

Коврижных И.В., Канаева Е.П., Овсова О.В.

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ
СИНДРОМА ДЕНДИ-УОКЕР**

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Россия

Kovrijnyh I.V., Kanaeva E.P., Ovsova O.V.

**CLINICAL AND INSTRUMENTAL FEATURES OF DANDY-WALKER
SYNDROME**

Department of neurology, neurosurgery and medical genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russia

E-mail: mailforlesson@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрены современные представления о синдроме Денди-Уокер, представлены разные подходы современной классификации, основанные на данных методов нейровизуализации. Рассматривается этиология, эпидемиология, клинические особенности синдрома, роль пренатальной диагностики данного синдрома (биохимический скрининг, эхография), прогноз в отношении выживаемости детей с СДУ и доля встречаемости генетических синдромов, ассоциированных с СДУ.

Annotation. The article deals with modern ideas about Dandy-Walker syndrome, presents different approaches of modern classification based on these methods of neuroimaging. We consider the etiology, epidemiology, clinical features of the syndrome, the role of prenatal diagnosis of DWS antenatal (cranial sonography, biochemical screening), prognosis for survival of children with DWS and the proportion of genetic syndromes associated with DWS.

Ключевые слова: врождённый порок развития, мозжечок, PHACE-синдром.

Key words: congenital malformation, cerebellum, PHACE-syndrome

Введение

Синдром Денди-Уокер (СДУ) - порок развития головного мозга, для которого характерна триада признаков: гипоплазия червя и полушарий мозжечка, расширение IV желудочка с формированием кисты задней черепной ямки, связанного со смещением вверх латеральных синусов и мозжечкового намета, внутренняя гидроцефалия. Выделяют открытую форму – когда окклюзии отверстий Мажанди и Лушки нет, IV желудочек сообщается с подпаутинным пространством и закрытую форму – окклюзия отверстий

Мажанди и Лушки есть, отсутствует сообщение между IV желудочек и подпаутинным пространством. СДУ также подразделяют на полную форму, в этом случае диагностируется агенезия червя мозжечка и явная коммуникация между IV желудочком и кистой *cisterna magna cerebri*; и неполную форму – при данном варианте отмечается частичная агенезия нижней части червя мозжечка и неполная коммуникация между данными полостями. По данным зарубежных авторов [5], принято выделять мальформацию Денди-Уокер (гипоплазия/аплазия червя (полушария) мозжечка, кистозное расширение 4 желудочка, увеличение задней черепной ямки) и комплекс Денди-Уокер. Мальформация Денди-Уокер часто сочетается с внутренней гидроцефалией (70-90%). Комплекс Денди Уокер представляет собой пороки развития задней черепной ямки и включает несколько вариантов:

- вариант Денди-Уокер - гипоплазия червя мозжечка, кистозное расширение 4 желудочка, без увеличения задней черепной ямки;
- *mega cisterna magna* - увеличение ЗЧЯ вторично, на фоне увеличенной большой затылочной цистерны, при этом БЗЦ свободно сообщается с 4 желудочком;
- ретроцеребеллярная арахноидальная киста, смещающая 4 желудочек и мозжечок, заполняя ЗЧЯ.

Кисту кармана Блейка, ранее входившую в комплекс Денди-Уокер на сегодняшний день принято относить к изолированным порокам ЗЧЯ [4].

В этиологии синдрома выделяют наследственные причины: мутации в генах *ZIC1* и *ZIC4*, не исключается связь СДУ с другими генами, данный синдром встречается часто у лиц с трисомией по 18, 19, 20 и 9 хромосомам; и ненаследственные причины - внутриутробное инфицирование ЦМВ-инфекцией, вирусом краснухи; возможно влияние тератогенных факторов – курение, сахарный диабет[1, 3].

Частота порока среди живорождённых детей – 1:5000 – 1:25000, болеют чаще мальчики [2].

При СДУ нередко отмечаются дополнительные церебральные аномалии, такие как: агенезия мозолистого тела, лиссэнцефалия, полимикрогирия, энцефалоцеле, стеноз Сильвиева водопровода. Выделяют синдромы ассоциированные с СДУ: синдром Уокера-Варбурга, ЗС-синдром, РНАСЕ-синдром [4].

