

<https://doi.org/10.17116/jnevro201911904114>

Фенотипическая и нейровизуализационная дифференциация полимикрогирии у детей

В.И. ГУЗЕВА, И.В. ОХРИМ*, О.В. ГУЗЕВА, В.В. ГУЗЕВА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Изучить результаты обследования детей и оценить степень связи кортикальных нарушений с фенотипическими и нейровизуализационными особенностями полимикрогирии (ПМГ) у детей. **Материал и методы.** Проанализированы данные анамнеза, результатов неврологического осмотра, семиотики эпилептических приступов, данных нейровизуализационных и электрофизиологических исследований 27 пациентов с ПМГ. **Результаты и заключение.** По данным обследования пациентов с ПМГ прослеживается взаимосвязь распространенности кортикальной мальформации и повышенной частоты выявления аномалий развития внутренних органов, стигм дизэмбриогенеза, когнитивных и моторных нарушений.

Ключевые слова: порок развития головного мозга; полимикрогирия; симптоматическая эпилепсия.

Phenotypic and neuroimaging differentiation of polymicrogyria in children

V.I. GUZEVA, I.V. OKHRIM, O.V. GUZEVA, V.V. GUZEVA

St.-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St.-Petersburg, Russia

Objective. To study the results of the examination of children and to assess the degree of correlation of cortical disorders with phenotypic and neuroimaging characteristics of polymicrogyria (PMG). **Material and methods.** An analysis of disease history, neurological data, semiotics of epileptic seizures, neuroimaging and electrophysiological results was performed in 27 patients with PMG. **Results and conclusion.** Correlations between the prevalence of cortical malformation and the increased frequency of abnormalities in internal organs, stigma of dysembryogenesis, cognitive and motor disorders are shown.

Keywords: malformations of brain development; polymicrogyria; symptomatic epilepsy.

Кортикальные мальформации (КМ) все чаще признаются этиологическим фактором эпилепсии, умственной отсталости, аутизма и широкого спектра неврологических нарушений [1, 2].

На формирование КМ влияют фетальная церебральная ишемия, TORCH-инфекции (преимущественно цитомегаловирусная инфекция) и генетические мутации, нарушающие кортикогенез [3, 4]. Аномалии генов, регулирующих процессы нейрональной пролиферации, миграции и организации (*LIS1*, *DCX*, *ARX*, *RELN*, *VLDLR*, *ACTB*, *ACTG1*, *TUBG1*, *KIF5C*, *KIF2A* и *CDK5*), связаны с возникновением лиссэнцефалии, полимикрогирии (ПМГ), нейрональной клеточной гетеротопии. Также установлена связь между мутацией нескольких генов (*TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *DYNC1H1*), регулирующих функцию динамических компонентов клетки, и образованием лиссэнцефалии в комплексе с микроцефалией, ПМГ, дисгенезией мозолистого тела и гипоплазией мозжечка [5, 6].

ПМГ является одной из самых распространенных КМ и характеризуется образованием мелких, редуцированных извилин на 20–24-й неделе гестации, в период процессов нейрональной миграции и организации [7].

ПМГ генетически гетерогенна, и только у небольшого числа пациентов выявляется определенная генетическая мутация: при перисильвиарном синдроме (*Xq28*, *NSDHL*; *8q12.1q12.2*, *CHD7*), билатеральной височно-затылочной ПМГ (*6q21*, *FIG4*), билатеральной лобно-теменной ПМГ (*16q2.2*, *ADGRG1*; *16q24.3*, *TUBB3*) [8].

Распределение и локализация патологически измененных извилин могут быть диффузными и очаговыми, односторонними или двусторонними. Часто наблюдается уни- или билатеральная ПМГ в лобной, лобно-теменной, теменно-затылочной, затылочной и перисильвиарной области.

Особенно тяжелые проявления заболевания описаны при синдромальной генетической патологии: расстройства спектра Зеллвегера, синдром Айкарди, врожденные мышечные дистрофии, синдром моносомии 1p36 хромосомы, синдром делеции хромосомы 2p16.1-p15, CEDNIK-синдром, синдром мегалэнцефалия-полимикрогирия-полидактилия-гидроцефалии, X-связанные КМ, синдромы Жубера, Галловей—Мовата, Кноблоха (табл. 1).

ПМГ является высокоэпилептогенным поражением головного мозга. В детском возрасте эпилепсия диагностируется в 70–80% случаев у пациентов с выявленной ПМГ [9, 10]. Наблюдаются различные варианты эпилептических приступов: тонические, атонические, тонико-клонические, фокальные, генерализованные, фокальные с вторичной генерализацией, атипичные абсансы. Менее характерны миоклонические приступы и инфантильные спазмы. Частота приступов также варьирует от частых, ежедневных, до относительно редких. Истинная фармакорезистентность ожидается более чем в половине случаев эпилепсии [11].

Электроэнцефалографическая (ЭЭГ) картина коррелирует с формой эпилепсии и локализацией КМ. При этом генерализованная и/или региональная эпилептиформная активность часто регистрируется на измененном фоне.

