) и внутреннего зернистого (IV) слоев. В глубоких отделах коры обнаружен слой крупных пирамидных нейронов (V) и тонкая прослойка полиморфных клеток (VI), проникающих в эпандиму общего желудочка. Выражена дезорганизация слоев коры головного мозга над общим желудочком.

Приводим характерные клинико-морфологические наблюдения.

У пациентки Л., 2 мес., страдающей голопрозэнцефалией (семилобарная форма), при нейросонографии боковые и третий желудочки представляли собой общую анэхогенную полость неправильной формы около $90 \times 94 \times 75$ мм. IV желудочек размером 10×5 мм. Межполушарная щель определяется в передних отделах до уровня поясной извилины, поясные борозды — на небольшом участке в передних отделах, глубиной около 6 мм. Агенезия мозолистого тела. Отсутствует дифференцировка зрительных бугров. Хиазма достоверно не определяется. Область хиазмальной цистерны деформирована. Ствол мозга смещен вниз, мост мозга расположен непосредственно над большим затылочным отверстием. Мозжечок уплощен, сдавлен, без вклинения. Большая цистерна не определяется.



рис. 7: Макропрепарат головного мозга умершей пациентки Л., 2 мес, с голопрозэнцефалией (семилобарная форма).

Полушария большого мозга разделены неглубокой бороздой; при отделении одной доли выявлен общий большой желудочек без боковых ветвей.

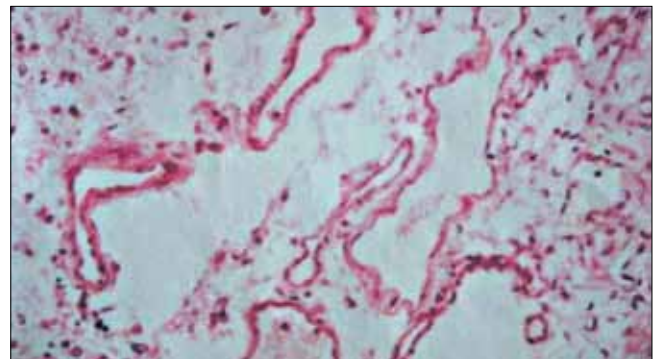


рис. 8: Микропрепарат головного мозга умершей пациентки Л., 2 мес, с голопрозэнцефалией, семилобарная форма. Рацемозная венозная ангиома в мягких оболочках мозга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

На КТ головного мозга визуализируются височные рога и часть задних рогов боковых желудочков мозга. Головной мозг разделен межполушарной щелью на две гемисферы.

При макроскопии головного мозга умершей больной Л., 2 мес, твердая мозговая оболочка была гладкой, блестящей, с резко полнокровными сосудами и усилением сосудистого рисунка. Головной мозг уменьшен в размерах, разделительная борозда между полушариями мелкая. Внутреннюю поверхность полушарий составляют небольшие группы извилин. При разделении гемисфер обнаружен общий желудочек (рис. 7) без боковых рогов с обнажением подкорковых структур. Эпендима желудочка гладкая, блестящая, с выраженным сосудистым рисунком. Вещество мозга слабо дифференцировано. При гистологическом исследовании головного мозга в мягких мозговых оболочках выявлены очаги ангиоматоза, представляющие группы тонкостенных кровеносных сосудов в рыхлой строме, что соответствует ангиодисплазии типа венозной рацемозной ангиомы (рис. 8).

В нашем исследовании голопроэнцефалия сочеталась с микроцефалией (50%) и вентрикуломегалией (25%). Выявлено значительное число сопутствующих врожденных пороков – аномалии лицевого скелета (100%), гипоплазия тимуса (75%), врожденные пороки сердца и магистральных сосудов (50%), гипоплазия надпочечников (50%), крипторхизм (50%), неполная лобуляция легких (25%), гипоплазия почек (25%), их сочетание.