Клиника крайне полиморфна – от бессимптомной до инвалидизирующей. Для детей с синдромом Денди-Уокер характерна задержка становления навыков моторного и предречевого развития, проявления синдрома внутричерепной гипертензии: тремор, беспокойство, сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, срыгивания или рвота, эпизоды апноэ, симптом «заходящего солнца», судороги[2]. Возможна очаговая симптоматика при сдавлении стволовых структур головного мозга кистой ЗЧЯ, признаки мозжечковой дисфункции, в 25 % случаях имеются расстройства аутистического спектра. Отмечается особенность фенотипа детей с СДУ, для них характерны множественные аномалии развития, такие как расщелина

твердого и мягкого нёба, высокое нёбо, низкопосаженные ушные раковины, широкий нос, короткая шея, выраженная кожная складка на шеи, гипотелоризм, гемангиомы [2].

Самым точным методом диагностики признано МРТ-сканирование с аксиллярным и сагиттальным обзором IV желудочка. Пренатально – УЗ-сканирование во II триместре [1].

Цель исследования - оценить клинико-лабораторную и инструментальную картину пациентов с синдромом Денди-Уокер, сроки постановки данного комплекса врожденных пороков развития нервной системы, определить долю генетических синдромов, ассоциированных с СДУ.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа содержит данные мониторинга и регистра врожденных пороков развития ЦНС на территории Свердловской области за 2002-2018 г.г. Проведен анализ амбулаторных генетических карт детей с синдромом Денди-Уокер, историй беременных женщин, находившихся под наблюдением в ГБУЗ СО КДЦ ОЗМР г. Екатеринбурга, у плодов которых в ходе пренатальной диагностики выявлена данная аномалия мозга. Протокол исследования включал: пренатальную эхографию плода экспертного класса, сбор перинатального и акушерского анамнеза, неврологический и соматический статус, цитогенетическое исследование, данные нейровизуализации детей.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен анализ результатов выборочного ретроспективного исследования 23 случаев СДУ (n=23). Исходы данной аномалии развития были представлены следующим образом: подавляющее число случаев - 96% (n=22) являлись живорожденными, в одном случае ВПР выявлен по ЭХО-графии в сроке 21 недели гестации, плод элиминирован по медицинским показаниям - 4% (n=1). В 17% (n=4) детей умерло в первые 5 месяцев жизни, в связи с декомпенсацией дефекта и от интеркуррентных заболеваний.

В исследуемой группе в большинстве наблюдений порок диагностирован пренатально в ходе ультразвукового скрининга - 96% (n=22) и только в 1-м случае СДУ выявлен постнатально – 4% (n=1). В 58 % случаев (n=13) порок обнаружен в сроке 30-35 недель беременности, в 32% (n=7) - выявление порока приходится на 18-21 недели гестации, и только в 4,3% (n=1) - порок был диагностирован в сроке 15-16 недель гестации. Средний показатель срока выявления СДУ приходится на 31±6 неделю гестации.

По результатам ЭХО-графии у детей в исследуемой группе были выявлены следующие признаки СДУ: гипоплазия/агенезия червя и/или полушария мозжечка (87%), гидроцефалия (54%), кистозное расширение IV желудочка (25%), mega cisterna magna (8,3%), расширение ЗЧЯ(33%), киста кармана Блейка (4,1%)

Таким образом, в анализируемой группе на классический вариант СДУ или мальформацию Денди -Уокер приходится 70%, вариант ДУ наблюдался в 16% случаев, mega cisterna magna была выявлена в 8,6% случаях, киста кармана

Блейка отмечалась у 4,3% и сочеталась с кистозным расширением IV желудочка, при сравнительно хорошо развитых структурах мозжечка.

У 52% детей с СДУ отмечалась неврологическая симптоматика: парез лицевого нерва (лагофтальм), двустороннее сходящееся косоглазие, псевдобульбарный синдром, синдром диффузной мышечной гипотонии, задержка становления навыков моторного и предречевого развития.

У подавляющего числа детей (65%) с СДУ имелись при осмотре фенотипические особенности, такие как расщелина твердого и мягкого неба, высокое небо, низко посаженные и диспластические ушные раковины, короткая, широкая шея, выраженная складка на шеи, седловидный нос, гипотелоризм, гемангиомы, крипторхизм, микропенис. Задержка роста наблюдалась более чем в половине случаев – 55%.

По результатам кариотипирования все случаи СДУ имели нормальный мужской (женский) кариотип (n=7).

В рамках пренатального биохимического скрининга (n=6) проводилась оценка показателей свободного хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и плазменного протеина А (РАРР-А) в крови беременных женщин, по результатам исследования во всех случаях оба маркера укладываются в диапазон от 0,5 МоМ до 1,5 МоМ, что находится в пределах референсных значений.