Таблица 1. Генетические синдромы, ассоциированные с ПМГ и эпилепсией

Table 1. Genetic syndromes, associated with PMG and epilepsy

Генетические синдромы	Выявленные мутации	Клинические и фенотипические проявления, нейровизуализация
Синдром Айкарди	Xp22	Аномалии глаз, внутренних органов, черепно-лицевые деформации (плоский нос, большие уши, редкие брови), эпилепсия. Множественные аномалии развития головного мозга: агенезия мозолистого тела, ПМГ, лиссэнцефалия, пахигирия, нейрональные клеточные гетеротопии [7]
Синдром роландической эпилепсии с умственной отсталостью и недоразвитием речи	Xq21.33-q23 SRPX2	Умственная отсталость, роландическая эпилепсия, двусторонняя перисильвиарная ПМГ [12, 13]
X-связанные корковые мальформации	Xq28 NSDHL MECP2	Микроцефалия, удлиненное лицо, тонкий корпус, конечности, когнитивные, психические нарушения, эпилепсия. Перисильвиарная ПМГ, пахигирия. Синдром Ретта [14]
Синдром моносомии 1p36 хромосомы	1p36.3	Задержка в развитии, умственная отсталость, микроцефалия, эпилепсия, патология глаз, пороки развития сердца, гипотиреоз, лицевые дисморфии. Перисильвиарная ПМГ, агенезия мозолистого тела, пахигирия, гидроцефалия [15]
Синдром делеции хромосомы 2p16.1-p15	2p16.1-p15	Микроцефалия, лицевые дисморфии, множественные аномалии внутренних органов, задержка психомоторного развития, умственная отсталость, аутизм. ПМГ, пахигирия, гипоплазия мозолистого тела [16]
Синдром Мовата—Вилсона Синдром Голдберга—Шпринцена	2q21-q23, ZEB2, RAB3, GAP1;10q22 KIAA1279	Умственная отсталость, микроцефалия, черепно-лицевые деформации, эпилепсия, множественные аномалии развития внутренних органов, болезнь Гиршпрунга. Билатеральная ПМГ [17]
Кортикальная дисплазия в комплексе с другими аномалиями головного мозга, тип 2	2q23.1-q23.2 KIF5C	Тетраплегия, умственная отсталость, стереотипии, эпилепсия. Тонкое мозолистое тело, ПМГ [18]
ПМГ, микроцефалия	3p24.1 EOMES, TBR2	Мышечная гипотония, задержка развития. Билатеральная ПМГ, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела [19]
Синдром мегалэнцефалии — капиллярной мальформации	3q26.32 PIK3CA	Мышечная гипотония, оромоторная дисфункция, умственная отсталость, ангиомы. Мегалэнцефалия, гидроцефалия, ПМГ [20]
Синдром псевдо-TORCH 1	5q13.2, OCLN	Врожденная микроцефалия, патология глаз, тяжелая задержка психомоторного развития, эпилепсия. ПМГ, внутрочерепные кальцификаты [21]
Билатеральная височно-затылочная ПМГ	6q21 FIG4	Эпилепсия, статусное течение, психиатрические нарушения, галлюцинации. Височно-затылочная ПМГ [22]
Синдром Жубера	6q23.3 ANI1 Мутации >30 генов	Нарушение дыхания, мышечная гипотония, атаксия, патология глаз. Гипоплазия червя мозжечка, удлинение и утолщение передней ножки мозжечка, ПМГ [23]
Кортикальная дисплазия в комплексе с другими аномалиями головного мозга, тип 7	6p25.2 TUBB2B	Тетраплегия, умственная отсталость, эпилепсия. ПМГ, гетеротопия, пахигирия, лиссэнцефалия, гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела
Перисильвиарный синдром	7q31.1 FOXP2	Умственная отсталость, нарушение речи, глотания
Перисильвиарная ПМГ и SHARDG-синдром	8q12.1q12.2 CHD7	Колобома, атрезия хоан, аномалии уха, аномалии сердца, аномалии половых органов, задержка в развитии [24]
Синдром Галловей—Мовата	15q25.2, WDR73	Микроцефалия, лицевые дисморфии, аномалии ушей, нарушение зрения, задержка психомоторного развития, умственная отсталость, эпилепсия. Патология мочевыделительной системы, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. ПМГ, пахигирия, атрофия мозжечка, гипоплазия мозолистого тела [25]
Билатеральная лобно-теменная ПМГ	16q2.2 ADGRG1 (GPR56) 16q24.3 TUBB3	Задержка в развитии, умственная отсталость, мозжечковая атаксия, эпилепсия. Билатеральная лобно-теменная ПМГ, перисильвиарная ПМГ, дисплазия мозжечка, лиссэнцефалия, агенезия мозолистого тела [26]
Синдром микроцефалии, низкий рост и ПМГ (с судорогами и без них)	18q22.2 RTTN	Низкий рост, микроцефалия, умственная отсталость, эпилепсия. Диффузная ПМГ, пахигирия, лиссэнцефалия, гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела [27]
Микроцефалия первичная с или без КМ	19q13.12 WDR62	Умственная отсталость, расстройства аутистического спектра (РАС), эпилепсия. ПМГ, лиссэнцефалия, шизэнцефалия, гипоплазия мозолистого тела, мозжечка, микроцефалия
Синдром мегалэнцефалия-ПМГ-полидактилия-гидроцефалии	Гены <i>AKT3</i> , <i>CCND2</i> , <i>19p13.11</i> <i>PIK3R2</i>	Полидактилия. Задержка в развитии, оромоторная дисфункция, дисфагия. Эпилепсия. Мегалэнцефалия, билатеральная перисильвиарная ПМГ, гидроцефалия [20]

Окончание табл. 1 см. на след. стр.