Особенности неврологических нарушений при корковых дисгенезиях и сопутствующие аномалии развития внутренних органов

Анализ результатов пароксизмальных неврологических нарушений показал, что у умерших пациентов с КД на первом году жизни доминировал синдром Веста (32%), реже – миоклоническая эпилепсия младенчества (4%) и синдром Отахара (4%). Среди умерших пациентов старшего возраста были диагностированы различные формы симптоматической фокальной эпилепсии: лобно-височная – 24%, височная – 20%, лобная – 16%.

Тяжесть течения эпилепсии определялась возрастом дебюта и структурой эпилептических приступов. В 94% наблюдений манифестация эпилептических приступов в группе умерших детей с КД была на первом году жизни.

Двигательные и когнитивные расстройства различной степени отмечались у всех пациентов с КД.

В большинстве публикаций, касающихся клинической картины КД, описаны в основном внешние сопутствующие аномалии развития и только в единичных работах представлены врожденные пороки развития внутренних органов при анализе аутопсий. Для восполнения данного пробела нами проанализировано 50 аутопсий пациентов с КД. Голопроэнцефалия и полимикрогирия в 100%, а микроцефалия в 62,5% случаев сочетались с аномалиями развития внутренних органов, чаще других с пороками развития сердца и магистральных сосудов (32 случая из 50, 64%) (рис. 9).

К тяжелым формами сопутствующих аномалий развития внутренних органов относятся открытый артериальный проток, микрокардия, коарктация брюшной аорты и стеноз

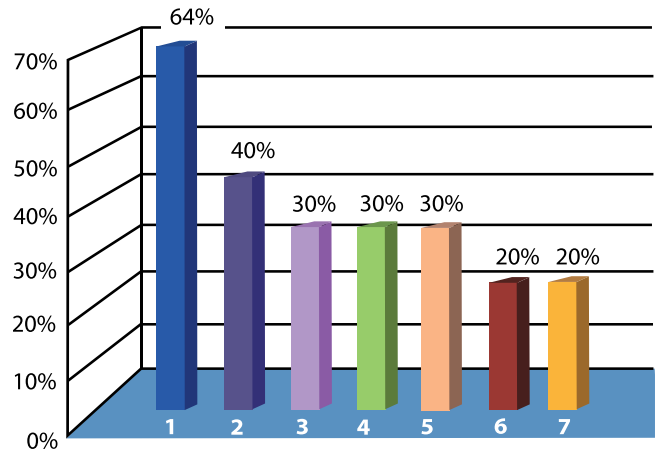


рис. 9: Структура сопутствующих аномалий развития внутренних органов: 1 – пороки развития сердца и магистральных сосудов; 2 – гипоплазия тимуса; 3 – поликистоз почек; 4 – гипоплазия надпочечников; 5 – аномалии кишечника; 6 – гипоплазия селезенки; 7 – неполная лобуляция легких.

устья аорты. По данным Г.И. Лазюка (1991), названные пороки развития сердца формируются на 4–8 нед беременности, что нарушает оптимальные условия дальнейшего развития мозга, в т.ч. нейробластную миграцию. Кроме того, подобные сочетания следует учитывать при прогнозе состояния ребенка, целесообразно провести дополнительные обследования и назначить соответствующую терапию.

На втором месте по частоте встречаемости сопутствующих аномалий внутренних органов была гипоплазия тимуса (20 случаев из 50, 40,0%), гипоплазия коры надпочечников (15 случаев из 50, 30,0%), гипоплазия селезенки (10 случаев из 50, 20,0%), которые, по-видимому, сформировались во второй половине беременности, а по тератогенному периоду совпадали с гирификацией и усложнением корковой цитоархитектоники.

На третьем месте оказались другие врожденные пороки развития внутренних органов (15 случаев из 50, 30%), среди которых преобладали гипоплазия и поликистоз почек, эмбриональная пупочная грыжа, пилоростеноз, незавершенный поворот кишечника, гипоплазия левой доли печени. Подобные дисплазии имеют различные терминационные периоды. Так, гипопластическая или кистозная дисплазия почек возникает до 37-го дня эмбриональной жизни, а пороки развития кишечника – на 3–5 мес беременности, совпадая по времени с началом нейробластной миграции.