Среди врожденных пороков развития центральной нервной системы в исследуемой группе агенезия мозолистого тела наблюдалась почти в 30% (6 случаев), что составило самую частую церебральную аномалию у детей с СДУ. У трех детей (13,6%) отмечалась сочетание СДУ с менингоцеле, в 2-х случаях (9%) отмечались пахигирия и полимикрогирия, у 1-го ребенка (4,3%) в исследуемой группе был диагностирован помимо аномалии Денди-Уокер синдром Клиппеля-Фейля.

В структуре симптомокомплекса множественных ВПР, мальформация Денди-Уокер чаще всего сочеталась с ВПР сердца, которые были диагностированы в 30% случаев (n=6).

В анализируемой группе наблюдались следующие факторы риска в анамнезе у женщин: инфекции – 35% (ВПГ 1и 2 типа, ЦМВ, гепатит С, сифилис), никотиновая зависимость и курение в первом триместре беременности -13%, врожденные пороки развития в анамнезе - 13%. В 26 % случаях имело место быть сочетание вышеуказанных факторов риска.

Из синдромов ассоциированных с СДУ в анализируемой группе был выявлен 1 случай неполного Р.Н.А.С.Е синдрома, проявляющегося кистозным расширением 4 желудочка, агенезией червя мозжечка, расширением ЗЧЯ, гемангиомой, врожденной катарактой. И два случая неполного варианта синдрома Уокера-Варбурга, в первом случае наблюдалась: врожденная 2сторонняя катаракта, пахигирия, микроцефалия, гипоплазия червя мозжечка, во втором случае: микрофтальмия, полимикрогирия, гипоплазия червя мозжечка, кистозное расширение IV желудочка.

Выводы:

1. Средний показатель диагностики СДУ приходится на 31±6 неделю беременности. В 1-м случае (4,3 %) порок был диагностирован в 15-16 недель гестации, что является самым ранним сроком выявления СДУ пренатально.

2. Основными признаками пренатальной ЭХО-графии при СДУ являются: патология со стороны мозжечка, гидроцефалия, расширение ЗЧЯ. Среди клинических вариантов СДУ преобладает классический вариант СДУ или мальформация Денди-Уокера, на его долю приходится 70% случаев.

3. Достаточно часто СДУ сочетается с агенезией мозолистого тела - 30% случаев. В структуре МВПР СДУ чаще всего сочетается с врожденными пороками развития сердца – 30%.

4. В клинической картине отмечается преобладание очаговой симптоматики, задержка становления навыков моторного и речевого развития, и не смотря на выраженные дефекты червя и полушарий мозжечка, признаки мозжечковой дисфункции остаются умеренными.

5. В трех случаях фенотипические данные детей с пороком соответствовали генетическим синдромам, ассоциированным с СДУ (PHASE, Walker-Warburg).

Список литературы:

1. Бареева О.В. Опыт пренатальной диагностики пороков развития задней черепной ямки в I триместре беременности / Бареева О.В, Павленко Н.Е, Клипа М.В / Пренатальная диагностика. – 2013. – №4 – Т.12 – С.310-315.

2. Черненко Ю.В. Клинический случай наследственной гидроцефалии (синдром Денди-Уокера) / Ю.В. Черненко, В.Н. Нечаев, Ю.В. Лысова / Саратовский научно-медицинский журнал – 2016. – № 4 – Т.12 – С.571-574.

3. Новиков К.А. Роль внутриутробного инфицирования в развитии синдрома Денди-Уокера / К.А. Новиков, А.В. Ермолаева, М.В. Уварова / Молодежный инновационный вестник. – 2016. – №1 – Т.5 – С. 320-321.

4. Maria Claudia Jurca. Anatomic variants of Dandy-Walker complex / Maria Claudia Jurca, Kinga Kozma, Corduta Diana Petchesi, Marius Bembea, Ovidiu Laurean Pop, Gabriela Mutiu, Michaela Cristiana Coroi, Alexandru Daniel Jurca, Luciana Dobjanschi – 2017. – Rom J Morphol Embryol – Vol. 58(3) – P.1051–1055.

5. Emelina Stambolliu. The Most Common Comorbidities in Dandy-Walker Syndrome Patients: A Systematic Review of Case Reports / Emelina Stambolliu, Kimonas Kontokostas, Maria Dakoutrou et al. – 2017. – Journal of Child Neurology – Vol. 32 – P. 886-902

УДК: 616.155.392

Костромина П.Г.¹, Корякина О.В.¹, Ковтун О.П.¹, Фечина Л.Г.². ХИМИО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет

²Центр детской онкологии и гематологии