Таблица 1. Генетические синдромы, ассоциированные с ПМГ и эпилепсией (окончание)

Table 1. Genetic syndromes, associated with PMG and epilepsy

Генетические синдромы	Выявленные мутации	Клинические и фенотипические проявления, нейровизуализация
Синдром Адамса—Оливера, тип 1, тип 2	19p13.2 DOCK6 3q13.32-q13.33 ARHGAP31	Микроцефалия, лицевой дисморфизм, умственная отсталость, ПМГ, вентрикуломегалия [28]
Синдром Кноблоха, тип 1	21q22.3 COL18A1	Умственная отсталость, аномалии глаз, дефект черепа, энцефалоцеле. ПМГ, агенезия прозрачной перегородки, пахиригия, гетеротопия [29]
Кортикальная дисплазия в комплексе с другими аномалиями головного мозга, тип 8	22q11.21 TUBA8	Мышечная гипотония, глубокая умственная отсталость, гипоплазия зрительного нерва, диффузная ПМГ, агенезия мозолистого тела [5]
CEDNIK-синдром	22q11.21 SNAP29	Микроцефалия, задержка психомоторного развития, периферические нейропатии, кератодермии, ихтиоз. Пахиригия, перисильвиарная ПМГ, гипоплазия мозолистого тела [30]
Синдром Ди Джорджи	22q11.21 DGCR2, ESS2	Гипоплазия зрительного нерва, микроцефалия, задержка психомоторного развития, эпилепсия. Диффузная ПМГ [13]
Расстройства спектра Зеллвегера (синдром Зеллвегера, неонатальная адренолейкодистрофия, болезнь Рефсума)	Мутации в >12 генах, в 70% — в гене PEX1	Мышечная гипотония, проблемы с кормлением, нарушение зрения, слуха, эпилепсия. Кортикальные мальформации: ПМГ, лиссэнцефалия, пахиригия
Врожденные мышечные дистрофии (синдром Уокера—Варбурга, врожденная мышечная дистрофия, тип Фукуямы, цереброокулярная миодистрофия)	ISPD, POMT1, POMT2, POMGNT1, FKTN, FKRP, LARGE1	Мышечная гипотония, мозжечковые нарушения, аномалии глаз, эзотропия, задержка психомоторного развития, эпилепсия. Кортикальные мальформации: лиссэнцефалия, ПМГ. Гипоплазия мозжечка, гидроцефалия [31]
Синдром Деллемана (окуло-цереброкутанный синдром)	—	Аномалии глаз, дефекты кожи, эпилепсия. Фронтальная ПМГ, узловатая гетеротопия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, гидроцефалия [32]

Использование высокоразрешающих магнитно-резонансных томографов (МРТ) позволяет дифференцировать мальформации головного мозга. При ПМГ обнаруживаются мелкие, деформированные извилины, неглубокие борозды, иногда — утолщение коркового слоя до 8—12 мм. Характерным визуализационным признаком мальформации является «зубчатость» внутреннего и наружного краев корковых слоев. В 25% случаев обнаруживается локальное или диффузное изменение сигнала от белого вещества по типу демиелинизации или глиоза, что более характерно для перенесенных ребенком внутриутробных инфекций, ишемического инсульта или метаболических нарушений. При перисильвиарном синдроме определяется характерный визуализационно-морфологический дефект: «пустые Сильвиевы щели» [11].

Компьютерная томография (КТ) головного мозга считается малоинформативным методом диагностики ПМГ, используется для выявления кальцификатов и петрификатов у детей, перенесших внутриутробные инфекции.

Цель исследования — изучить результаты обследования детей и оценить степень связи кортикальных нарушений и фенотипических и нейровизуализационных особенностей заболевания у детей.

Материал и методы

Проведен анализ данных анамнеза, результатов неврологического осмотра, семиотики эпилептических приступов, данных нейровизуализационных и электрофизиологических исследований 27 пациентов с ПМГ, которые прошли обследование и лечение в отделении психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического ме-

дицинского университета в период с 2012 по 2017 г. В данное исследование включены 16 мальчиков и 11 девочек, средний возраст $8,2 \pm 7,9$ года (возраст от менее 1 мес до 16 лет).

Включение проводили при выявлении ПМГ любой локализации у детей до 18 лет с диагностированной эпилепсией (≥ 2 неспровоцированных приступов или 1 неспровоцированный приступ с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, подтверждающей диагноз эпилепсии), при наличии высококачественных клинических, визуальных и лабораторных данных. Данную группу составили пациенты без подтвержденного генетического синдрома или метаболического заболевания. Всем обследуемым проводили комплексную диагностику с обязательным исследованием МРТ (не менее 1,5 Тл), ЭЭГ, избирательно проводили видео-ЭЭГ-мониторинг.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов в зависимости от локализации ПМГ и данные о возрасте дебюта эпилептических приступов представлены в **табл. 2**.

Характеристика неврологического статуса, результаты осмотра и дополнительные данные обследования пациентов представлены в **табл. 3**.

На МРТ головного мозга у детей с ПМГ выявлена сопутствующая патология: аномалии развития мозжечка, гипоплазия мозолистого тела, увеличение желудочков, наружных ликворных пространств, аномалия белого вещества, энцефаломалия. Кроме того, в сочетании с ПМГ обнаружены иные КМ: шизэнцефалия, лиссэнцефалия, нейрональные клеточные гетеротопии.