На четвертом месте – неполная лобуляция легких (10 случаев из 50, 20,0%) в виде недоразвития отдельных долей или сегментов либо отсутствие третьей доли в правом легком, что снижает функциональные возможности дыхательной системы у детей с КД. По терминационному периоду нарушение лобуляции легких возникает на 8 нед гестации, что соответствует периоду нейробластной миграции.

Причины летальных исходов

Важными клиничко-морфологическими аспектами проблемы КД у детей с эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией являются продолжительность жизни и распределение летальных исходов по возрасту.

Максимальный пик летальности был зафиксирован у 21 умершего ребенка (42,0%) на 1–2 годах жизни. В это число вошли все наблюдения голопроэнцефалии, 3 из 5 наблюдений полимикрогирии и 14 наблюдений микроцефалии. Второй пик летальности – 13 наблюдений – отмечен при микроцефалии в промежутке 2,5–4,5 лет. В дальнейшем летальные исходы у пациентов с микроцефалией выявлены в 1–2 случаях с 5 по 9 годы жизни, и минимальный пик летальности отмечен в возрасте 13–14 лет. Установлено, что у 2 умерших пациентов микроцефалия сочеталась с полимикрогирией.

Можно заключить, что смертность пациентов с КД характеризуется тремя возрастными пиками: максимальный – первые 3 года жизни, средний – 6–7 лет и высокий – 12–14 лет.

Непосредственной причиной смерти являлись: бронхопневмония (64,0%), острые вирусные респираторные заболевания, сепсис и полиорганная недостаточность (по 10,0%), остальные причины – 6%. Как и предполагалось, наименьшая продолжительность жизни оказалась у пациентов с наиболее тяжелыми формами КД (голопроэнцефалия) и максимальным сопутствующим соматическим «грузом», что подчеркивает необходимость их ранней диагностики и коррекции. Чаще всего в патолого-анатомических диагнозах доминирует пневмония как следствие недостаточности иммунных органов и незрелости легочной ткани, т.е. в итоге смерть наступает от острой легочно-сердечной недостаточности и гипоксии мозга. Это подтверждено при непосредственном морфологическом изучении головного мозга у умерших пациентов с КД.

Несмотря на трудности разграничения прижизненных и агональных изменений нейронов, мы склонны относить их вакуолярную дегенерацию, выявлявшуюся в исследованных случаях, к прижизненному состоянию. Дело в том, что в препаратах обнаруживались признаки хронической гипоксии, морфологическими маркерами которой служат нередко встречающиеся очаги кальцификации рядом с грануловакуолярной дегенерацией нейронов или в зоне погибших нейронов.

Таким образом, указанные церебральные изменения подтверждают наличие выраженной соматической патологии, сопровождающей обследованные случаи КД.

Обсуждение

В настоящем исследовании выраженный дефицит массы головного мозга обнаружен у всех пациентов с микроцефалией, тогда как для других форм КД дефицит массы мозга не столь характерен: при полимикрогирии и голопроэнцефалии выявлена слабая тенденция к снижению массы мозга.

Рис. 10 наглядно иллюстрирует недостаточную информативность широко используемого в клинической практике измерения окружности головы для диагностики микроцефалии, особенно при наличии так называемой «внешней» гидроцефалии (скопление избыточного количества ликвора в субарахноидальном пространстве).

Соответствующие диспропорции объема мозга и диаметра черепной коробки отмечены при рентгеновском исследовании черепа, а также при проведении пренатальной ней-

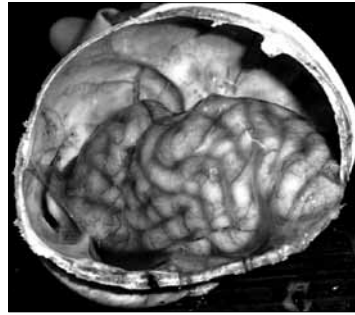


рис. 10: Макропрепарат головного мозга умершего мальчика А., в возрасте 1 года 7 мес. Сочетание микроцефалии и пахигирии, дефицит массы мозга – 71,7%.