У 13 пациентов с ПМГ установлено одностороннее поражение с преимущественным участием лобной доли ($n=9$;

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации ПМГ и возраста дебюта эпилептических приступов
Table 2. Distribution of patients in dependence of location of PMG and age of debute of epilepsy

Локализация КМ	Число пациентов	Средний возраст дебюта эпилепсии
Унилатеральная ПМГ:	13 (48,2%)	
лобная	6	7 мес
перисильвиарная	3	4 мес
лобно-теменная	2	2 года 8 мес
лобно-височная	1	5 мес
теменно-затылочная	1	8 лет
Билатеральная ПМГ:	9(33,3%)	
лобная	3	5 лет
перисильвиарная	3	3 мес
лобно-теменная	2	5 мес
лобно-височная	1	9 мес
Диффузная ПМГ	5 (18,5%)	3 мес
Всего	27 (100%)	До 6 мес — 13 (48,2%) С 6 мес до 1 года — 8 (29,6%) С 1 года до 3 лет — 2 (7,4%) С 3 до 10 лет — 2 (7,4%) С 10 до 16 лет — 2 (7,4%)

Таблица 3. Результаты осмотра, неврологический статус и данные дополнительного обследования пациентов с ПМГ
Table 3. Results of clinical and paraclinical investigation of patients with PMG

Выявленные нарушения	Диффузная ПМГ (n=5)		Билатеральная ПМГ (n=9)		Унилатеральная ПМГ (n=13)		Всего (n=27)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Двигательные	5	100	9	100	7	53,8	21	77,8
Когнитивные расстройства аутистического спектра (РАС)	5	100	9	100	11	84,6	25	92,6
Стигмы дизэмбриогенеза	5	100	3	33,3	2	15,4	10	37,0
Иные аномалии развития головного мозга	5	100	8	88,9	9	69,2	22	81,5
Аномалии развития внутренних органов	2	40,0	4	44,4	1	7,7	7	25,9

69,2%). Задержку психомоторного развития до наступления эпилепсии наблюдали у 1 (7,7%) ребенка. Фокальная эпилепсия с/без вторичной генерализации диагностирована у всех пациентов этой группы (n=13; 100%), средний возраст дебюта эпилептических приступов составил 9 мес (от 4 мес до 8 лет). При обследовании у пациентов выявлены стигмы дизэмбриогенеза (n=2; 15,4%), задержка моторного развития различной степени выраженности (n=7; 53,8%), когнитивные нарушения, РАС (n=11; 84,6%), аномалии развития внутренних органов (n=9; 69,2%). Иная патология головного мозга при нейровизуализации обнаружена у 9 (62,2%) пациентов.

Среди пациентов с ПМГ 9 имели двустороннее поражение, с преимущественным участием лобной доли (n=3; 33,3%) и перисильвиарной области (n=3; 33,3%). У большинства детей наблюдали задержку психомоторного развития до эпилепсии (n=5; 55,5%). Диагностирована преимущественно фокальная эпилепсия с/без вторичной генерализации (n=7; 77,7%). Средний возраст дебюта эпилептических приступов составил 5 мес (от 3 мес до 5 лет). В неврологическом статусе у пациентов выявлены стигмы дизэмбриогенеза (n=3; 33,3%), задержка моторного развития различной степени выраженности (n=9; 100%), когнитивные нарушения, РАС (n=9; 100%), аномалии развития внутренних органов (n=4; 44,4%). Иная патология головного мозга при нейровизуализации обнаружена у 8 (88,8%) пациентов.

У 5 пациентов с ПМГ выявили диффузное поражение кортикального слоя. Генерализованная эпилепсия и эпилептическая энцефалопатия диагностированы у 4 (80%) па-

циентов, средний возраст дебюта приступов составил 3 мес (от 14 дней жизни до 5 мес), с преобладанием эпилептических спазмов. В неврологическом статусе у пациентов выявлены стигмы дизэмбриогенеза (n=5; 100%), задержка моторного развития различной степени выраженности (n=5; 100%), когнитивные нарушения, РАС (n=5; 100%), аномалии развития внутренних органов (n=2; 40%). Иная патология головного мозга при нейровизуализации обнаружена у 5 (100%) пациентов.

Клинический пример

Приводим клиническое наблюдение двух пациенток-сестер с аномалиями развития головного мозга и эпилепсией.

Пациентка З.М., 14 лет 2 мес. Диагноз: унилатеральная ПМГ лобной и теменной долей справа, асимметрия больших полушарий головного мозга, микроцефалия. Левосторонний гемипарез. Системное недоразвитие речи, дизартрия тяжелой степени. Симптоматическая эпилепсия, спонтанная ремиссия в течение 6 лет.

При поступлении предъявлены жалобы на задержку в психоречевом и моторном развитии. Из анамнеза известно: первая беременность, протекала на фоне угрозы прерывания на ранних сроках, анемии, вирусной инфекции. Роды срочные. Голову держит с 5 мес, села в 1 год, пошла в 3 года. Первые слова появились в 4 года. Раннее закрытие родничка. С 2 до 8 лет наблюдались эпилептические тонические приступы длительностью до 2 мин, с частотой 1—2 раза в неделю. Противозэпилептическую терапию не

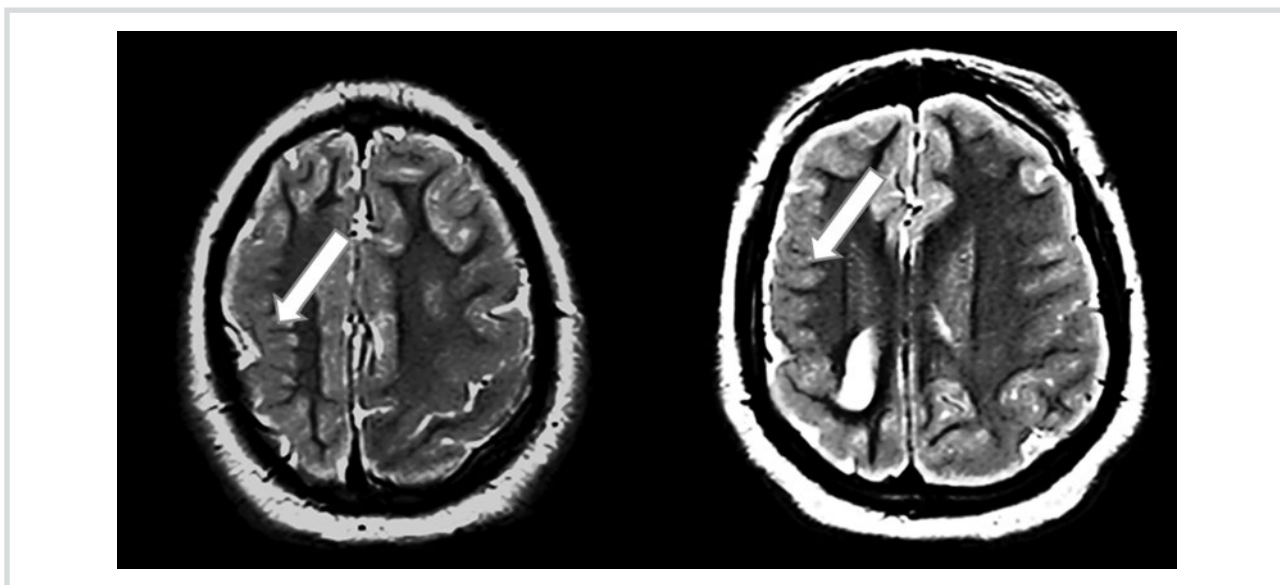


Рис. 1. ПМГ лобной и теменной долей справа (белая стрелка).

Асимметрия больших полушарий головного мозга.

Fig. 1. PMG of the frontal and parietal lobes on the right (white arrow).

Asymmetry of the cerebral hemispheres.

получала, проведены курсы нейрометаболической терапии (элькар 30%, пантогам). Наследственность: брат, 12 лет, (здоров); брат, 10 лет, (здоров); сестра, 3 года (аномалия развития головного мозга, лиссэнцефалия, микроцефалия, эпилепсия). При осмотре выявлены стигмы дизэмбриогенеза (микроцефалия, лицевые дисморфии), выраженный интеллектуально-мнестический дефицит, системное недоразвитие речи. Походка гемипаретическая, левосторонний гемипарез, гипотрофия и укорочение левых конечностей. Навыки опрятности, самообслуживания сформированы. В клинике проведено обследование: нейросонография (асимметрия боковых желудочков, микроцефалия), ЭЭГ (диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, возрастной ритм деформирован), МРТ головного мозга (МР-картина аномалии развития головного мозга: ПМГ лобной и теменной долей справа). Асимметрия больших полушарий головного мозга (рис. 1), электрокардиограмма — ЭКГ (нарушение сердечного ритма).

Девочка З.Р., 3 года 3 мес. Диагноз: аномалия развития головного мозга: лиссэнцефалия, микроцефалия. Спастический тетрапарез. Системное недоразвитие речи, дизартрия тяжелой степени. Симптоматическая эпилепсия.

При поступлении предъявлены жалобы на задержку в психоречевом и моторном развитии, нарушения поведения, сна. С 2 лет 6 мес отмечены эпилептические приступы: при просыпании возникают хриплое дыхание, слюнотечение, цианоз, клонические подергивания конечностей, с последующей вялостью, обмяканием. Длительность приступов до 2 мин с частотой несколько раз в неделю. Из анамнеза известно: беременность протекала на фоне угрозы прерывания на ранних сроках, вирусной инфекции. Роды срочные, длительные, гипоксия плода, по шкале Апгар 6—7 баллов. Голову держит с 5 мес, садится с 7 мес, первые шаги в 1 год. Раннее закрытие родничка. Наблюдается кардиологом (открытое овальное окно). Многократно проводились курсы нейрометаболической терапии для стимуляции развития моторных и психоречевых функций, без вы-

раженного положительного эффекта, более того, отмечено учащение эпилептических приступов с нарастанием поведенческих нарушений, гипервозбудимостью. Противозлепептические препараты не получала. При осмотре выявлены стигмы дизэмбриогенеза (микроцефалия, лицевые дисморфии), расторможенность, агрессивность, системное недоразвитие речи. Тетрапарез, походка спастическая. Навыков опрятности нет. В отделении проведены обследования: КТ головного мозга (участки уплотнения белого вещества перивентрикулярно переднему ругу бокового желудочка), МРТ головного мозга (лиссэнцефалия, микроцефалия, заместительная гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция (рис. 2)), ЭЭГ (зафиксированы диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, возрастной ритм замедлен, деформирован, эпилептиформных изменений нет). УЗИ органов брюшной полости (аномалия селезенки), ЭКГ (нарушение сердечного ритма). Ребенку назначено лечение: препарат вальпроевой кислоты с титрованием дозировки до 40 мг/кг/сут, элькар 30%, пантогам, витамин В₆. На фоне проводимой терапии приступы возникали реже, нормализовались сон, аппетит, уменьшились раздражительность, агрессивность.