росонографии. Так, в ранних публикациях U. Chitkara et al. (1987) результаты пренатальной нейросонографии у беременных женщин подтвердили слабую корреляцию между бипариетальным размером головы плода (ниже среднего размера) и наличием постнатальной микроцефалии.

Для дальнейшей оценки морфогенеза микроцефалии важно знать, с какими другими дисплазиями коры она сочетается. В этом случае наиболее объективными представляются данные аутопсии. Оказалось, что у 25 из 40 аутопсий (62,5%) выявлены сочетание микроцефалии с различными врожденными пороками развития головного мозга. Следовательно, микроцефалия не является изолированным пороком развития коры, и существенный вклад в суммарное снижение массы мозга вносят атрофические процессы в других его отделах. Доказательной представляется концепция о стимуляции апоптоза нейронов в условиях избытка клеток в процессе нормальной нейробластной миграции. Данная концепция объясняет наличие у детей изолированной микроцефалии (в нашем материале – 37,5%) с аутосомно-рецессивным типом наследования, т.е. дефектами тех генов, которые регулируют апоптоз или ингибируют экспрессию апоптотических генов [30]. При этом большинство наблюдений микроцефалии сопровождается нарушениями нейробластной миграции, что приводит к сопутствующим аномалиям развития мозга или микроцефалии в составе сочетанных врожденных пороков развития.

При анализе аутопсий пациентов с полимикрогирией и голопроэнцефалией различные церебральные аномалии были выявлены в 100% случаев, включая внутреннюю гидроцефалию, гипоплазию продолговатого мозга и мозжечка и т.д.

Таким образом, КД сочетаются с врожденными пороками развития других отделов головного мозга, а диагностика так называемых изолированных форм основывается на доминирующих макроскопических признаках, что подтверждается при анализе аутопсийного материала.

При сочетанной церебральной патологии существуют трудности дифференциальной диагностики доминирующего порока развития головного мозга. Сложен анализ гистологического послойного строения коры умерших пациентов разного возраста, что объясняется рядом объективных обстоятельств. Во-первых, в младшем возрасте не всегда можно распознать все слои коры больших полушарий головного мозга, находившиеся на разных стадиях развития вплоть до 12–14 лет и значительно различающиеся по отделам коры. Во-вторых, аутопсии коры головного мозга взяты без учета стандартных полей и зон и на разных сроках после смерти детей, что приводит к разному

объему посмертных изменений головного мозга. Несмотря на перечисленные трудности, нам удалось выявить основные варианты нарушения citoархитектоники коры больших полушарий головного мозга при разных формах ее дисплазии. Как было показано выше, при микроцефалии, полимикрогирии и голопрозэнцефалии преобладала дискоординация слоев коры больших полушарий, чаще всего в виде отсутствия их дифференциации, исчезновения одних и преобладания других компонентов. При этих изменениях прослеживается четкая связь макропатологии извилин и строения подлежащей коры, что обусловлено, вероятно, общими механизмами морфогенеза макро- и микроскопических эквивалентов дисплазии коры головного мозга. Общим структурным признаком всех морфологически верифицированных видов КД является разнообразная картина дезорганизации и ламинации слоев коры, что отмечали и другие авторы [12] в отношении пахигирии и полимикрогирии с выявлением четырехслойной коры. Наши данные подтверждают аномальное строение коры больших полушарий головного мозга даже в тех участках, которые были взяты на гистологическое исследование случайно.

К сожалению, даже современные прижизненные нейровизуализационные исследования в ряде случаев не всегда могут верифицировать распространенность структурного дефекта мозговой ткани. В нашем исследовании у 20 пациентов с КД (40%) имело место частичное расхождение заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов (не были распознаны сопутствующие церебральные аномалии развития головного мозга).

Таким образом, при летальных исходах у 50 пациентов с КД максимально информативным диагностическим методом было постмортальное морфологическое исследование головного мозга, выявляющее поражение на органном, тканевом и клеточном уровнях.