Учитывая клинические и фенотипические проявления заболевания, можно предположить, что 2 девочки данной семьи унаследовали генетическую мутацию, которая вызвала нарушение процессов нейроонтогенеза, формирование КМ и другие аномалии развития.

Заключение

По данным обследования пациентов с ПМГ прослеживается связь распространенности КМ и повышенной частоты выявления аномалий развития внутренних органов, стигм дизэмбриогенеза, когнитивных и моторных нарушений.

В проведенном исследовании достоверных гендерных различий в клинической картине и локализации КМ не вы-

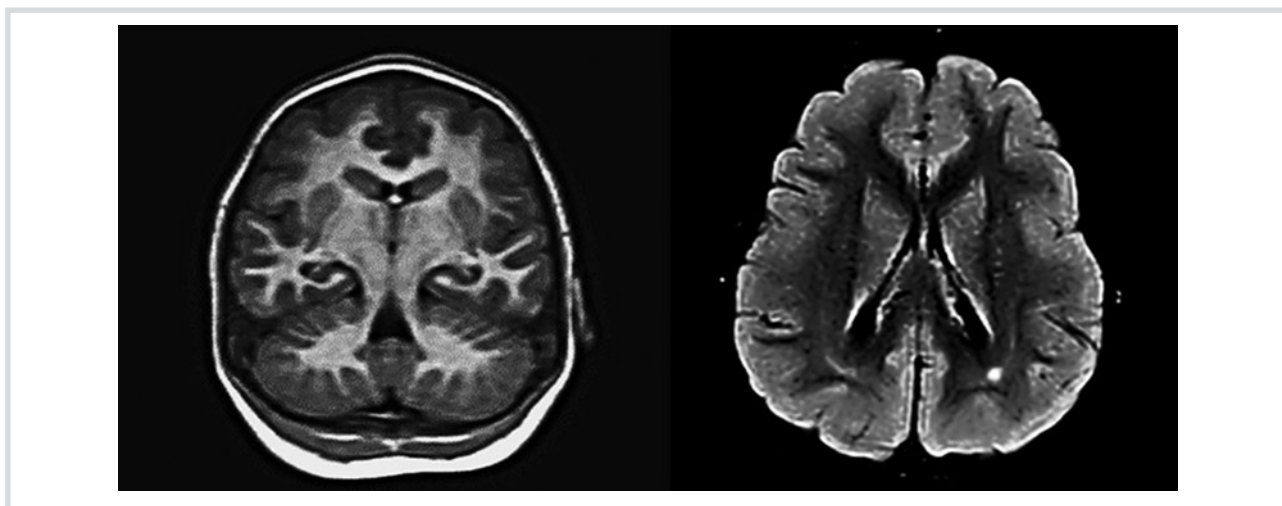


Рис. 2. Пациентка З.Р., 3 года 3 мес. Микроцефалия, лиссэнцефалия.

Fig. 2. Patient Z.R., 3 years 3 month. PMG, lissencephaly.

явлено. Отмечено преобладание односторонних форм ПМГ (48,2%) с локализацией в лобной области (46,1%).

В дебюте заболевания чаще зафиксированы фокальные приступы с/без вторичной генерализации ($n=21$; 77,8%) и эпилептические спазмы ($n=6$; 22,3%).

У большинства пациентов с унилатеральной ПМГ выявлена корреляция расположения эпилептогенного очага и морфологического дефекта (81,5%). Развитие эпилептических приступов наблюдали преимущественно в возрастном периоде от 0 до 6 мес (48,2%) и от 6 мес до 1 года (29,6%). Когнитивные нарушения, РАС, задержка моторного развития до возникновения эпилептических приступов, а также более ранний дебют эпилепсии отмечены при диффузной и билатеральной перисильвиарной ПМГ. В период течения эпилепсии значимый регресс в психомоторном развитии преобладал у пациентов с локализацией ПМГ в лобной области.

Семейный анамнез, особенности фенотипа, когнитивных и моторных нарушений являются дополнительными сведениями для диагностики синдромальной генетической патологии и возможного пути наследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гузева В.И. *Детская неврология. Клинические рекомендации*. Под ред. Гузевой В.И. Выпуск 1. М.: ИМКВ; 2015. [Guzeva V.I. *Pediatric Neurology. Clinical recommendations*. Pod red. Guzevoy V.I. Issue 1. M. 2015. (In Russ.).]
2. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Особенности современной терапии эпилепсии у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014;4:83-84. [Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. Features of modern therapy of epilepsy in children. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2014;4:83-84. (In Russ.).]
3. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *Am J Neuroradiol*. 1994;15:703-715.
4. Barkovich AJ, Rowley H, Bollen A. Correlation of prenatal events with the development of polymicrogyria. *Am J Neuroradiol*. 1995;16:822-827.
5. Abdollahi MR, Morrison E, Sirey T, Molnar Z, Hayward BE, Carr IM, Springell K, Woods CG, Ahmed M, Hattings L, Corry P, Pilz DT, Stoodley N, Crow Y, Taylor GR, Bonthron DT, Sheridan E. Mutation of the variant alpha-tubulin TUBA8 results in polymicrogyria with optic nerve hypoplasia. *Am J Hum Genet*. 2009;85:737-744.
6. Cederquist GY, Luchniak A, Tischfield MA, Peeva M, Song Y, Menezes MP, Chan W-M, Andrews C, Chew S, Jamieson RV, Gomes L, Flaherty M, Grant PE, Gupta ML Jr, Engle EC. An inherited TUBB2B mutation alters a kinesin-binding site and causes polymicrogyria, CFEOM and axon dysinnervation. *Hum Molec Genet*. 2012;21:5484-5499.
7. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005;65:1873-1887. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183747.05269.2d>
8. Poirier K, Saillour Y, Bahi-Buisson N, Jaglin XH, Fallet-Bianco C, Nabout R, Castelnaud-Ptakhine L, Roubertie A, Attie-Bitach T, Desguerre I, Genevieve D, Barnerias C, Keren B, Lebrun N, Boddaert N, Encha-Razavi F, Chelly J. Mutations in the neuronal beta-tubulin subunit TUBB3 result in malformation of cortical development and neuronal migration defects. *Hum Molec Genet*. 2010;19:4462-4473.
9. Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R, Dobyns WB, Kuzniecky R, Silver K, Van Bogaert P, Gillain C, David P, Ambrosetto G, Rosati A, Bartolomei F, Parmeggiani A, Paetau R, Salonen O, Ignatius J, Borgatti R, Zucca C, Bastos AC, Palmini A, Fernandes W, Montenegro MA, Cendes F, Andermann F. Familial perisylvian polymicrogyria: a new familial syndrome of cortical maldevelopment. *Ann Neurol*. 2000;48:39-48.
10. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. The CBPS Multicenter Collaborative Study. *Lancet*. 1993;341:608-612.
11. Охрим, И.В. Особенности диагностики, лечения и прогноза симптоматических эпилепсий у детей с пороками развития головного мозга: Дис.

В перспективе полученные данные должны быть сопоставлены с результатами молекулярно-генетического обследования пациентов с ПМГ для понимания специфической связи между генетическими мутациями, их последующим фенотипическим проявлением с целью установления корреляций генотипа и фенотипа при эпилепсии, оценки реакции пациентов на терапию.

С целью уменьшения риска рождения ребенка с ПМГ необходимо проводить генетическое консультирование, скрининг на генные мутации и хромосомные аномалии при наличии членов семьи с КМ.

Проведение генетического консультирования, скрининг на генные мутации и хромосомные аномалии у детей с ПМГ особенно актуальны при тяжелом течении эпилепсии, наличии моторного и интеллектуального дефицита до дебюта эпилепсии, наличии стигм дизэмбриогенеза и сопутствующих аномалий развития внутренних органов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- ... канд. мед. наук. СПб. 2016. [Okhrim IV. *Diagnostic features, treatment and prognosis of symptomatic epilepsy in children with malformations of the brain*: Dis. ... kand. med. nauk. SPb. 2016. (In Russ.)].
12. Reinthaler EM, Lal D, Jurkowski W, Feucht M, Steinbock H, Gruber-Sedlmayr U, Ronen GM, Geldner J, Haberlandt E, Neophytou B, Hahn A, Altmüller J, Thiele H, Toliat MR, EuroEPINOMICS Consortium, Lerche H, Nürnberg P, Sander T, Neubauer BA, Zimprich, F. Analysis of ELP4, SRPX2, and interacting genes in typical and atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:89-93.
 13. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer IE, Massacrier A, Valenti MP, Roedel-Trevisiol N, Jamali S, Beclin C, Seegmüller C, Metz-Lutz MN, Lemaître A, Delepine M, Caloustian C, de Saint Martin A, Bruneau N, Depéris D, Mattéi MG, Flori E, Robaglia-Schlupp A, Lévy N, Neubauer BA, Ravid R, Marescaux C, Berkovic SF, Hirsch E, Lathrop M, Cau P, Szepletowski P. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Molec Genet*. 2006;15:1195-1207.
 14. McLaren KW, Severson TM, du Souich C, Stockton DW, Kratz LE, Cunningham D, Hendson G, Morin RD, Wu D, Paul JE, An J, Nelson TN, Chou A, DeBarber AE, Merken LS, Michaud JL, Waters PJ, Yin J, McGilivray B, Demos M, Rouleau GA, Grzeschik KH, Smith R, Tarpey PS, Shears D, Schwartz CE, Gecz J, Stratton MR, Arbour L, Hurlburt J, Van Allen MI, Herman GE, Zhao Y, Moore R, Kelley RI, Jones SJ, Steiner RD, Raymond FL, Marra MA, Boerkoel CF. Hypomorphic temperature-sensitive alleles of NSDHL cause CK syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;87:905-914.
 15. Campeau PM, Ah Mew N, Cartier L, Mackay KL, Shaffer LG, Der Kaloustian VM, Thomas MA. Prenatal diagnosis of monosomy 1p36: a focus on brain abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet*. 2008;146A:3062-3069.
 16. Balci TB, Sawyer SL, Davila J, Humphreys P, Dyment DA. Brain malformations in a patient with deletion 2p16.1: a refinement of the phenotype to BCL11A. *Europ J Med Genet*. 2015;58:351-354.
 17. Murray SB, Spangler BB, Helm BM, Vergano SS. Polymicrogyria in a 10-month-old boy with Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(10):2402-2405.
 18. Poirier K, Lebrun N, Broix L, Tian G, Saillour Y, Boscheron C, Parrini E, Valence S, Pierre BS, Oger M, Lacombe D, Geneviève D, Fontana E, Dara F, Cances C, Barth M, Bonneau D, Bernadina BD, N'guyen S, Gitiaux C, Parent P, des Portes V, Pedespan JM, Legrez V, Castelnau-Ptakine L, Nitschke P, Hieu T, Masson C, Zelenika D, Andrieux A, Francis F, Guerrini R, Cowan NJ, Bahi-Buisson N, Chelly J. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nature Genet*. 2013;45:639-647.
 19. Baala L, Briault S, Etchevers HC, Laumonnier F, Natiq A, Amiel J, Bodaert N, Picard C, Sbiti A, Asermouh A, Attie-Bitach T, Encha-Razavi F, Munnich A, Sefiani A, Lyonnet S. Homozygous silencing of T-box transcription factor EOMES leads to microcephaly with polymicrogyria and corpus callosum agenesis. *Nature Genet*. 2007;39:454-456.
 20. Mirzaa G, Dodge NN, Glass I, Day C, Gripp K, Nicholson L, Straub V, Voit T, Dobyns WB. Megalencephaly and perisylvian polymicrogyria with postaxial polydactyly and hydrocephalus: a rare brain malformation syndrome associated with mental retardation and seizures. *Neuropediatrics*. 2004;35(6):353-359.
 21. Reardon W, Hockey A, Silberstein P, Kendall B, Farag TI, Swash M, Stevenson R, Baraitser M. Autosomal recessive congenital intrauterine infection-like syndrome of microcephaly, intracranial calcification, and CNS disease. *Am J Med Genet*. 1994;52:58-65.
 22. Baulac S, Lenk GM, Dufresnois B, Ouled Amar Bencheikh B, Couarch P, Renard J, Larson PA, Ferguson CJ, Noe E, Poirier K, Hubans C, Ferreira S, Guerrini R, Ouazzani R, El Hachimi KH, Meisler MH, Leguern E. Role of the phosphoinositide phosphatase FIG4 gene in familial epilepsy with polymicrogyria. *Neurology*. 2014;82:1068-1075.
 23. Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM, Scott LC, Gururaj A, Al-Gazali L, Al-Tawari AA, Kayserili H, Sztriha L, Gleeson JG. Mutations in the AH11 gene, encoding Joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet*. 2004;75:979-987.
 24. Bergman JE, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MC, Hofstra RM, van Ravenswaaij-Arts CM. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet*. 2011;48(5):334-342.
 25. Chen C-P, Lin S-P, Tsai J-D, Huang J-K, Yen J-L, Tseng C-C, Wang W. Perinatal imaging findings of Galloway-Mowat syndrome. (*Letter*) *Genet Counsel*. 2007;18:353-355.
 26. Jansen A, Andermann E. Genetics of the polymicrogyria syndromes. *J Med Genet*. 2005;42:369-378.
 27. Shamseldin H, Alazami AM, Manning M, Hashem A, Caluseiu O, Tabarki B, Esplin E, Schelley S, Innes AM, Parboosingh JS, Lamont R, Care Rare Canada Consortium, Majewski J, Bernier FP, Alkuraya FS. RTTN mutations cause primary microcephaly and primordial dwarfism in humans. *Am J Hum Genet*. 2015;97:862-868.
 28. Amor DJ, Leventer RJ, Hayllar S, Bankier A. Polymicrogyria associated with scalp and limb defects: variant of Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;93:328-334.
 29. Keren B, Suzuki OT, Gerard-Blanluet M, Bremond-Gignac D, Elmaleh M, Titomanlio L, Delezoide A-L, Passos-Bueno MR, Verloes A. CNS malformations in Knobloch syndrome with splice mutation in COL18A1 gene. (*Letter*) *Am J Med Genet*. 2007;143A:1514-1518.
 30. Fuchs-Telem D, Stewart H, Rapaport D, Nousbeck J, Gat A, Gini M, Luggassy Y, Emmert S, Eckl K, Hennies HC, Sarig O, Goldsher D, Meilik B, Ishida-Yamamoto AI, Horowitz M, Sprecher E. CEDNIK syndrome results from loss-of-function mutations in SNAP29. *Brit J Derm*. 2011;164:610-616.
 31. Sparks S, Quijano-Roy S, Harper A, Rutkowski A, Gordon E, Hoffman E, Pegoraro E. Congenital Muscular Dystrophy Overview. *Gene Reviews by Title*. 2001;1993-2018.
 32. Moog U, Jones MC, Bird LM, Dobyns WB. Oculocerebrocutaneous syndrome: the brain malformation defines a core phenotype. *J Med Genet*. 2005;42:913-921.

Поступила 26.06.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гузева Валентина Ивановна — д.м.н., проф., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: viktoryka@mail.ru

Охрим Инна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ochrim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0020-6714>

Гузева Оксана Валентиновна — д.м.н., доцент, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гузева Виктория Валентиновна — д.м.н., доцент, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: viktoryka@mail.ru

Guzeva V.I. — M.D., Ph.D., Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russia; e-mail: viktoryka@mail.ru

Okhrim I.V. — Ph.D., Associate professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russia; e-mail: ochrim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0020-6714>

Guzeva O.V. — M.D., Ph.D., Associate professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russia

Guzeva V.V. — M.D., Ph.D., Associate professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russia; e-mail: viktoryka@mail.ru