Гистологическое исследование головного мозга умерших пациентов с микроцефалией, полимикрогирией и голопрозэнцефалией, несмотря на очевидные различия данных вариантов церебральных аномалий, выявило ряд общих признаков – редукцию числа и плотности нейронов, нарушение корковой citoархитектоники, наличие крупных дизморфичных нейронов. Полученные данные подтверждают принадлежность указанных форм патологии к группе КД [4].

Во всех случаях КД на аутопсиях были обнаружены сопутствующие аномалии развития внутренних органов. По срокам антенатального формирования (терминационный период и морфогенез) соматические дисплазии совпадали с дисгенезиями коры головного мозга.

Таким образом, впервые на большом аутопсийном материале нами представлен нозологический спектр врожденных пороков развития внутренних органов с их распределением по системам и частоте встречаемости. Многие из изученных соматических дисплазий вносят весомый вклад в общую и перспективную оценку здоровья детей, страдающих КД, что важно учитывать при обследовании и назначении дифференцированного лечения.

Список литературы

1. Загорская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 8: 66–72.
2. Иллариошкин С.Н., Загорская И.А., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2002; 5: 47–51.
3. Лазюк Г.И. Тератология человека. 2-е изд. М.: Медицина, 1991.
4. Милованов А.П., Милованова О.А. Макро- и микроскопическая систематика пороков развития головного мозга у детей. Архив патол. 2011; 5: 23–26.
5. Милованова О.А. Дисгенезии коры головного мозга у детей, ассоциированные с эпилептическим синдромом и симптоматической эпилепсией. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011.
6. Петрухин А.С. Детская неврология: Учебник. В 2-х т. М.: ГЭОАР-Медиа. 2009.
7. Скворцов И.А., Адашинская Г.А., Нефедова И.В. Модифицированная методика нейропсихологической диагностики и коррекции при нарушениях развития высших психических функций у детей: Учебно-метод. пособие. М., 2000.
8. Скворцов И.А. Неврология развития: Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2008.
9. Темин П.А., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. и др. Инфантильные спазмы и синдром Веста. В кн.: Диагностика и лечение эпилепсии у детей. М.: Можайск-Терра. 1997: 287–354.
10. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
11. Andermann F. Cortical dysplasias and epilepsy: a review of architectonic, clinical, and seizure patterns. Adv. Neurol. 2000; 84: 479–496.
12. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005; 65: 1873–1887.
13. Battaglia G., Pagliardini S., Ferrario A. et al. Alpha Ca MK II and NMDA receptor subunit expression in epileptogenic cortex from human periventricular nodular heterotopias. Epilepsia 2002; 43 (Suppl. 5): 209–216.
14. Becker A.J., Urbach H., Scheffler B. et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis. Ann. Neurol. 2002; 52: 29–37.
15. Bentivoglio M., Tassi L., Pech E. et al. Cortical development and focal cortical dysplasia Epileptic Disord. 2003; 5 (Suppl. 2): S27–34.
16. Bullen P.J., Rankin J.M., Robson S.C. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 184: 1256–1262.
17. Chitkara U., Rosenberg J., Chervenak F.A. et al. Prenatal sonographic assessment. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 156: 1069–1074.
18. Englund C., Folkerth R.D., Born D. et al. Aberrant neuronalglial differentiation in Taylor-type focal cortical dysplasia (type II A/B). Acta Neuropathol. 2005; 109: 519–533.

19. Golden J.A. Holoprosencephaly. A defect in brain patterning. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57: 991–999.
20. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor. *Russian Journal of Genetics* 2002; 38; 12: 1447–1451.
21. Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Ovchinnikov I.V. et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia. *J. Neurol.* 1996; 243: 506–510.
22. Kothare S.V., Van Landingham K., Armon C. et al. Seizure onset from periventricular nodular heterotopias; depth-electrode study. *Neurology* 1998; 51: 1723–1727.
23. Meagher-Villemure K., Gebhard S., Willemure J.-G. Balloon cells in different pathological entities. *Can. J. Neurol. Sci.* 2001; 28: 369–375.
24. Morris E.B., Parisi J.E., Buchhalter J.R. Histopathologic findings of malformations of conical development in an epilepsy surgery cohort. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1163–1168.
25. Muller R.F., Jong I.D. Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill Livingstone, 2001: 225–237.
26. Norman M., Mc Gillivray B.C., Kalousek D.K. et al. Neuronal migration disorders and cortical dysplasias. In: congenital malformations

of the brain. In: Pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects (eds. M.G. Norman, B.L. Mc Gillivray, D.K. Kalousek et al.). New York: Oxford University Press, 1995: 223–243.

27. Oh H.S., Lee M.C. et al. The absolute configuration of prunioside A from *Spiraea prunifolia* and biological activities of related compounds. *Phytochem.* 2004; 64: 1113–1118.

28. Periquet M., Lücking C.B., Vaughan J.R. et al. Origin of the mutations in the *parkin* gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from founder effects. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 617–626

29. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Neuropathologic research strategies in holoprosencephaly. *J. Child. Neurol.* 2001; 16: 918–931.

30. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Section A. Neurodevelopment and Pathological Substrates of Epilepsy. In: Cerebral development and malformations (eds. J.H. Menkes., H.B. Sarnat, B.L. Maria). Child Neurology/Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2005: 1100–1120.

31. Tassi L., Garbelli R., Colombo N. et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to istopathology. *Epileptic Disord.* 2010; 12: 181–191.

Clinical and morphological analysis of cortical dysplasias accompanied by epileptic syndromes and symptomatic epilepsy in children

O.A. Milovanova, L.V. Kalinina, A.P. Milovanov, L.P. Katasonova, I.E. Tambiev, S.Kh. Biche-ool, L.N. Kask

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);
Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia); Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital (Moscow, Russia);
Morozov Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia)*

Keywords: cortical dysplasias, microcephaly, polymicrogyria, holoprosencephaly, cortical cytoarchitecture abnormality, autopsy.

Clinical and morphological correlations in the group of cortical dysplasias accompanied by the development of an epileptic syndrome were performed based on 50 autopsies. The diagnosis of microcephaly was confirmed in 40 patients who died; polymicrogyria was detected in 6 cases; holoprosencephaly was detected in 4 cases. Analysis of the consequences of paroxysmal neurological disorders revealed that the West syndrome in the first year of life dominated in 32% of died patients with cortical dysplasias, myoclonic epilepsy of infancy in 4% of the cases, and the Ohtahara syndrome in 4% of the cases. The severity of epilepsy progression was determined by the onset age and the structure of epileptic seizures. Motor and cognitive disorders of

varying severity were noted in all patients with cortical dysplasias. Associated developmental anomalies of the internal organs were found in 100% of the cases. Microcephaly was combined with other congenital brain anomalies in 62.5% of the cases, while polymicrogyria and holoprosencephaly in 100% of the cases. A histological examination of the brain of dead patients with microcephaly, polymicrogyria, and holoprosencephaly revealed a number of common features, including a reduction in the number and density of neurons, abnormalities of the cortical cytoarchitecture, and the presence of large dysmorphic neurons. These findings confirm the fact that these forms of pathology belong to the group of cortical dysplasias.

Контактный адрес: Милованова Ольга Андреевна – докт. мед. наук, проф. каф. неврологии детского возраста, вед. науч. сотр. организационно-аналитического отдела Управления организации и координации научной деятельности ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Тел.: +7 (499) 254-79-51; e-mail: milovanova_olga@yahoo.com;

Калинина Л.В. – проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатр. ф-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Милованов А.П. – зав. лаб. патологии репродуктивной системы ФГБНУ «НИИ морфологии человека»;

Катасонова Л.П. – зав. патолого-анатомич. отд. ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»;

Тамбиев И.Е. – врач-невролог психоневрологич. отд. ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»;

Биче-оол С.Х. – врач-патологоанатом ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»;

Каск Л.Н. – зав. патолого-анатомич. отд. ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ».