

М. К. НЕДЗЬВЕДЬ

---

**ВРОЖДЕННЫЕ  
ПОРОКИ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ  
НЕРВНОЙ  
СИСТЕМЫ**

М. К. НЕДЗЬВЕДЬ

---

**ВРОЖДЕННЫЕ  
ПОРОКИ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ  
НЕРВНОЙ  
СИСТЕМЫ**

МИНСК  
«НАВУКА І ТЭХНІКА»  
1990



## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные нарушения развития центральной нервной системы (ЦНС) являются наиболее частыми пороками у человека. Они приводят либо к смерти в перинатальный период, либо к различным формам врожденного слабоумия (олигофрении) и представляют собой важную клиническую и социальную проблему. При среднем показателе 2,16 на 1000 родившихся (Alter, 1962) частота врожденных пороков ЦНС в различных странах неодинакова и колеблется от 0,19 (Shako, 1978) до 4,49% (Huidi, Dixian, 1980).

Наиболее грубые пороки (анэнцефалия, гидроцефалия) относительно легко диагностируются после рождения и при вскрытии. Однако специально проведенные исследования (Недзьведь, 1970; Черствой, 1973) показали выраженную морфологическую и этиологическую разнородность даже этих пороков. Из-за отсутствия соответствующей литературы особенности этих врожденных пороков ЦНС в практической деятельности врача-патологоанатома совершенно не учитываются.

Еще бóльшую трудность для диагностики представляют собой комплексы множественных врожденных пороков развития (МВПР), которые могут быть обусловлены различными причинами, в том числе хромосомными абберациями (Лазюк, 1979) и наследственными факторами (Лазюк и др., 1983). Отмечено, что такие синдромы МВПР сопровождаются относительно постоянным сочетанием нарушений развития различных систем и органов (Лазюк, 1974), в том числе и характерными изменениями ЦНС (Недзьведь, 1978).

Появилась возможность постановки диагноза того или иного синдрома МВПР с помощью морфологического метода. Особенно важным это оказалось в случаях, когда

невыполнимы кариологическое и цитогенетическое исследования. Выявление морфологических признаков и разработка критерия оценки нарушений развития ЦНС послужили основой внедрения в практику методов пренатальной диагностики не только грубых нарушений головного мозга, таких, как анэнцефалия, гидранэнцефалия, спинальные рахисхизы (Voce et al., 1984), но и менее значительных — пороков мозолистого тела и мозжечка (Newman et al., 1982; Bonilla-Musoles et al., 1988). Внедрение таких методов позволило резко снизить частоту рождения детей с анэнцефалией и различными формами спинального рахисхиза в Великобритании. В отечественной литературе имеется всего одна монография, посвященная уродствам ЦНС (Красовский, 1964).

В настоящей книге обсуждаются материалы иностранной литературы и результаты многолетних собственных исследований, посвященных изучению патологической анатомии врожденных нарушений развития ЦНС. Показано, что эти нарушения являются либо самостоятельными нозологическими формами, либо входят в состав синдромов МВНР как хромосомной, так и генной природы и что спектр таких нарушений колеблется в широких пределах — от грубых, видимых невооруженным глазом, до структурных микроскопических, далеко не всегда диагностируемых даже патологоанатомами.

В основу классификации пороков развития ЦНС положен структурно-патогенетический принцип, учитывающий особенности онтогенеза ЦНС человека. Нарушения развития ЦНС при наследственных синдромах МВНР не выделены в отдельную главу, так как имеющиеся немногочисленные исследования ЦНС при этих синдромах изложены в книге Г. И. Лазюка, И. В. Лурье и Е. Д. Черствого (1988), специально посвященной этим синдромам.

Изучение нарушений ЦНС необходимо не только для выяснения патогенеза ряда форм олигофрении, выявления морфологической основы ее клинических проявлений, но и для точной морфологической диагностики ряда врожденных пороков развития, а следовательно, для обоснованного медико-генетического консультирования.

Автор приносит глубокую благодарность сотрудникам Минского филиала Института генетики АМН СССР и кафедры патологической анатомии Минского государственного медицинского института за помощь при подготовке монографии к изданию.

## КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О РАЗВИТИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Любое нарушение развития головного мозга в онтогенезе возникает в строго определенное время, которое называют тератогенетическим терминационным периодом (Гулькевич и др., 1971). Изучение этого периода имеет большое значение для понимания этиологии того или иного порока головного мозга. С этой точки зрения, а также для выяснения морфогенеза нарушений в структуре ЦНС крайне важно знать особенности ее развития в онтогенезе, тем более что морфологические закономерности формирования этой системы тесно связаны с физиологическими. На ранних стадиях онтогенеза ЦНС ведущую роль в этом отношении играют филогенетически старые формации мозга, затем постепенно главная роль переходит к филогенетически новым, которые значительно изменяются в процессе развития (Дзугаева, 1975).

Развитие ЦНС в онтогенезе состоит из 4 основных процессов: 1 — появление нервной пластинки и формирование нервной трубки; 2 — образование мозговых пузырей, разделение передних пузырей на парные отделы; 3 — миграция и дифференцировка нервных и глиальных клеток; 4 — последовательная миелинизация проводящих путей головного и спинного мозга.

У человека нервная пластинка появляется на 16-й день развития из наружного зародышевого листка, под влиянием хордомезодермы. На 20-й день возникает центральная продольная борозда, которая разделяет нервную пластинку на левую и правую половины. Края пластинок утолщаются, начинают закручиваться и затем сливаются, образуя нервную трубку (Sidman, Rakic, 1982). Крайняя часть этой трубки расширяется и делится на три мозговых пузыря. К 5-й неделе передний и задний пузыри вновь делятся, в результате чего образуются ко-

нечный (telencephalon), промежуточный (diencephalon), средний (mesencephalon), задний (metencephalon) и продолговатый мозг (myelencephalon). Полости мозговых пузырей в процессе развития превращаются в вентрикулярную систему головного мозга. Конечный мозг на 30-й день начинает делиться продольно, и к 33-му дню из него образуются два параллельных мозговых пузыря, из которых на 42-й день формируются большие полушария. Еще до деления конечного мозга, к 24-му дню, в его передних отделах симметрично появляются зрительные пузырьки (O'Rahilly, Gardner, 1971).

Нервная пластинка и медуллярная трубка на ранних стадиях развития состоят из клеток одного типа, образующих вентрикулярную зону. Они вытягиваются перпендикулярно поверхности трубки и превращаются в псевдомногослойный эпителий. В ядрах происходит повышенный синтез ДНК. На стадии нервной пластинки ядра располагаются ближе к мезодерме, а на стадии трубки — ближе к вентрикулярной поверхности. Синтезируя ДНК, ядро движется в цилиндрической цитоплазме по направлению к эктодерме, после чего следует митотическое деление клетки. Дочерние клетки устанавливают контакт с обеими поверхностями нервной трубки: наружной и внутренней. Большинство клеток продолжает оставаться в вентрикулярной зоне и делиться. Таким образом, число нервных клеток логарифмически увеличивается примерно со скоростью трех генераций в день. Несомненно, что небольшое нарушение размножения клеток в эти ранние стадии заметно влияет на размеры и клеточный состав ЦНС (Sidman, Rakic, 1982).

Каждая генерация клеток в дальнейшем предназначена для конкретного слоя коры больших полушарий (Грачева, 1973). Вначале вентрикулярная зона занимает всю толщу стенки нервной трубки и ядра клеток равномерно распределены. Затем в отдельных местах появляется маргинальная зона, состоящая из переплетающихся клеток вентрикулярной зоны, а также аксонов нейронов, расположенных и вне нервной трубки. Между маргинальной и вентрикулярной зонами образуется промежуточная зона, представленная ядрами клеток после митотического деления, которые движутся к поверхности мозга. По сравнению с вентрикулярной зоной ядра клеток промежуточной зоны расположены более редко. Часть ядер не достигает промежуточной зоны и образует суб-

вентрикулярную зону, в которой продолжается интенсивное деление клеток. Большинство клеток субвентрикулярной зоны имеет отростки, достигающие как внутренней, так и наружной поверхности. Так формируются четыре первичные зоны ЦНС, дальнейшая судьба которых еще не совсем ясна (Sidman, Rakic, 1982).

Клетки, ядра которых располагаются в вентрикулярной зоне, расцениваются как спонгиобласты, из них впоследствии образуются глиальные клетки. Клетки, расположенные вне этой зоны, могут трансформироваться как в нейроны, так и в астроциты и олигодендроглиocyты. На 8-й неделе начинается закладка коры больших полушарий (Поляков, 1965) и сосудистых сплетений, которые начинают продуцировать ликвор (Клосовский, 1960). Стенка больших полушарий в этот период состоит из четырех основных слоев: внутреннего (густоклеточного) — матрикса, межуточного, из корковой закладки и лишеного клеточных элементов краевого слоя.

Образование неокортикальной пластинки (коры больших полушарий) проходит 5 стадий: 1 — начальное образование кортикальной пластинки (7—10-я недели); 2 — первичное сгущение кортикальной пластинки (10—11-я недели); 3 — образование двуслойной кортикальной пластинки (11—13-я недели); 4 — вторичное сгущение кортикальной пластинки (13—15-я недели); 5 — длительная дифференцировка нейронов (16 нед и далее). Особенностью развития кортикальной пластинки является появление в маргинальном отделе коры горизонтально ориентированных нейронов Кахала—Ретциуса, происхождение которых неизвестно. У человека они появляются во второй половине гестации и исчезают в течение первых шести месяцев жизни. Другим малоизвестным и временным компонентом развивающейся краевой зоны коры является транзитный субпиальный (поверхностный зернистый) слой, который обнаруживается только у человека. Дальнейшая судьба клеток этого слоя коры не ясна (Sidman, Rakic, 1982).

На 5-м месяце внутриутробного развития начинают выявляться особенности цитоархитектоники различных полей коры (Волкова и др., 1971), а к концу 6-го месяца кора всех областей больших полушарий имеет шести-слойное строение (Клосовский, 1960). Особенности цитоархитектоники прецентральной области проявляются уже на 4—5-м месяце, еще до закладки центральной борозды



(Шевченко, 1972), а разграничение на поля начинается с 22-й недели (Кукуев, 1968).

Раньше других отделяются, увеличиваются в размерах и принимают форму пирамид большие нейроны пятого слоя коры. К моменту рождения большинство нейронов глубоких слоев коры достигает зрелости, приближаясь по характеру развития отростков и форме тела к структуре этих слоев у взрослого человека. Нейроны более поверхностных слоев коры несколько отстают в развитии (Поляков, 1965). Дендриты нервных клеток появляются позже аксонов. Первый дендрит формируется у нейрона на полюсе, противоположном аксону. К 11-му месяцу у аксона развиваются коллатерали (Волкова и др., 1971).

Ко 2-му месяцу поверхность больших полушарий остается гладкой. Через 2 мес на нижней поверхности лобных долей начинается закладка обонятельных борозд, а также лукович, трактов и пластинок обонятельных нервов. Вначале обонятельные луковичи и тракты имеют просвет, который в дальнейшем облитерируется (Филимонов, 1965). На 4-м месяце выявляются особенности наружной конфигурации больших полушарий и образуется мозолистое тело. Первой формируется сильвиева борозда, затем, на 6-м месяце, — роландова борозда. В 6 лунных месяцев уже хорошо определяются прецентральные извилины и борозды затылочных долей, происходит закладка первичных борозд теменных долей, верхних и нижних лобных извилин.

В височных долях первой появляется верхняя височная извилина. Образование островка намечается с 4-го месяца. Процесс его оперкулизации и формирование на поверхности островка борозд и извилин к моменту рождения полностью не заканчивается и продолжается после рождения (Дзугаева, 1969). К 8-му месяцу головной мозг плода имеет все главные постоянные борозды. В этот же срок появляются вторичные, а в течение 9-го лунного месяца — третичные извилины (Sidman, Rakic, 1982).

Закладка гиппокампа происходит на 37-й день, через 4 дня начинается дифференцировка его отделов (O'Rahilly, Gardner, 1971). По данным И. Н. Боголеповой (1969), дифференцировка гиппокампа на основные поля появляется лишь в начале 4-го лунного месяца. Наружное коленчатое тело развивается из латеральной группы

клеток зрительного бугра. У эмбриона длиной 3,5 см закладка его вентрального ядра приходится на конец 2-го месяца. Его дорсальное ядро обнаруживается у эмбриона длиной 4,5 см, оно быстро развивается, принимая слоистый вид (Пригонников, 1949).

Мозжечок развивается из парных зачатков, появляющихся из крыловидных пластинок, примерно на 32-й день (O'Rahilly, Gardner, 1971). Ядра и кора мозжечка формируются из двух миграционных зон — медиальной и латеральной. Филогенетически более новые образования мозжечка (зубчатые ядра и кора латеральных отделов полушарий) развиваются из латеральной миграционной зоны. Из медиальной образуются более старые в филогенетическом отношении структуры (кора червя и дорсомедиальных отделов полушарий, шаровидное, фасцигиальное и пробковидные ядра). Ядра закладываются в 2—3 лунных месяца, а еще через 1 мес начинается закладка корковой пластинки, приобретающей к 8-му месяцу типичное строение (Вербицкая, 1966).

Особенности онтогенеза среднего мозга еще недостаточно изучены. Его дифференцировка значительно зависит от развития ствола мозга, его мозжечковых и корковых связей (Дзугаева, 1969). Дорсальный отдел варолиева моста, соответствующий покрывке, филогенетически более старый и формируется раньше, чем более новый вентральный, или базис.

Продолговатый мозг является производным пятого мозгового пузыря. Его ядерные группы формируются довольно рано, что находится в прямой зависимости от становления в онтогенезе функций дыхания, кровообращения и пищеварения (Дзугаева, 1969). Первыми, на 54-й день развития, закладываются медиальные добавочные оливы. Через 4 дня начинается закладка ядер нижних олив (Кунаков, Иоффе, 1949), которые сначала имеют вид компактных образований. Разделение их на вентральную и дорсальную пластинки намечается у эмбриона длиной 8 см, а их извитость — лишь у эмбриона длиной 18 см. С 4-го месяца на вентральной поверхности продолговатого мозга обнаруживаются контуры олив и пирамид. К моменту рождения нижние оливы покрываются тонким слоем нервных волокон (Волкова и др., 1971).

Примерно до 3-го лунного месяца спинной мозг и позвоночный канал имеют одинаковые размеры. В дальнейшем спинной мозг отстает в развитии от позвоночника и

его каудальный отдел к моменту рождения достигает только уровня 3-го поясничного позвонка (Дзугаева, 1969). Формирование спинного мозга происходит быстрее, чем головного. Первыми мигрируют и дифференцируются двигательные нейроны, затем комиссуральные, пучковые нейроны межоточной области переднего и заднего рогов, далее нейроны бокового рога и ядер Кларка. Нейронная организация спинного мозга приобретает относительно сформированный вид в период от 20-й до 28-й недели (Сутулова, 1975). Быстрое созревание спинного мозга обеспечивает ранние двигательные функции у плода.

Видимое невооруженным глазом разделение мозговой ткани на серое и белое вещество обусловлено развитием миелиновых оболочек, которое соответствует началу функционирования тех или иных систем головного и спинного мозга. Первые признаки миелинизации появляются на 5-м месяце внутриутробной жизни в стволовой части головного мозга, в волокнах продолговатого, в шейном и поясничном утолщениях спинного мозга (Дзугаева, 1969). На 6-м месяце миелинизация захватывает некоторые центральные двигательные отделы (вестибуло-спинальный, руброспинальный и отдельные мозжечковые тракты). Миелином покрываются сначала чувствительные, а затем двигательные пути (Дзугаева, 1975). Первые признаки миелинизации пирамидных пучков появляются у плода на 8—9-м месяце.

К моменту рождения миелинизируется большая часть спинного мозга, продолговатый мозг, окружность ядер мозжечка, многие участки моста и среднего мозга, полосатое тело. Однако полностью миелинизируются только нервные волокна бледного шара, таламических пучков, зрительных трактов и дорсальных отделов внутренней капсулы. К 4-му месяцу после рождения миелиновые оболочки хорошо сформированы в лучистом венце, мозолистом теле, в нижних отделах внутренней капсулы. К 7—8-му месяцам состояние миелинизации нервных волокон ЦНС приближается к таковому у взрослого человека, однако миелиновые оболочки еще располагаются редко, особенно в белом веществе височных долей.

После рождения миелинизация быстро нарастает и ко 2-му году внеутробной жизни головной мозг ребенка миелинизирован практически в такой же степени, как у взрослого человека (Филимонов, 1965). Миелинизация

пирамидных путей заканчивается к 1-му году жизни или несколько позже (Волкова, 1971). В течение 1-го десятилетия продолжают миелинизироваться волокна неспецифических проекционных и ассоциативных отделов таламуса, а у взрослых людей — волокна ретикулярной формации и нейропиля коры (Richardson, 1982).

Миелинизации предшествует пролиферация незрелых клеток глии (очаги которой нередко расцениваются как проявление патологического процесса) в виде так называемого миелинизирующего глиоза. Впоследствии они превращаются в олигодендроглиocyты (Richardson, 1982). В сложных процессах миелинизации возможны различные ошибки, что обнаруживается методами электронной микроскопии: некоторые миелиновые оболочки формируются более длинными, чем это необходимо для обертывания аксона; на уже сформированной миелиновой оболочке образуется вторая оболочка (Higano et al., 1968). Иногда все тело нервной клетки или отростки астроцитов окутываются миелином (Borit, Herndon, 1970). Такая гипермиелинизация может быть причиной возникновения «мраморного состояния» мозговой ткани. Факторы миелинизации, ее особенности и характер нарушений изучены еще недостаточно полно и представляют собой широкое поле деятельности для будущих исследований (Richardson, 1982).

Параллельно с развитием ткани головного мозга идет образование мозговых оболочек, которые формируются из перимедуллярной мезенхимы. Сначала появляется сосудистая оболочка, из нее на 3—4-й неделе в толщу медуллярной трубки вырастают кровеносные сосуды. Они втягивают с собой листок сосудистой оболочки, вследствие чего образуются Вирхов—Робеновские пространства. С возникновением на 5-м месяце отверстий Лушки и Мажанди мягкая мозговая оболочка расслаивается спинномозговой жидкостью на два слоя: сосудистый и паутинный. Образуется субарахноидальное пространство. Твердая мозговая оболочка появляется во второй половине внутриутробной жизни (Снесарев, 1950). Умеренное расширение вентрикулярной системы до образования отверстий Лушки и Мажанди носит название физиологической гидроцефалии (Klosovski, 1968).

Таким образом, к моменту рождения основные отделы головного мозга практически сформированы, однако пирамидные тракты остаются не миелинизированными

(Richardson, 1982). После рождения происходит совершенствование синаптического аппарата и дальнейшая миелинизация проводящей системы. Масса головного мозга к концу внутриутробного развития равна 11—12% общей массы тела, в то время как у взрослого человека она составляет всего 2,5%. В отличие от мозга взрослого у плодов и новорожденных нейроны различных слоев коры лежат густо, лишь единичные располагаются в белом веществе. В черной субстанции ствола они лишены меланина, который впервые появляется в 3—4 года (Дзугаева, 1969).

Масса мозжечка у новорожденных составляет 5,8% массы мозга, борозды его полушарий неглубокие. До 3-го месяца после рождения в коре мозжечка сохраняется наружный зернистый эмбриональный слой (слой Оберштейнера), клетки которого постепенно исчезают в течение 1-го года жизни. В субэпендимарной зоне вентрикулярной системы головного мозга новорожденных отмечаются незрелые клеточные элементы, что иногда ошибочно принимают за проявление локального энцефалита. Эти клетки располагаются в субэпендимарном слое диффузно или отдельными очагами, иногда вдоль сосудов достигают белого вещества и постепенно исчезают к 3—5 мес жизни ребенка.

## **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Дети с тяжелыми нарушениями развития ЦНС чаще всего рождаются мертвыми или умирают в постнатальный период. Менее значительные изменения головного и спинного мозга характеризуются чрезвычайным полиморфизмом неврологических симптомов, характер которых зависит от локализации и степени поражения ЦНС. Чаще всего отмечаются парезы, параличи, экстрапирамидные и мозжечковые нарушения, судорожный синдром. У большинства таких детей наблюдаются различные формы олигофрении (Голодец, Казакова, 1983).

Врожденные пороки ЦНС, как правило, являются следствием нарушения одного или нескольких основных процессов развития головного и спинного мозга: образования нервной трубки, деления ее краниального конца на мозговые пузыри и парные образования, миграции и дифференцировки нервных клеточных элементов. Эти нарушения реализуются на трех уровнях: клеточном, тканевом и органном (DeMyer, 1971). К первой группе относятся заболевания, чаще всего наследственной природы, обусловленные ферментопатиями (лейкоцистоз, нейрональные и аксональные дистрофии), в основе которых лежат нарушения метаболизма аминокислот, мукополисахаридов, липоидов и др. (Калмыкова, 1976). В свою очередь истинные пороки развития реализуются на тканевом и органном уровнях. Это в полной мере относится к конечному мозгу и в меньшей степени — к стволовым отделам, структурные нарушения в которых могут явиться непосредственным результатом повреждения конечного мозга. Ниже приведены врожденные пороки ЦНС согласно классификации, в основу которой положен структурно-патогенетический принцип.

**Несмыкание нервной трубки —  
дизрафии краниальной области**

В основе пороков этой группы лежит расстройство интеграции в развитии эктодермального и мезодермального листков, вследствие чего они часто сопровождаются нарушениями развития мозговых оболочек, костей и мягких тканей черепа. Существует мнение, что дефекты этой группы проявляются при сочетании полигенного наследования с некоторыми факторами внешней среды, повреждающими нейрофиламенты и синтез ДНК на ранних этапах эмбриогенеза (Lee, Nagele, 1985).

*Анэнцефалия* — почти полное отсутствие головного мозга, сочетающееся с отсутствием мягких тканей и костей свода черепа. Часто повреждается и задний мозг. На месте мозгового вещества обычно располагается богатая кровеносными сосудами соединительная ткань с кистозными полостями различных размеров, выстланными медуллярным эпителием. Среди волокон соединительной ткани и сосудов обнаруживаются клетки макроглии, единичные нервные клетки и их отростки, остатки сосудистых сплетений (Черствой, 1973).

Тератогенетический терминационный период (ТТП) анэнцефалии — до 8-й недели внутриутробного развития. Частота колеблется от 0,54 (Sever et al., 1982; Tan et al., 1984) до 5 на 1000 родившихся (Kalter, 1963) и имеет четко выраженную географическую приуроченность. В 50—70-х годах наиболее часто этот порок ЦНС регистрировался в некоторых районах Великобритании, но в последние годы отмечено прогрессивное снижение анэнцефалии в этом регионе (Coffey, 1983). Анэнцефалия чаще отмечается у девочек (Frecker, Fraser, 1987), однако в некоторых работах указывается на преобладание этого порока у мальчиков (Sever, 1982; Tan et al., 1984). Описаны наблюдения анэнцефалии у сросшихся симметричных близнецов (Lopez et al., 1983). Риск повторного рождения ребенка с этим пороком около 4%, после рождения двух детей с анэнцефалией риск увеличивается до 10% (Стивенсон, Дэвисон, 1972).

В ряде случаев анэнцефалия сочетается с повреждением костей основания черепа и позвоночника, в зависимости от тяжести поражения которых Lemire et al. (1978)

предлагают классифицировать случаи анэнцефалии на три группы: мероакrania — краниальные дефекты не затрагивают большого затылочного отверстия; голоакrania — повреждается затылочная кость с изменением большого затылочного отверстия; голоакrania в сочетании с дефектами позвонков (рахисхизом). Chaurasia (1984) полагает, что в 71,4% случаев анэнцефалии преобладает лобно-затылочно-позвоночный, в 23,8% — затылочно-позвоночный и в 4,8% — теменно-височно-позвоночный тип этого порока.

Анэнцефалия обычно сопровождается выраженной гипоплазией надпочечников и аплазией нейрогипофиза. Этот порок получен в эксперименте на крысах путем воздействия витамином А в качестве тератогена на развивающуюся ЦНС, вследствие чего латеральные края нервной пластинки закручиваются (Smith et al., 1982). У детей с анэнцефалией в сыворотке крови, взятой из пуповины, значительно повышен уровень цинка, который играет большую роль в синтезе ДНК (Zimmerman, 1984). Нередко в легочной ткани детей с анэнцефалией выявляются хористии нервной ткани, состоящие из нейронов, астроцитов, клеток олигодендроглии. Высказывается предположение, что такие очаги есть результат аспирации околоплодных вод, в которых находятся взвешенные кусочки головного мозга, с последующей имплантацией их в легкие (Rakestraw et al., 1987).

*Экзенцефалия* — отсутствие костей свода черепа (акrania) и мягких покровов головы, в результате чего большие полушария в виде отдельных узлов, покрытых мягкой мозговой оболочкой, лежат открыто на поверхности черепа. В этих узлах могут определяться хорошо сформированные извилины, расположенные хаотично, нередко с обычным шестислойным строением коры. Промежуточный, средний мозг и мозжечок чаще всего отсутствуют.

Отдельные случаи экзенцефалии, очевидно, являются следствием образования амниотических тяжей, так как при этом пороке обнаруживаются амниотические сращения мягкой мозговой оболочки в области выступающего конечного мозга (Черствой, 1973). В литературе описано редкое наблюдение экзенцефалии, когда ребенок прожил после рождения 32 дня (Morsier, 1960). При этом одно из больших полушарий представляло собой мозговую ткань с намечающимися извилинами, покры-



тыми мягкой мозговой оболочкой. Второе полушарие имело вид бесструктурной сосудисто-мозговой массы. Промежуточный, средний мозг и мозжечок были сформированы относительно хорошо, в то время как строение продолговатого и спинного мозга оказалось нарушенным. Они также были представлены бесструктурной сосудисто-мозговой массой.

*Инионцефалия* — отсутствие части или всей затылочной кости со значительным расширением большого затылочного (ipion) отверстия, смещением большей части головного мозга в область задней черепной ямы и частично в верхний отдел позвоночного канала, позвонки которого лишены дужек и остистых отростков (Черствой, 1973). Инионцефалия всегда сочетается с лордозом шейного и грудного отделов позвоночника, в результате чего возникает выраженная ретрофлексия головки плода, что затрудняет или делает невозможным рождение ребенка естественным путем. Мягкие покровы и кости свода черепа обычно сохранены. Головной мозг также сохранен, однако могут наблюдаться микро-, полигирия, внутренняя гидроцефалия, аплазия или гипоплазия промежуточного, среднего, а нередко и заднего мозга, нарушения цитоархитектоники коры больших полушарий. Кроме того, инионцефалия всегда сочетается с различными формами спинального рахисхиза, редукцией позвонков и ребер, в ряде случаев — с задними формами черепно-мозговых грыж, при которых затылочная кость полностью отсутствует. У детей с инионцефалией обычно лицо обращено вверх, подбородок сливается с передней грудной стенкой, так как шея резко укорочена.

Э. Поттер (1971) к слабо выраженным формам инионцефалии относит порок Клиппеля—Фейля. Иногда встречаются скрытые формы инионцефалии, характеризующиеся аплазией небольшой части чешуи затылочной кости и расширением большого затылочного отверстия, в котором располагаются мозжечок и продолговатый мозг. Такие формы также сочетаются со спинномозговыми грыжами, аномалиями ребер и слабо выраженным лордозом. ТТП инионцефалии — до 4-й недели, частота точно не установлена.

*Черепно-мозговая грыжа* — грыжевое выпячивание в области дефекта костей черепа. Довольно редкий порок. Частота его — 0,08 случаев на 1000 родившихся (Sever et al., 1982). В регионах Юго-Восточной Азии этот порок

встречается несколько чаще, что связывают с монголоидным типом строения черепа (Hooda et al., 1983).

Грыжи обычно локализуются в местах соединения костей черепа: между лобными костями, у корня носа, между теменной и височной костями, в области соединения теменных костей и затылочной, около внутреннего угла глаза. Дефекты колеблются от небольших, в виде отверстий, часто не изменяющих нормальной конфигурации головы (*cranium bifidum occultum*) до значительных, когда в отверстие проникает большая часть головного мозга. Различают две основные формы черепно-мозговых грыж: 1 — менингоцеле — грыжевой мешок представлен твердой мозговой оболочкой и кожей, а его содержимым является ликвор; 2 — менингоэнцефалоцеле — в грыжевой мешок выпячивается тот или иной отдел головного мозга. В ряде случаев эти формы сочетаются с внутренней гидроцефалией.

Крупные мозговые грыжи сопровождаются тяжелыми мозговыми расстройствами и быстро приводят к смерти. ТТП черепно-мозговых грыж — до 4-го месяца внутриутробного развития. Риск повторного рождения с этим пороком составляет 2%. Иногда энцефалоцеле входит в состав синдромов множественных врожденных пороков развития (МВПР). Так, затылочный вариант энцефалоцеле является одним из основных признаков синдрома Меккеля. Описаны сочетания менингоэнцефалоцеле с циклопией (Hooda et al., 1983).

При очаговых дефектах конечного мозга обычно не возникает нарушений перимедуллярной мезенхимы, кости черепа и мягкие покровы головы сохранены, ее размеры и конфигурация остаются нормальными. К таким врожденным порокам относятся аплазия мозолистого тела и истинная порэнцефалия.

*Агенезия, аплазия и гипоплазия мозолистого тела* — частичное или полное отсутствие основной комиссуральной спайки головного мозга, в результате чего третий желудочек остается открытым. Агенезия характеризуется полным отсутствием мозолистого тела, столбов свода и прозрачных перегородок. При аплазии столбы свода и прозрачные перегородки обычно сохранены. Если отсутствует только задняя спайка, а мозолистое тело укорочено, говорят о его гипоплазии (рис. 1, а, б). ТТП — до 4-го месяца внутриутробного развития.

Нарушение мозолистого тела обычно сопровождается

другими пороками головного мозга, однако довольно часто они возникают изолированно (Roderich, White, 1978) и обнаруживаются в различных возрастных группах (Ettlenger et al., 1972). Частота пороков мозолистого тела среди перинатальных вскрытий точно не установлена. Аплазия мозолистого тела нередко обнаруживается при хромосомных болезнях (синдромы трисомии 8 и 18) и генных синдромах, например при синдромах Смита—

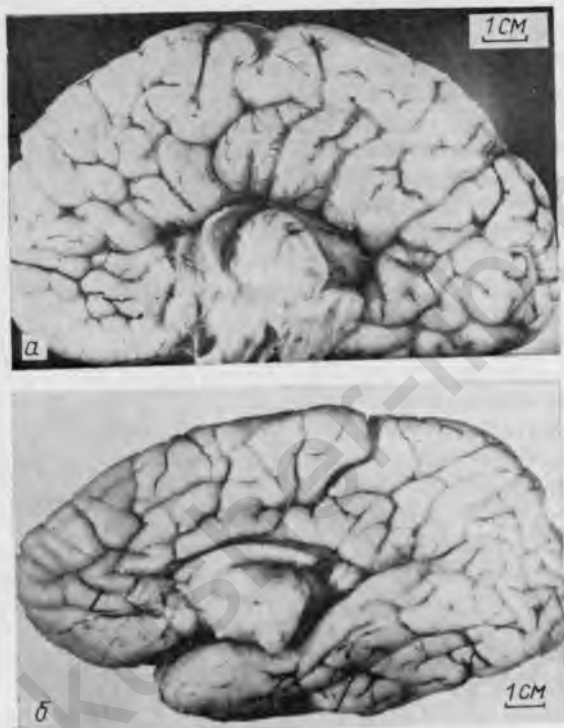


Рис. 1. Нарушение развития мозолистого тела: а — аплазия (ж, 0), б — гипоплазия (ж, 2 сут)

Лемли—Опитца, Андерманна (Larbrisseau et al., 1984), при синдроме Айкарди (Ohtsuki et al., 1981). Описаны случаи наследственной агенезии мозолистого тела, связанные с X-хромосомой (Menkes et al., 1964), а также сочетание этого порока с макроцефалией, удвоением гипофиза и эпигнатией (Vale, Reye, 1976).

Изолированные нарушения мозолистого тела или клинически не проявляются, или сопровождаются судорожным синдромом и задержкой психического развития, в ряде случаев отмечается выраженная гипотермия (Noel et al., 1973). В наблюдениях агенезии мозолистого тела, описанных Pineda et al. (1984) у разнополых близнецов, отсутствие мозолистого тела сочеталось с выраженным спонгиозным состоянием белого вещества, подкорковых ядер, дорсальной части стволовых отделов головного мозга без признаков демиелинизации.

*Порэнцефалия* — наличие в ткани конечного мозга полостей разных размеров, имеющих эпендимарную выстилку и сообщающихся с вентрикулярной системой и субарахноидальным пространством (Crome, Stern, 1967). В ряде случаев порэнцефалия при макроскопическом исследовании представлена округлым отверстием в конечном мозге, покрытом мембраной, состоящей из слившихся мягкой мозговой оболочки и эпендимы. Эта мембрана очень тонкая и при извлечении головного мозга часто рвется, вследствие чего может создаться впечатление, что вентрикулярная система прямо сообщается с субдуральным пространством. Полости чаще всего двусторонние и симметричные и располагаются в средних отделах больших полушарий. Край коры в области прикрепления мембраны заострен, клиновидной формы, часто с явлениями глиоза. Как правило, такие случаи порэнцефалии сопровождаются расширением вентрикулярной системы. Полости могут быть крупными и замещать большую часть больших полушарий, вследствие чего головной мозг принимает вид ковша, покрытого мембраной (Crome, Stern, 1957).

Такие дефекты следует дифференцировать от гидранцефалии. В генезе этих форм порэнцефалии, видимо, большую роль играет нарушение артериального кровообращения в период формирования мозга. Так, в наблюдении порэнцефалии левой лобной доли, описанном Stewart et al. (1978), обнаружена аплазия левой средней мозговой артерии.

Во второй группе порэнцефалий полости имеют вид трубочек или каналов, открывающихся в вентрикулярную систему. Они локализуются в любой части головного мозга и обычно сочетаются с другими врожденными нарушениями развития (Aicardi, Gontieres, 1981).

Таким образом, истинная порэнцефалия представляет

собой очаговую аплазию того или иного отдела конечного мозга, в генезе которой, однако, нельзя исключить недостаточное смыкание медуллярной трубки. ТТП этого порока ограничен 2-м месяцем внутриутробного развития, когда происходит формирование закладки коры и мозговых оболочек, а также вращение кровеносных сосудов из мозговых оболочек в мозговое вещество.

Истинную порэнцефалию необходимо отличать от ложной, для которой характерно появление замкнутых полостей, лишенных эпендимарной выстилки и представляющих собой кисты после энцефаломалиции различного происхождения (Белецкий, 1962), а также врожденных арахноидальных кист (Crome, Stern, 1967).

### **Неразделение конечного мозга**

Эту группу пороков развития головного мозга называют прозенцефалическими, поскольку они являются результатом персистирования на различных стадиях развития переднего мозгового пузыря (prosencephalon). В зависимости от степени разделения конечного мозга различают три основных вида пороков этой группы: прозенцефалию, алобарную прозенцефалию и голопрозенцефалию (Недзьведь, 1978; Probst, 1979).

*Прозенцефалия* — весь конечный мозг разделен продольной бороздой, но в глубине ее оба полушария связаны друг с другом пластинкой серого и белого вещества (рис. 2, а, б).

*Алобарная прозенцефалия* — разделена только задняя треть конечного мозга, лобные доли не разделены и значительно гипоплазированы (рис. 3, а, б). Подкорковые ядерные группы также не разделены. Третий желудочек редуцирован или отсутствует.

*Голопрозенцефалия* — конечный мозг не только не разделен на полушария, но и имеет вид полусферы в результате несмыкания краниального конца медуллярной трубки. Его единственная вентрикулярная полость открыта сверху (рис. 4, а) и свободно сообщается с субарахноидальным пространством. В других случаях вентрикулярная полость сверху прикрыта нависающим краем полусферы. Отличительной особенностью голопрозенцефалии является смещение неразделенных зрительных бугров в каудальном направлении (рис. 4, б), они свободно

располагаются кзади от конечного мозга. Обонятельные отделы отсутствуют (Cohen, 1982). Гиппокамп резко гипоплазирован с грубыми структурными нарушениями. Извилины конечного мозга крупные, расположены хаотично, citoархитектоника коры, как правило, нарушена. Передняя черепная яма деформирована. Продырявленной пластинки решетчатой кости и слепого отверстия обычно нет (Mieden, 1982). Частота голопрозэнце-

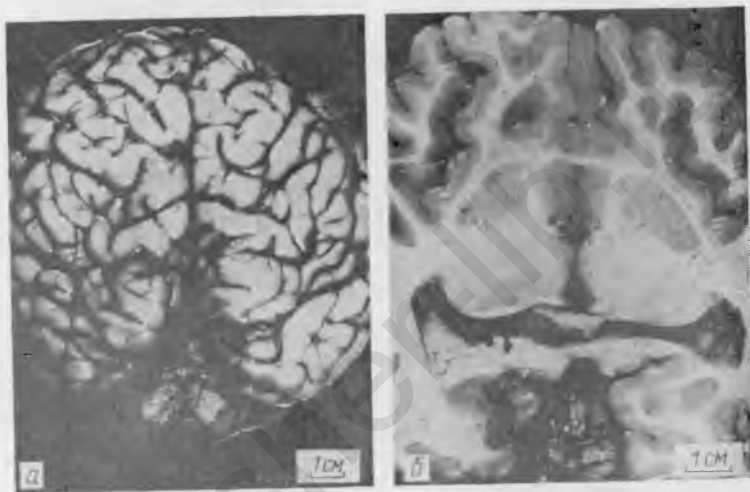


Рис. 2. Прозэнцефалия (м, 4 сут): а — вид сверху, лобные доли не разделены, б — разрез по Флексигу

фалии неравномерна и колеблется от 1:5200 до 1:4520 родившихся (Saunders et al., 1984).

ТПП пороков прозэнцефалической группы оканчивается 30-м днем эмбрионального развития (Yakovlev, 1959), т. е. моментом завершения разделения конечного мозга на большие полушария. Все пороки прозэнцефалической группы могут сопровождаться различными, порой довольно грубыми нарушениями строения лица и его костей (Machin et al., 1985): цебоцефалией, этмоцефалией и циклопией. Цебоцефалия — отсутствие носа, на месте которого располагается хоботок, основание которого локализовано на уровне корня носа. Сопровождается гипотелоризмом (уменьшением расстояния между глазами). Этмоцефалия — грубый порок развития лица, ха-

рактирующийся выраженным гипотелоризмом, отсутствием носа, вместо которого выше глазных щелей расположен кожный хоботок со слепо заканчивающимся отверстием. При циклопии формируется лишь одна глазница с одним или двумя гипоплазированными глазными яблоками-

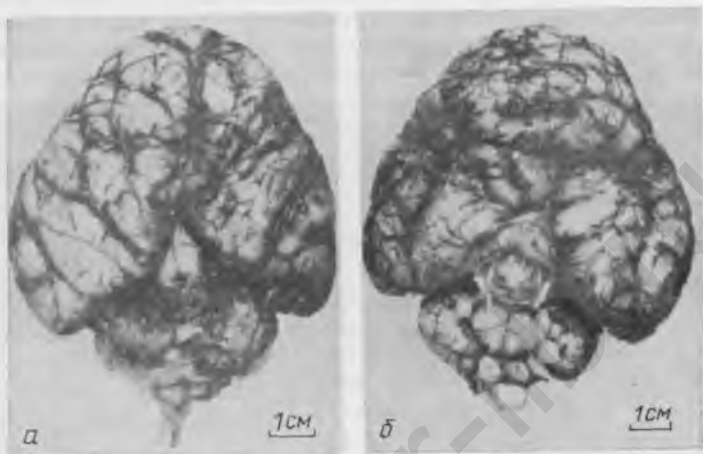


Рис. 3. Алобарная прозенцефалия (ж, 2 ч): *а* — вид сверху, *б* — вид снизу

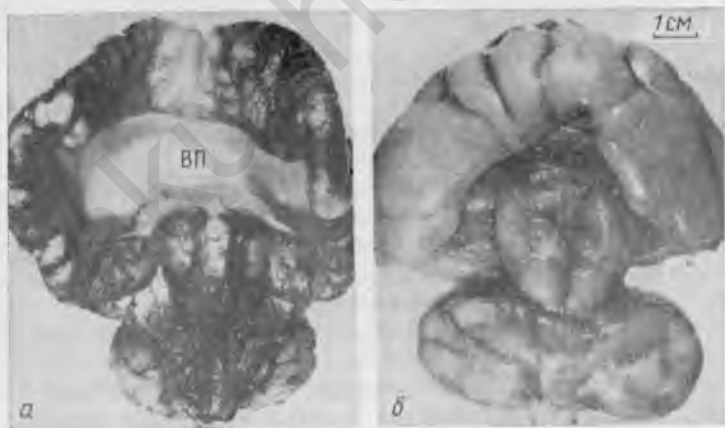


Рис. 4. Голопрозенцефалия: *а* — с открытой вентрикулярной полостью (м, 2,5 сут), *б* — каудальное смещение неразделенных зрительных бугров (м, 5 ч); ВП — вентрикулярная полость

ми. Нос отсутствует. Выше единственной глазной щели располагается кожный хоботок.

Описанные нарушения лица считаются вторичными, патогенетически связанными с нарушениями развития головного мозга. Дети с циклопией обычно рождаются мертвыми или умирают сразу после рождения (Fukushima et al., 1984). Иногда нарушения лица при пороках прозенцефалической группы менее выражены и проявля-



Рис. 5. Ателенцефалия (м, 5 мин): *а* — вид сверху, *б* — основание мозга. Объяснение в тексте

ются в виде премаксиллярной агенезии различной степени и хейлогнатопалатосхиза (DeMyer, 1975), однако прямой зависимости между типом порока и нарушениями лица нет (Недзьведь, 1978). Известен также случай голопрозенцефалии без нарушений развития лица (Agonson et al., 1987).

В зависимости от этиологического фактора прозенцефалические пороки можно разделить на три группы: 1 — пороки, обусловленные абберациями аутосом (трисомии 13 и 18, 13-, 18-, триплоидия); 2 — являющиеся следствием генных мутаций, в том числе и семейные случаи (Pauli et al., 1983), когда прозенцефалия является одним из признаков синдромов МВПР; 3 — пороки, являющиеся результатом воздействия средовых факторов, например тяжелых форм сахарного диабета у матери (Barr et al., 1983). Известны аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные формы голопрозенцефалии с



неполной пенетрантностью и различной экспрессивностью гена (Kokich et al., 1982). Описаны случаи голопрозенцефалии у однояйцевых близнецов (Machin et al., 1985). Известны случаи голопрозенцефалии у детей с делецией 7-й хромосомы (Ikeda et al., 1987), с частичной трисо-



Рис. 6. Внешний вид ребенка с ателенцефалией: а — множественные врожденные пороки развития, б — пороки лица



Рис. 7. Ателенцефалия. Поперечный срез образования, лежащего впереди мозжечка. Окраска золотом по Кахалу,  $\times 8,2$

мией по короткому плечу 3-й хромосомы (Martin, Steinberg, 1983), при болезни Дауна 21+ (Pi et al., 1980; Epstein et al., 1988; Urioste et al., 1988) и кольцевидной 21-й хромосоме (Aronson et al., 1987). Риск повторного рождения ребенка с прозенцефалическим пороком не превышает в среднем 2% и зависит от его этиологии. Популяционная частота прозенцефалических пороков 1 : 16000 (Roach et al., 1975).

*Ателенцефалия* — отсутствие конечного мозга (см.

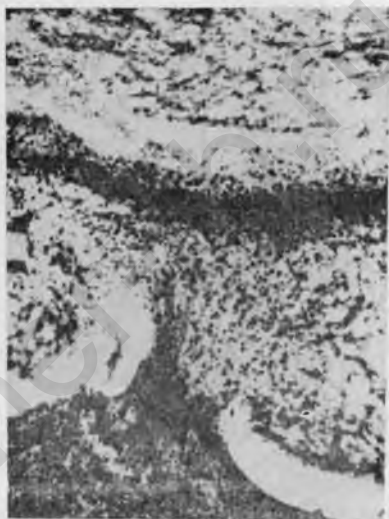


Рис. 8. Ателенцефалия. Участки врастания нервной ткани в мягкую мозговую оболочку. Окраска золотом по Кахалу,  $\times 40$

рис. 5, а, б) при сохранении черепа. Сопровождается тяжелыми нарушениями строения лица, иногда в виде своеобразной циклопии без хоботка (рис. 6, а, б). Головной мозг представлен хорошо развитым мозжечком и деформированными стволовыми отделами. На месте конечного мозга вентрально от мозжечка располагается округлый участок мозговой ткани, покрытый утолщенной, кое-где до 3 мм, мягкой мозговой оболочкой. Последняя состоит из беспорядочно расположенных зрелых и недостаточно дифференцированных нейронов, которые образуют подобие ядерных групп (рис. 7). Местами мягкая мозговая оболочка плотно соединена с подлежащей мозговой тканью (рис. 8) за счет смещения в оболочку большого числа астроцитов и отдельных нервных кле-

ток. Ножки мозга неразделены. В их толще на поперечных срезах выявляются хорошо сформированные красные ядра. Сильвиев водопровод отсутствует или заменен множеством мелких трубчатых ходов. В продолговатом мозге пирамид практически нет, в то время как другие структуры развиты относительно хорошо (рис. 9).

Ателенцефалия — довольно редкий порок, который,

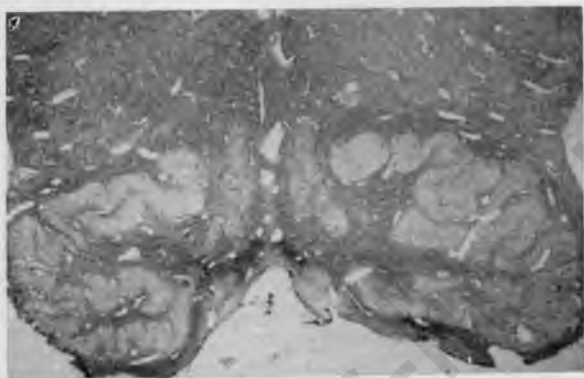


Рис. 9. Ателенцефалия. Продолговатый мозг. Аплазия пирамид и дорсальных добавочных олив. Окраска по Авцину,  $\times 12,5$

видимо, развивается в результате остановки деления краниального отдела медуллярной трубки на стадии трех мозговых пузырей. Garcia и Dupcap (1977) расценивают этот порок как следствие деструктивного процесса, избирательно поражающего частично сформированный теленцефалон. ТТП ателенцефалии — до 5-й недели внутриутробного развития (Danner et al., 1985). Сочетание ателенцефалии с другими пороками развития позволило выделить синдром ХК-апрозенцефалии (Lurie et al., 1979). Описано сочетание этого порока головного мозга с дермальным синусом в пояснично-крестцовом отделе (Shewnon et al., 1984).

### **Нарушение миграции и дифференцировки нервных клеток**

Врожденные пороки этой группы характеризуются внешними изменениями вида и расположения извилин больших полушарий, изменением массы головного мозга,

а также структурными нарушениями цитоархитектоники коры и белого вещества больших полушарий, которые обнаруживаются лишь при микроскопическом исследовании.

*Гетеротопия* — аномальное смещение одной или группы нервных клеток как в пределах коры, так и в белом веществе. Наблюдается во всех отделах ЦНС. Сопровождается различными пороками развития ЦНС и часто

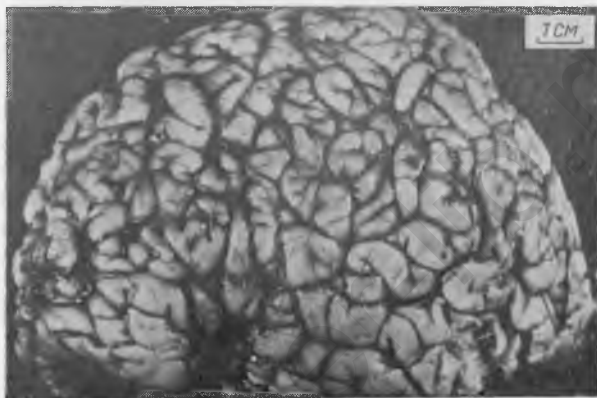


Рис. 10. Микро-, полигирия (ж, 7 мес)

встречается при синдромах МВГР хромосомной и генной природы. Скорее всего является следствием утраты незрелыми нервными клетками миграционной способности. Однако в месте остановки эти клетки продолжают дифференцироваться. Вполне вероятна и обратная ситуация, когда по тем или иным причинам клетки матрикса преждевременно дифференцируются и вследствие этого теряют способность к миграции. Выраженные нарушения процессов миграции и дифференцировки нервных клеток приводят к нарушению образования извилин больших полушарий (микро- и полигирии, пахигирии, агирии).

*Микро-, полигирия* — появление большого числа мелких неправильно расположенных извилин больших полушарий (рис. 10). Обычно двусторонняя и симметричная, однако может быть выражена только в одной или не-

скольких долях больших полушарий. Всегда сопровождается нарушениями послойного строения коры, которая при типичных формах этого порока состоит из четырех слоев (Lehmann, 1982): первый соответствует молекулярному слою нормальной коры и содержит единичные нейроны; второй — густоклеточный, состоит из зрелых и недифференцированных нервных клеток; третий — бесклеточный, представлен в основном миелинизированными нервными волокнами; четвертый — самый глубокий, содержит нервные клетки и сеть нервных волокон. Такое типичное четырехслойное строение коры может наблюдаться и за пределами видимых невооруженным глазом зон микрогирии (Crome, Stern, 1967).

ТПП микрогирии такого типа, согласно Williams et al. (1976), приходится на 5—6-й месяцы внутриутробного развития, однако экспериментальные исследования Dvořák и Feit (1977) показали, что микро-, полигирия формируется только в период миграции нейробластов. Эти пороки больших полушарий часто сочетаются с другими нарушениями развития головного мозга, обычно наблюдаются при хромосомных болезнях и синдромах МВПР, обусловленных генными мутациями и средовыми влияниями.

Микро- и полигирию необходимо отличать от улегирии, которая характеризуется уменьшением размеров и формы извилин вследствие некрозов тех или иных участков мозговой ткани, например при токсоплазмозе, сосудистых нарушениях и других заболеваниях. В случаях улегирии ход основных извилин, несмотря на их истончение, остается обычным. На разрезе в пораженных участках в зависимости от давности процесса выявляются или очаговые энцефаломалиции, или множественные рамаляционные кисты различных размеров.

*Пахигирия (макрогирия)* — утолщение основных извилин больших полушарий, расположение которых иногда изменяется (рис. 11). Вторичные и третичные извилины полностью отсутствуют. Борозды короткие, мелкие и относительно прямые. Цитоархитектоника коры всегда нарушена. Как и при микроцефалии, характерно четырехслойное строение коры, в белом веществе встречаются фрагменты очаговой гетеротопии нервных клеток, а также участков нижних олив в дорсальные отделы продолговатого мозга (Crome, Stern, 1967). Граница между корой и белым веществом нечеткая из-за наличия в суб-

кортикальном белом веществе нейронов различной формы. Встречается значительно реже микрогирии.

*Агирия (лиссэнцефалия)* — практически полное отсутствие извилин и борозд больших полушарий, когда головной мозг имеет гладкую поверхность (рис. 12). Послойное строение коры, как правило, отсутствует, лишь в отдельных случаях удается выделить четыре слоя (Jellinger, Rett, 1976). Апикальные дендриты бес-



Рис. 11. Пахигирия (ж, 1 ч)

порядочно расположенных нейронов направлены в разные стороны, в том числе вниз к белому веществу (Takada et al., 1988) (рис. 13). Граница между корой и субкортикальным белым веществом нечеткая. В глубине белого вещества обнаруживаются очаги клеток, по своим морфологическим признакам характерные для третьего слоя коры.

Агирия часто сочетается с другими нарушениями развития мозга, входит в состав синдромов МВПР, является основным морфологическим признаком синдромов Варбурга (Pavone et al., 1986) и Секкея (Hori et al., 1987).

Высказывается предположение, что сочетание агирии и гидроцефалии при синдроме Варбурга является результатом активного склерозирующего менингоэнцефалита в течение 2—3-го триместров беременности (Williams et al., 1984). Особенно часто лиссенцефалия сочетается с гетеротопиями в мозжечок и со структурными нарушениями продолговатого мозга (Norman et al., 1976). Довольно редко встречаются изолированные случаи этого порока.



Рис. 12. Агирия (ж, 2 мес)

ТТП — до 3-го месяца эмбрионального развития. Клинически у детей с агирией наблюдается мышечная гипотония, судороги, нарушения глотания, задержка психического развития. Большинство детей с этим пороком умирает в течение 1-го года жизни, изредка дети доживают до 6—7 лет (Dieker et al., 1969).

Нарушения процессов миграции в ряде случаев микро-, полигирии и (реже) при пахигирии и агирии приводят к смещению очагов мозговой ткани в мягкую (Caviness et al., 1978) и даже в твердую мозговую оболочку (Ho, 1987). Изолированные очаги таких смещений, состоящие из нейронов, клеток макроглии и миелиновых волокон, могут рассматриваться как предопухольный процесс. В головном мозге описаны очаги гамартом непосредственно из нервной ткани и представленные

избыточной мозговой тканью, состоящей из беспорядочно расположенных нейронов, астроцитов и нервных волокон. Такие гамартомы преимущественно исходят из стволовых отделов головного мозга и обычно не сопровождаются другими нарушениями развития мозга (Katsos et al., 1987). В собственном материале такие гамартомы, исходящие как из вентральных, так и из дор-

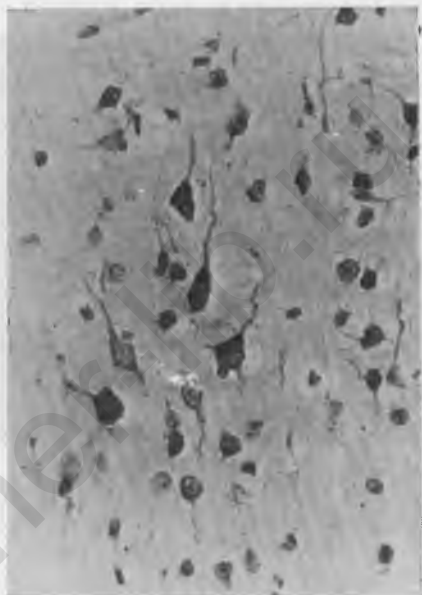


Рис. 13. Кора больших полушарий при агирии (ж, 2 мес). Нарушение ориентации пирамидных нейронов. Окраска тионином по Нислю,  $\times 120$

сальных отделов ножек головного мозга, мы наблюдали дважды (рис. 14).

Нарушения извилин больших полушарий зачастую сопряжены с уменьшением или увеличением массы и размеров головного мозга.

*Микроцефалия* — снижение массы и размеров головного мозга. Crome и Stern (1967) справедливо рассматривают микроцефалию как клиническое понятие, считая, что микроцефалия представляет собой различного происхождения уменьшение размеров головы. Микроцефалией обычно считается уменьшение окружности мозгового черепа более чем на 5 см и массы головного мозга



более чем на 20% по сравнению с нормой (Бадалян и др., 1980). Снижение же массы и размеров головного мозга в патологоанатомическом отношении более правильно называть микроэнцефалией (Hofman, 1984).

Все виды микроцефалии делятся на две группы: первичные (истинные) и вторичные. Истинными называют наследственные формы (Schinzel, Litschgl, 1984). К вторичным относят случаи микроцефалии, развившейся в



Фиг. 14. Гамартома из мозговой ткани в области стволовых отделов головного мозга (ж, 2 сут)

результате органических поражений головного мозга независимо от того, возникли они внутриутробно или в постнатальный период (Князева, 1972).

Кроме уменьшения массы наиболее постоянным морфологическим признаком микроцефалии является недоразвитие и неправильное строение больших полушарий при сравнительно нормальном строении стволовых отделов и мозжечка. Лобные доли уменьшены в размерах, третья лобная извилина нередко отсутствует. Затылочные доли изменены меньше. В эксперименте обнаружена обратная картина: у крыс с микроэнцефалией выявлено нарушение миграции нейробластов, возрастающее по направлению от лобных к затылочным долям больших полушарий (Bardosi et al., 1987).

При этом пороке нередко встречаются нарушения мозолистого тела, порэнцефалия и расширение вентрику-

лярной системы (Пурин и др., 1972). Кора больших полушарий недоразвита с наличием незрелых нервных клеток, в белом веществе обнаруживаются очаги гетеротопий. На разрезе головного мозга по Флексигу хорошо заметно утолщение коры и увеличение размеров подкорковых ядерных групп на фоне относительного уменьшения количества белого вещества. Иногда встречаются кистозные полости, очаги кровоизлияний и обызвествлений, что чаще всего является морфологическим признаком вторичной микроцефалии. Внешний вид детей с микроцефалией характеризуется выраженной диспропорцией между лицевым и мозговым черепом.

В генетическом отношении природа первичной микроцефалии гетерогенна (Князева, 1970; Fried et al., 1984). Наследственные формы передаются по аутосомно-рецессивному и сцепленному с X-хромосомой типу. Удельный вес наследственных форм среди всех видов микроцефалии колеблется от 7 до 34% (Бадалян, 1984). Микроцефалия — достаточно постоянный признак хромосомных болезней (Недзьведь и др., 1974), выявляется при многих синдромах МВПР генной природы (Лазюк и др., 1983) и наследственных заболеваниях ЦНС, связанных с нарушениями метаболизма (Калмыкова, 1976). Частота истинной микроцефалии в популяции колеблется от 1:25000 до 1:50000 (Halperin et al., 1982), а среди новорожденных частота всех форм этого порока составляет 1,6:1000 (Бадалян, 1984). Риск для sibсов при рецессивной форме — 25%. Вторичная микроцефалия обычно является результатом перенесенных во время беременности инфекций (токсоплазмоза, коревой краснухи, инклюзионной цитомегалии, различных интоксикаций, гормональных нарушений, гипоксии).

На долю микроцефалии приходится 11% всех видов олигофрении. Психическое недоразвитие при этом носит тотальный характер. Клинически больных микроцефалией делят на 2 психопатологические группы: торпидную — дети вялые, малоподвижные, безучастные; эретическую — дети чрезмерно подвижные, суетливые, агрессивные. Чаще встречается эретическая форма микроцефалии (Бадалян, 1984).

Диагностировать микроцефалию только на основании уменьшения размеров мозгового черепа вряд ли справедливо, поскольку истинная микроцефалия сопровождается, как уже говорилось, нарушениями расположения

и вида мозговых извилин, а также структурными нарушениями цитоархитектоники коры больших полушарий. В случаях простого снижения массы головного мозга без наличия перечисленных изменений более правильно пользоваться термином «гипоплазия» головного мозга. Для нее характерно сгущение клеточных элементов коры, их незрелость, отсутствие радиарной исчерченности коры, иногда — единичные незрелые клетки в субпиальных

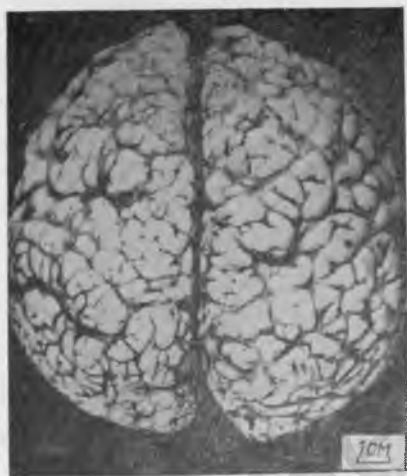


Рис. 15. Макроцефалия с микро-, полигирией (м, 8 лет)

отделах молекулярного слоя. В субэпендимарных отделах обнаруживается большое количество незрелых клеток, в коре мозжечка выражен наружный эмбриональный зернистый слой.

Иногда уменьшаются только отдельные доли головного мозга, например лобные, теменные или височные, или некоторые основные извилины. Если уменьшение частичное, то следует использовать термин «гипоплазия» доли или извилины и термин «аплазия», если доля или какой-либо участок полностью отсутствуют. Например, для синдрома де Ланге характерна гипоплазия или аплазия оперкулярных и триангулярных отделов лобных долей, вследствие чего в относительно зрелом мозге островки Рейли остаются открытыми. Подобный признак встречается и при некоторых хромосомных болезнях.

*Макроцефалия (мегалоцефалия)* — увеличение массы и размеров головного мозга, сопровождающееся нарушениями расположения и размеров извилин (рис. 15), изменениями цитоархитектоники коры больших полушарий, очагами гетеротопии нейронов коры в белом веществе (Budka, 1978). В отдельных случаях при макроцефалии не отмечается заметных нарушений, видимых невооруженным глазом, и только микроскопическое исследование позволяет выявить различные структурные изменения. Увеличение массы мозга без указанных нарушений вряд ли можно называть макроцефалией, оно является индивидуальной особенностью, т. е. вариантом нормы.

Значительных неврологических нарушений при макроцефалии обычно нет. Однако в некоторых случаях развивается судорожный синдром. Иногда в ткани головного мозга удается выявить значительный спонгиоз белого вещества, возможно, в результате его демиелинизации, а также разрастание волокнистой глии (Stone, Stern, 1967). Макроцефалия может быть частичной, когда увеличивается одно из больших полушарий (гемимегалоцефалия) (King et al., 1985). В редких случаях этот порок диагностируется уже при рождении ребенка, чаще же он выявляется позже. Продолжительность жизни детей с макроцефалией сильно снижена. Они умирают от различных инфекционных осложнений, которые в свою очередь приводят к повышению интракраниального давления.

Макроцефалию необходимо отличать от различных форм внутренней гидроцефалии, гидранэнцефалии, а при наличии очагов глиоза и многоядерных астроцитов в белом веществе и коре больших полушарий — от туберозного склероза (Ross et al., 1982).

### **ОБОНЯТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗАТОР**

*Аринэнцефалия* — аплазия обонятельных луков, борозд, трактов и пластинок (рис. 16), нередко в сочетании со структурными нарушениями гиппокампа. Сопровождается отсутствием или гипоплазией прямых извилин базальных отделов лобных долей (Kobogi et al., 1987), аплазией продырявленной пластинки решетчатой кости и петушиного гребня, иногда уменьшением размеров передней черепной ямы. Встречается в виде изоли-

рованного порока, но чаще является составным компонентом синдромов МВПР хромосомной и генной природы, в частности синдромов Меккеля и Патау (Лазюк и др., 1983). Частота аринэнцефалии 1 на 2500 родившихся (Laugence, Ismael, 1969). Риск повторного рождения ребенка с изолированной аринэнцефалией не превышает 2%.

Центральным отделом обонятельного анализатора



Рис. 16. Аринэнцефалия. Отсутствие обонятельных луковиц, трактов и пластинок (м, 0)

является гиппокамп, в котором могут возникать различные структурные нарушения. При аплазии гиппокампа обнаружить его практически не удастся, при гипоплазии размеры гиппокампа значительно уменьшены. Аплазии сопутствует отсутствие зубчатой фасции и аммоновых рогов. При гипоплазии гиппокампа зубчатая фасция тонкая и укорочена, аммоновы рога не разделены на поля, нарушена ориентация нейронов в области поля  $H_2$ , обнаруживаются аномальное смещение крупных нейронов в прилежащее белое вещество, очаги выпадения нейронов в том или ином поле. Кроме того, встречается удвоение зубчатой фасции, ее удлинение, удвоение некоторых полей аммоновых рогов. Чаще описанные нарушения

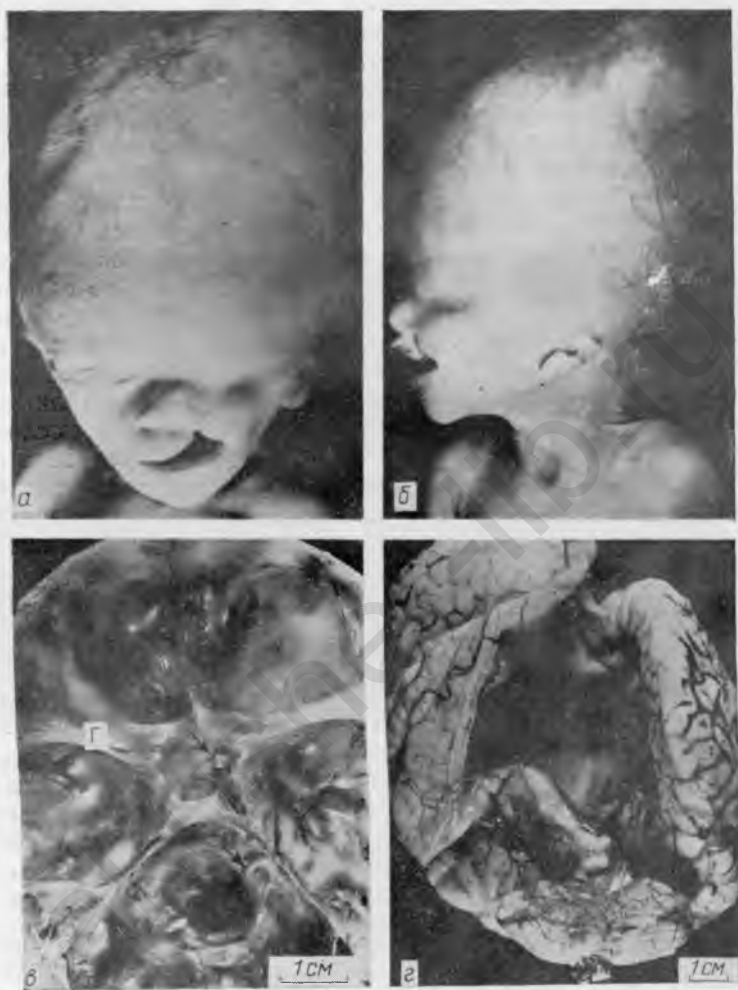


Рис 17. Множественные пороки развития лица и черепа (м, 16 сут):  
*a* — увеличение мозгового черепа, левосторонняя анофтальмия и хейлогнатопалатсхиз; *б* — энцефалоцеле, деформация ушной раковины; *в* — основание черепа, отсутствие левой глазницы и решетчатой кости, зрительного и слухового нерва, правые зрительный и слуховой нервы сохранены (указаны стрелками); *г* — основание мозга: энцефалоцеле, сообщающаяся гидроцефалия

гиппокампа обнаруживаются у детей с синдромами МВПР аутосомной природы: трисомии 13, 18, 21, 18p- и 13q-.

Известны также гипоплазия и аплазия зрительных нервов, отсутствие их перекреста, гипоплазия других черепных нервов. Мы наблюдали младенца мужского пола с внутренней гидроцефалией, левосторонним менингоэнцефалоцеле в теменной области, отсутствием левой глазницы и глазной щели (рис. 17, а, б), левых ноздри и ушной раковины, на месте последней располагались небольшие кожные выступы. Не было наружного слухового прохода слева. Имелась левосторонняя расщелина губы, челюсти и неба. Ребенок прожил 16 дней после рождения. При аутопсии обнаружено левостороннее отсутствие обонятельного, зрительного, слухового и лицевого нервов, а также каналов этих нервов в костях основания черепа (рис. 17, в). Остальные черепные нервы были значительно гипоплазированы. Возникновение такого «гемисиндрома» остается непонятным, однако нельзя исключить воздействие на его генез ранней гидроцефалии и энцефалоцеле (рис. 17, г).

#### **НОЖКИ МОЗГА, ВАРОЛИЕВ МОСТ И ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ**

В большинстве случаев структурные нарушения стволовых отделов головного мозга затрагивают проводящие пути, которые в зависимости от тяжести поражения конечного мозга бывают гипоплазированными или полностью отсутствуют (Недзьведь, 1981). Первичным нарушениям развития ствола подвергаются собственные структуры. Так, в ножках мозга они представлены гипоплазией или аплазией ядерных групп, например ядер глазодвигательных и блоковых нервов. Иногда отмечается слияние этих ядер. Нарушения развития силвиева водопровода будут рассмотрены ниже.

При исследовании варолиева моста следует обращать внимание на соотношение базиса и покрывки поперечных срезов этого отдела ствола. Базис в норме занимает  $2/3$  поперечника, а покрывка —  $1/3$ . При некоторых хромосомных болезнях, например при болезни Дауна, это соотношение изменяется в пользу покрывки из-за выраженной гипоплазии базиса, размер которого на поперечных срезах равен размеру покрывки или

меньше его (рис. 18, *а, б*). Еще более выраженная гипоплазия базиса варолиева моста отмечается при синдромах Патау и Эдвардса. Пирамидные пучки в гипоплазированном базисе нередко асимметричны и гипоплазированы (рис. 18, *в*), а также могут быть смещены вентрально, на периферию базиса (рис. 18, *г*). Вне хромосомных синдромов такая диспропорция базиса и покрышки варолиева моста встречается значительно реже.

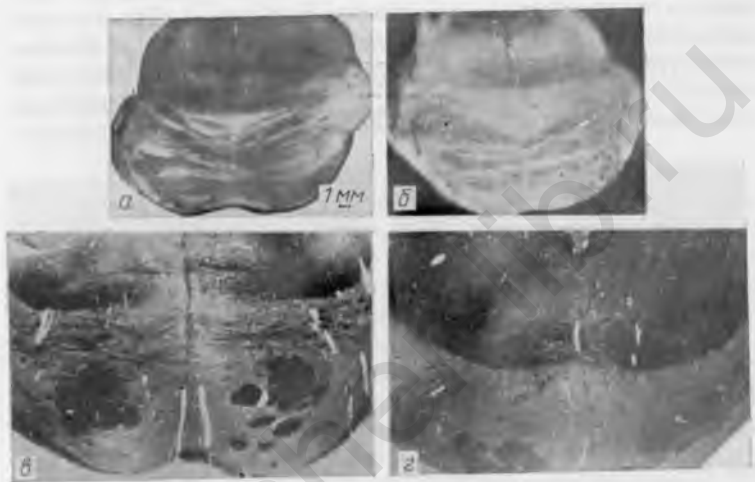


Рис. 18. Нарушение развития варолиева моста: *а* — гипоплазия базиса на поперечном срезе (м, 1 год); *б* — то же (ж, 7 лет); *в* — гипоплазия и асимметрия пирамид (м, 3,5 мес),  $\times 6,6$ ; *г* — вентральное смещение гипоплазированных пирамид (ж, 5 ч). Окраска золотом по Кахалу,  $\times 7$

Нарушения развития продолговатого мозга изучены недостаточно полно. Известны лишь некоторые из них, касающиеся пирамид и ядер олив. Пирамиды продолговатого мозга могут быть аплазированы (рис. 19, *а*) или гипоплазированы (рис. 19, *б*), что при пороках прозенцефалической группы и при ателенцефалии обычно сопровождается грубыми нарушениями конечного мозга. Ядра олив могут быть недоразвиты, лишены обычной извитости. Описаны утолщения их дорсальной пластинки при синдроме Эдвардса (Sumi, 1970), утолщения олив при повреждении стволовых отделов и мозжечка (Goto, Капеко, 1981). Случаи гипертрофии ядер олив при по-



вреждении зубчатых ядер и коры мозжечка хорошо известны (Hogoupiian, Wisniewski, 1972), особенно те из них, которые связаны с распространенной гибелью клеток Пуркинье (Anderson, Triep, 1973). Аналогичное увеличение ядер олив получено и в эксперименте путем очагового разрушения коры мозжечка у котов (Verhaart, Voogd, 1962).

Все это служит косвенным доказательством существования мозжечково-оливарных волокон, которые, очевидно, берут начало в клетках Пуркинье. Кроме того, при исследовании продолговатого мозга можно обнаружить гетеротопии участков ядер олив в дорсальных отделах продолговатого мозга (рис. 19, б). Возникновение очаговых гетеротопий ядер олив в другие отделы про-

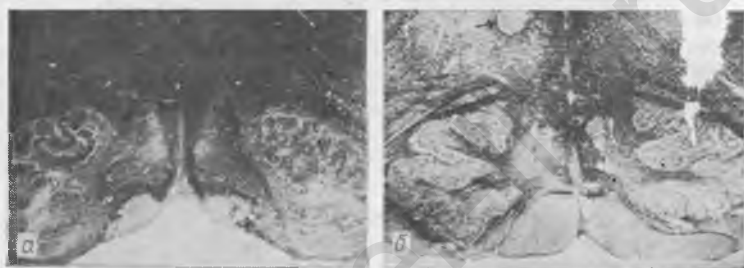


Рис. 19. Нарушение развития продолговатого мозга: а — аплазия пирамид и дорсальных добавочных ядер (м, 0), окраска золотом по Кахалу,  $\times 11$ ; б — гипоплазия пирамид, стрелкой указан очаг гетеротопии нейронов оливы в дорсальные отделы, окраска по Авцину,  $\times 10$

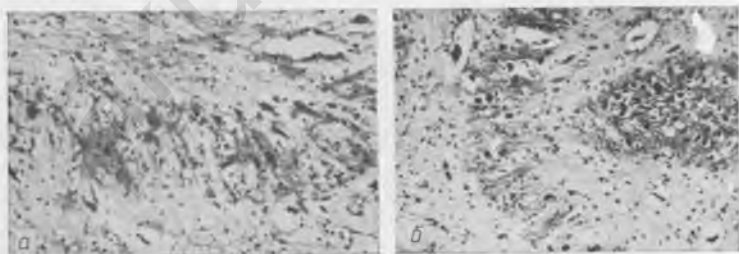


Рис. 20. Изменение нижних олив: а — истончение и прерывистость хода (ж, 7 лет); б — очаг отщепления нейронов в прилежащее белое вещество (ж, 5 ч). Окраска тионином по Нисслю,  $\times 60$

говатого мозга, аплазия и гипоплазия добавочных дорсальных и медиальных олив.

Микроскопическое изучение продолговатого мозга выявляет истончение и прерывистость хода ядер олив (рис. 20, а), когда на месте нейронов располагаются клетки макроглии и миелиновые волокна, очаговые отклонения групп нейронов вблизи хода олив (рис. 20, б). Врожденные нарушения ретикулярной формации и ядерных групп дна четвертого желудочка отмечаются реже. Исследования продолговатого мозга у мертворожденных с диабетической фетопатией выявили значительную гипоплазию ретикулярной формации (Поляков и Медзведь, 1985).

### МОЗЖЕЧОК

Пороки развития мозжечка встречаются довольно часто и обычно сочетаются с другими нарушениями головного мозга, например с гипоплазией ядер стволовых отделов и соответствующих черепных нервов при синдроме Мебиуса (Lahl, Molleken, 1982), являются составным компонентом комплекса синдромов МВПР хромосомной и генной природы. Частота изолированных пороков развития мозжечка не установлена.

*Аплазия мозжечка* — полное отсутствие этого отдела головного мозга. Встречается крайне редко. В собственном материале мы подобным наблюдением не располагаем.

*Гипоплазия мозжечка* — уменьшение обоих полушарий (рис. 21, а) и червя, недоразвитие извилин в области латеральных отделов полушарий. Обычно наблюдается у детей с синдромами МВПР хромосомной (Медзведь, 1978) и генной этиологии (Лазюк и др., 1983).

*Аплазия (агенезия) червя мозжечка* встречается в двух вариантах (Isaac, Best, 1987): в первом отсутствие червя при синдроме Дэнди—Уоркера сопровождается кистозным расширением четвертого желудочка, во втором мозжечок представляет собой единый конгломерат, довольно часто со слиянием зубчатых ядер. Мы наблюдали аплазию червя мозжечка в сочетании с аплазией нижних мозжечковых ножек (рис. 21, б) без слияния полушарий и без признаков синдрома Дэнди—Уоркера.

Гипоплазия одного из полушарий мозжечка встречается редко и лучше выявляется на поперечных срезах

через полушария и червь (рис. 21, в). При исследовании поперечных срезов мозжечка невооруженным глазом можно обнаружить в белом веществе и по ходу зубчатых ядер интенсивно белые очажки различной формы и размеров — это очаги гетеротопии клеток коры мозжечка (рис. 21, г). При оценке гипоплазии мозжечка следует иметь в виду, что к моменту рождения масса мозжечка составляет 5,8% массы головного мозга, а к

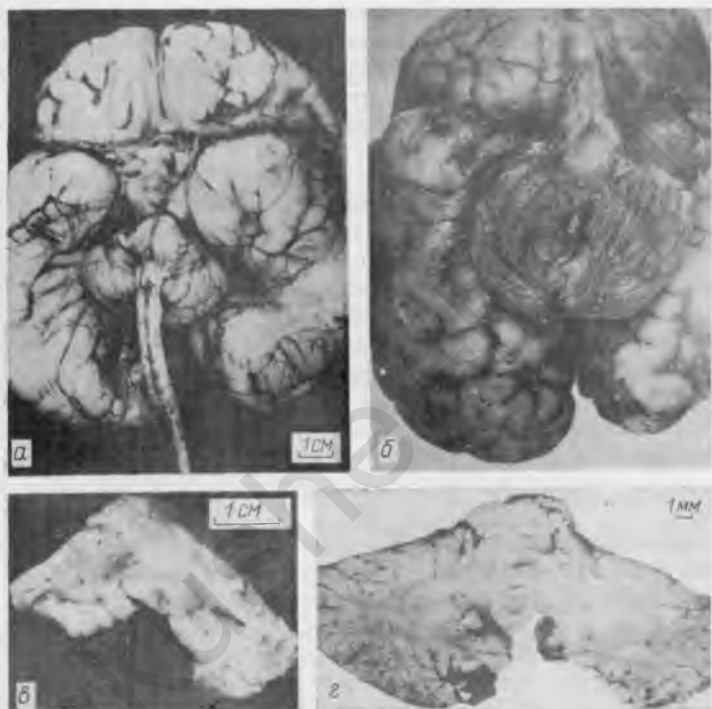


Рис. 21. Нарушение развития мозжечка: а — гипоплазия мозжечка (м, 4 сут), б — аплазия червя и нижних ножек (ж, 0), в — гипоплазия одного полушария (м, 2 мес), г — белесые очаги гетеротопий в белом веществе (ж, 4 сут)

одному году — уже 10,1% (Crome, Stern, 1967). Имеются случаи мозжечковой микрогирии, обусловленной нарушениями образования «внутреннего» зернистого слоя (Leon et al., 1976). Подобную микрогирию мы на-

блюдали у ребенка с инверсией второй хромосомы (рис. 22, а).

Структурные нарушения мозжечка выявляются на микроскопическом уровне в виде гетеротопии различных клеток: грушевидных невроцитов — в зернистый слой коры и белое вещество полушарий, клеток наружного эмбрионального слоя (слоя Оберштейнера) — в белое вещество и область зубчатых ядер (рис. 22, б, в), клеток зернистого слоя коры — в зубчатые и другие ядра, в белое вещество. Часто гетеротопированные клеточные

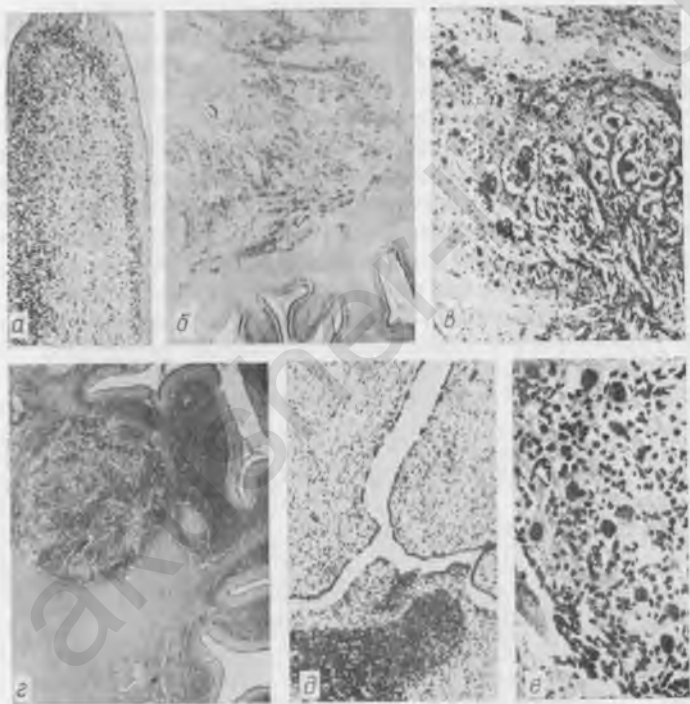


Рис. 22. Структурные нарушения мозжечка: а — гипоплазированная извилина (м, 5 мес),  $\times 42$ ; б — гетеротопия клеток эмбрионального слоя коры в зубчатое ядро (м, 2 сут),  $\times 30$ ; в — то же,  $\times 56$ ; г — диспластичная дистопичная извилина в белом веществе (м, 3,5 мес),  $\times 6,9$ ; д — очаг гетеротопии клеток мозжечка в субэпендимарный отдел сильвиева водопровода (ж, 1 сут),  $\times 21$ ; е — то же, очаг состоит из клеток эмбрионального слоя и грушевидных невроцитов,  $\times 120$ . Окраска тионином по Нисслю

элементы коры образуют в белом веществе подобие участков коры. Такие очаги (рис. 22, *г*) получили название дистопичных диспластичных извилин (Benda, 1960). Они могут существовать изолированно, без сочетания с другими пороками развития и не сопровождаться какими-либо клиническими проявлениями (Schmalch, Fiede, 1979). Гетеротопия клеток коры мозжечка встречается в веществе стволовых отделов головного мозга. Так, мы наблюдали подобную гетеротопию в области ножек мозга, в субэпендимарный отдел сильвиева водопровода (рис. 22, *д, е*), что обусловило стеноз просвета водопровода и развитие внутренней гидроцефалии.

К структурным нарушениям мозжечка можно также отнести гипоплазию зубчатых ядер, их утолщение, аплазию других ядер мозжечка, разделение зубчатых ядер на отдельные части пучками миелиновых волокон, отщепление групп нейронов зубчатых ядер в прилежащее белое вещество. Указанные структурные нарушения мозжечка обычно входят в состав комплексов МВПР, обусловленных аутосомными трисомиями. Степень выраженности дезорганизации мозжечка в определенной мере зависит от вида аберрации аутосом (Недзьведь и др., 1974), что может быть использовано в дифференциальной диагностике хромосомных и генных синдромов.

### СПИННОЙ МОЗГ И ПОЗВОНОЧНИК

Наиболее частыми врожденными пороками спинного мозга являются *дизрафические состояния* (*spina bifida*), которые связаны с незакрытием медуллярной трубки в той или иной части ее каудального отдела. Э. Поттер (1971) полагает, что эта группа пороков вызвана и нарушениями развития позвоночника. Чаще всего дефекты возникают в задних отделах позвонков и характеризуются отсутствием дужек и остистых отростков. Они встречаются в любом отделе позвоночника, однако чаще — в поясничном и крестцовом, и захватывают различное число позвонков. Согласно Adams et al. (1985), в 51% случаев дизрафии локализуются в поясничном отделе позвоночника, в 20,9% — в грудном и только в 5,9% — в крестцовом. Спинной мозг в области дефекта обычно деформирован и располагается непосредственно под мягкими тканями (мышцами и кожей), с которыми срастается (Хоренец, 1963). В ряде случаев спинной

мозг в области дефекта не покрыт мягкими тканями и лежит открыто.

Частота дизрафических пороков позвоночника составляет в среднем 0,5 : 1000 родившихся (Sever et al., 1982). Они сочетаются с пороками головного мозга, такими, как микроцефалия, агенезия мозолистого тела, порэнцефалия, гипоплазия мозжечка, и очень часто — с внутренней гидроцефалией (Bartoszesky et al., 1985). В зависимости от характера нарушения спинного мозга и повреждения мезенхимальных тканей в области дефекта различают несколько типов спинального рахисхиза.

*Кистозная форма* — наличие в области расщелины грыжевого мешка различных размеров, стенка которого состоит из кожи и мягкой мозговой оболочки. Если содержимым грыжевого мешка является спинномозговая жидкость, то этот порок называется менингоцеле. Твердая мозговая оболочка обычно сохранена лишь в области основания грыжевого мешка и плотно сращена с подлежащими тканями. В куполообразной части мешка твердой мозговой оболочки, как правило, нет. Если в грыжевом мешке располагается также спинной мозг, то такой порок называют менингомиелоцеле.

В некоторых случаях участок спинного мозга, который находится в грыжевом мешке, сам по себе представляет собой кистозную полость вследствие накопления в спинномозговом канале ликвора. Такой порок называется менингомиелоцистоцеле. Стенка грыжевого мешка в этом случае может включать кожу, мягкую мозговую оболочку и истонченную дорсальную часть истонченного спинного мозга. В случаях крупных мешковидных грыж отмечается разрыв их стенки с подтеканием ликвора и последующим развитием менингита.

*Полный рахисхиз* — порок, при котором наличие расщелины позвонков сопровождается дефектом обеих мозговых оболочек и мягких тканей. Грыжевидного выпячивания при этом нет (рис. 23, а). Тела позвонков нижней части расщелины могут срастаться и образовывать костный выступ (рис. 23, б). На коже ниже дефекта имеются проявления гипертрихоза. Спинной мозг в области дефекта лежит открыто, деформирован и часто имеет вид тонкой пластинки (платиневрия) неправильной формы или желоба. Нередко при полном рахисхизе обнаруживаются пороки развития других позвонков и ребер. Известны тотальные и субтотальные формы полного ра-

хисхиза, затрагивающие почти все позвонки. Чаще такие формы сочетаются с анэнцефалией или с инициоцефалией (Черствой, 1973).

*Скрытая расщелина позвоночника* — форма рахисхиза, при которой грыжевидного выпячивания и повреждения кожи нет, а имеющийся дефект позвонков закрыт, как правило, неизмененными мышцами и кожей. Скрытые формы локализуются в поясничном и крестцовом



Рис. 23. Spina bifida: а — полный рахисхиз (ж, 0), б — то же (ж, 1 сут)

отделах позвоночника. Обычно они обнаруживаются случайно при рентгенологическом исследовании. Скрытые формы встречаются у 14,3% матерей, у 6,1% отцов и у 26,8% sibсов пробантов с различными формами рахисхиза (Logberg, Levick, 1967). В то же время, по данным Г. Д. Головачева и др. (1987), скрытые формы рахисхиза у мужчин обнаруживаются чаще — 31%, а у женщин — только 13%.

Внешним проявлением скрытых форм рахисхиза может быть наличие в области дефекта гипертрихоза, ангиом, липом и западений кожи, которые иногда являют-

ся врожденными синусами — дермальным и пилонидальным (Поттер, 1971).

*Дермальный синус* представляет собой узкий ход диаметром 1—2 мм, идущий от поверхности кожных покровов между позвонками к позвоночному каналу. Встречается в поясничной области, слепо оканчивается на наружной поверхности твердой мозговой оболочки. Внутренняя поверхность дермального синуса выстлана многослойным плоским ороговевающим эпителием. Иногда дермальный синус проникает через твердую мозговую оболочку. В месте его окончания в позвоночном канале возникают липомы и гемангиомы (Поттер, 1971).

Мы наблюдали дермальный синус у юноши 19 лет. Синус проникал через твердую мозговую оболочку в субдуральное пространство и заканчивался холестеатомой. Увеличение холестеатомы вызвало сдавление спинного мозга и развитие перифокального продуктивного воспаления с большим числом многоядерных гигантских клеток рассасывания инородных тел. Воспаление прогрессировало и закончилось восходящим менингомиелоэнцефалитом. Устье такого синуса на коже обычно окружено длинными волосами.

*Пилонидальный синус* локализуется ниже, чем дермальный. Он расположен в мягких тканях крестцовой области и иногда (редко) проникает в позвоночный канал. Диаметр его больше, чем диаметр дермального синуса. Канал также имеет выстилку из многослойного плоского эпителия и часто заполнен детритом, который является хорошей средой для развития локального воспалительного процесса. Однако воспаление пилонидального синуса почти никогда не приводит к развитию менингита. Возможно сочетание дермального и пилонидального синусов у одного и того же больного (Поттер, 1971).

*Передняя спинномозговая грыжа* встречается крайне редко и представляет собой дефект развития тел позвонков (Дергачев, 1960).

*Порок Клиппеля—Фейля* — нарушение развития шейного отдела позвоночника, характеризующееся сращением первого шейного позвонка с затылочной костью, которое сопровождается сужением и деформацией большого затылочного отверстия. Иногда при пороке Клиппеля—Фейля сращены и деформированы все шейные позвонки. Различают два основных типа этого порока.



При первом число позвонков уменьшено (не более четырех), тела их слиты в сплошную костную массу. Для второго типа характерно сращение двух-трех рядом лежащих позвонков, например первого шейного с затылочной костью или нижнего шейного с верхним грудным. Пороку Клиппеля—Фейля часто сопутствуют другие нарушения развития: спинномозговые грыжи или аномальное отхождение верхних ребер от шейных позвонков.

Клинически порок Клиппеля—Фейля проявляется короткой шеей, ограничением подвижности головы, низкой границей роста волос на шее, иногда признаками кривошеи. В ряде случаев он сопровождается развитием платибазии — уплощением основания черепа с деформацией задней черепной ямы и сужением большого затылочного отверстия. Расстояние между спиной турецкого седла и большим затылочным отверстием увеличивается, что приводит к растяжению продолговатого мозга.

В ряде случаев порок Клиппеля—Фейля и платибазия протекают бессимптомно, однако чаще осложняются развитием внутренней гидроцефалии. Смерть больного может наступить внезапно вследствие вклинения продолговатого мозга в узкое и деформированное большое затылочное отверстие, при этом часто повышается интракраниальное давление. Известны наследственные формы порока Клиппеля—Фейля, которые обычно наследуются по доминантному типу (Бадалян, 1984).

*Порок Арнольда—Киари* — вклинение в большое затылочное отверстие и верхнюю часть шейного отдела позвоночного канала продолговатого мозга и мозжечка. Как правило, этот порок возникает при наличии спинномозговых грыж, чаще при менингомиелоцеле (рис. 24, а) в поясничной области (Agmanolis et al., 1984). Вклинение продолговатого мозга и мозжечка в большое затылочное отверстие и позвоночный канал, очевидно, происходит вследствие тракции спинного мозга, дистальный конец которого фиксирован в области грыжевого мешка (Недзьведь, 1970) (рис. 24, б).

Порок Арнольда—Киари развивается постепенно и прогрессирует на протяжении почти всего внутриутробного периода. По мере роста эмбриона и плода фиксация каудального конца спинного мозга в области менингомиелоцеле приводит к втягиванию мозжечка и продолговатого мозга в позвоночный канал в виде языкоподобного образования (рис. 25, а, б). Продолговатый мозг

при этом сильно деформируется, мозжечок отстает в развитии и наплывает на ножки мозга (рис. 26, *a*) и продолговатый мозг (рис. 26, *б*). Рядом со спинным мозгом на поперечных срезах обнаруживается ткань мозжечка и сосудистых сплетений. Такая деформация стволовых отделов и мозжечка в свою очередь приводит к сдавлению отверстий Лушки и Мажанди, нарушению

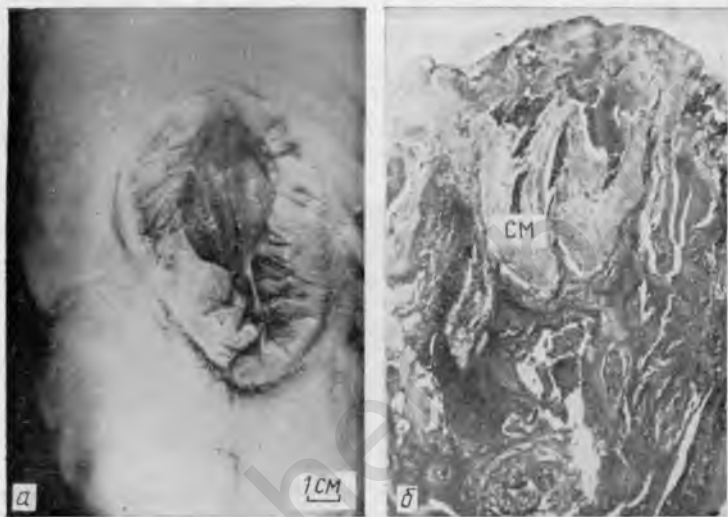


Рис. 24. Порок Арнольда—Киари: *a* — менингомиелоцеле в поясничной области (ж, 8 ч), *б* — поперечный срез через область дефекта. Спинальный мозг (СМ) деформирован и фиксирован в области грыжевого мешка (ж, 20 сут). Окраска тионином по Нисслию,  $\times 9$

оттока ликвора в субарахноидальное пространство и развитию внутренней гидроцефалии.

Интракраниальные опухоли, врожденная и приобретенная формы окклюзионной гидроцефалии, воспалительный процесс могут сопровождаться повышением интракраниального давления, что в некоторых случаях приводит к вклинению мозжечка и продолговатого мозга в большое затылочное отверстие. Такое состояние рассматривается как синдром Арнольда—Киари, при котором вклинение никогда не достигает такой степени, как при пороке Арнольда—Киари.

**Диастематомиелия** — продольное разделение спинного мозга на две части костной, хрящевой или фиброзной тканью в виде перемычки (Simpson, 1976). Крайне редкий порок. Патогенез его не изучен. Скрытая диастематомиелия, описанная Nardelli и DeBenedictis (1988) у женщины 35 лет, является вариантом дипломиелии, так как на уровне четвертого грудного сегмента от спинного мозга отходил добавочный спинной мозг, имеющий и се-

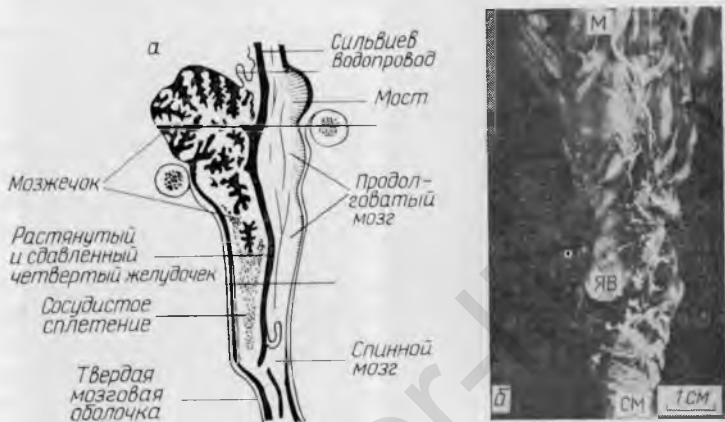


Рис. 25. Порок Арнольда—Киари: *а* — схематическое изображение, *б* — языкоподобное наслоение деформированного мозжечка (ЯВ) на спинной мозг (СМ) (ж, 8 ч); М — мозжечок

рое и белое вещество. Оба спинных мозга, основной и добавочный, лежали в едином футляре из твердой мозговой оболочки.

**Дипломиелия** — удвоение спинного мозга в области шейного или поясничного утолщения. Реже происходит удвоение спинного мозга на всем его протяжении. Оба спинных мозга лежат в едином ложе, состоящем из мягкой и твердой мозговых оболочек, местами соединены друг с другом глиальной тканью, относительно хорошо развиты и имеют все характерные для спинного мозга компоненты. Дипломиелия встречается крайне редко. Этот порок спинного мозга, вероятно, возникает еще до закрытия нервной трубки в результате раздельного смыкания каждой ее половины (Хоренец, 1963).

**Гидромиелия** — значительное расширение спинномоз-

гового канала, заполненного ликвором, с истончением спинного мозга. Чаще всего возникает в шейном отделе спинного мозга. Встречается изолированно или в сочетании с внутренней гидроцефалией, обусловленной атрезией отверстий Лушки и Мажанди. Спинной мозг при гидромиелии имеет вид высланной эпендимой полости округлой или неправильной вытянутой формы. Обычно атрофический процесс в виде истончения вещества спин-

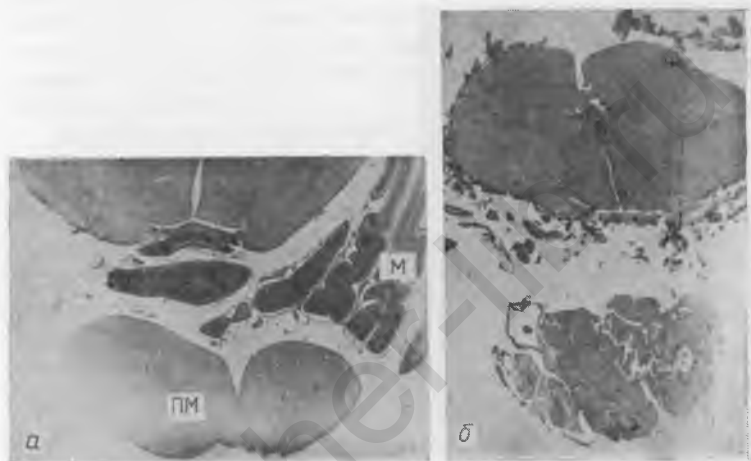


Рис. 26. Порок Арнольда—Киари: *а* — наложение ткани продолговатого мозга (ПМ) и мозжечка (М) на ножки мозга (ж, 8 ч),  $\times 6,2$ ; *б* — наложение ткани мозжечка на спинной мозг. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 7$

ного мозга возникает в области задних столбов, так что нейроны серого вещества при гидромиелии практически никогда не поражаются (Хоренец, 1963).

*Сирингомиелия* — появление в толще вещества спинного мозга полостей различного размера (рис. 27). Полости располагаются в области шейного отдела спинного мозга, иногда распространяются на верхние грудные сегменты. В редких случаях полость прослеживается на всем протяжении спинного мозга и проникает в продолговатый мозг, идет параллельно четвертому желудочку, через корешки подъязычного и блуждающего нервов, солитарный пучок, веревчатое тело, а иногда — через медиальную петлю (Хоренец, 1963). Полости в спинном:

мозге чаще обнаруживаются в области задних столбов и не всегда имеют округлую форму.

Стенки полостей построены из пролиферирующих клеток макроглии и их волокон, среди которых обнаруживаются толстые эозинофильные волокна Розенталя. Полости никогда не имеют эпендимарной выстилки, что позволяет отличать это состояние от гидромиелии. Они способны распространяться, в результате чего разруша-

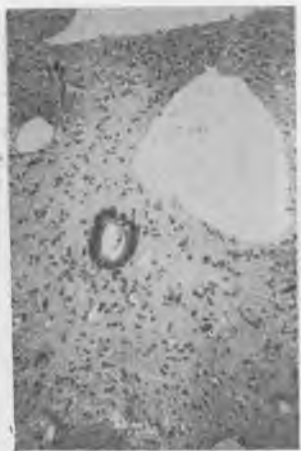


Рис. 27. Сирингомиелия. Полости в передней серой спайке спинного мозга (ж, 3,5 сут). Окраска тионинс по Нисслю,  $\times 60$

ются передние, боковые и задние рога, гибнут нейроны (Белецкий, 1962). Параллельно с разрушением серого вещества вокруг спинномозгового канала медленно развивается прогрессирующий глиоз, который рассматривается как предопухольный процесс. В основе сирингомиелии лежат своеобразные дефекты закрытия дорсальной части нервной трубки (Gardner, 1973) или другие еще не выясненные механизмы (Давыденкова, Либерман, 1975). Сирингомиелия клинически проявляется в возрасте 20—40 лет, однако иногда выявляется и у детей. Данные о генетике сирингомиелии противоречивы. Частота сирингомиелии в разных областях СССР колеблется в пределах 25—34 больных на 10 000 жителей (Карлов и др., 1982).

*Амиелия* — полное отсутствие спинного мозга с сохранением твердой мозговой оболочки, спинальных ганглиев и задних корешков. Спинальный мозг иногда заменен тон-

ким фиброзным тяжем. Амиелия обычно сочетается с анэнцефалией (Хоренец, 1963).

Дизрафии и другие тяжелые пороки развития спинного мозга сопровождаются расстройствами деятельности анального и уретрального сфинктеров, появлением трофических нарушений в нижних конечностях. При тяжелых формах спинального рахисхиза отмечаются гипоплазия мышц нижних конечностей и косолапость. Риск для сибсов в спорадических случаях рахисхиза составляет 3—4%. В случаях рождения двух детей с аналогичным пороком, а также при наличии подобного порока у одного из родителей риск увеличивается до 10% (Стивенсон, Дэвисон, 1972).

Структурные нарушения развития спинного мозга изучены недостаточно. Известны гетеротопии крупных двигательных нейронов в область задних рогов и белое вещество, гипоплазия проводящих путей (Moffie et al., 1986). Вместе с тем наличие нервных клеток в белом веществе спинного мозга, по ходу корешков Т. Хоренец (1963) рассматривает как вариант нормы.

### **ВЕНТРИКУЛЯРНАЯ СИСТЕМА И СУБАРАХНОИДАЛЬНОЕ ПРОСТРАНСТВО**

Врожденные пороки развития вентрикулярной системы обычно возникают в области ее анатомических сужений: межжелудочковых отверстий Монро, сильвиева водопровода, отверстий Лушки и Мажанди из четвертого желудочка — субарахноидальное пространство. Они проявляются стенозами и атрезиями названных сужений и приводят к развитию внутренней обструктивной (окклюзионной) гидроцефалии.

*Атрезия отверстий Монро* — результат неправильного развития головного мозга. Порок крайне редкий. Чаще встречаются атрезии, обусловленные перенесенным внутриутробно воспалительным процессом. Врожденные стенозы этих отверстий могут быть следствием токсоплазмоза или других перинатальных инфекций (рис. 28). Сужение одного из отверстий Монро приводит к развитию асимметричной водянки головного мозга.

*Стеноз сильвиева водопровода* — значительное сужение его просвета (рис. 29). Врожденный стеноз может иметь генетическую природу и наследоваться рецессивно

или же быть связанным с X-хромосомой. Последний тип наследования, при котором поражаются только мальчики, описан в 1949 г. Bickers и Adams, которые показали возможность такой передачи (Jezequel et al., 1973). В ряде случаев стеноз силвиева водопровода сопровождается глиозом периакведуктальной зоны диффузного или очагового характера, причина которого остается неясной. Возможно периакведуктальный глиоз является



Рис. 28. Внутренняя гидроцефалия, очаги казеозного некроза в области отверстий Монро и в других отделах, расширение полости прозрачной перегородки (м, 1 мес)

одним из проявлений нарушения развития ножек мозга (Laugence, 1963), однако нельзя полностью исключить воспалительную природу этого состояния. В собственных наблюдениях стеноза силвиева водопровода мы обнаружили мононуклеарные клетки среди пролиферирующих клеток глии, а также отметили тенденцию глиоза к очаговому врастанию в просвет силвиева водопровода (рис. 30, а) с образованием полипообразных структур, местами покрытых эпендимарной выстилкой (рис. 30, б).

*Расщепление силвиева водопровода* — это разделение его хода на два самостоятельных канала. Основной из них, более крупный, располагается дорсально, меньший — вентрально (рис. 31). Иногда на месте вентрального канала сосредоточено большое число мелких трубчатых ходов, построенных из клеток эпендимарной выстилки (Baker, Vinters, 1984). Главный и добавочный

каналы в случаях расщепления сильвиева водопровода разделены неизменной нервной тканью.

*Атрезия сильвиева водопровода* — отсутствие его просвета, на месте которого находится большое количество мелких слепо заканчивающихся трубчатых ходов, состоящих из эпендимарного эпителия и беспорядочно разбросанных по всему веществу ножек мозга (рис. 32, а). Более каудально просветы трубчатых ходов увеличива-

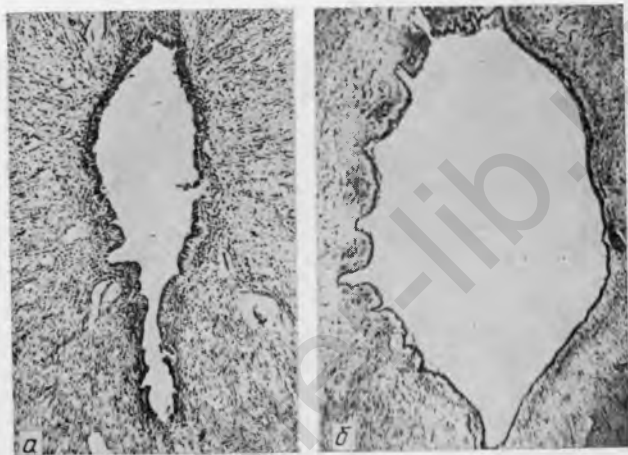


Рис. 29. Поперечный срез ножек мозга: а — стеноз сильвиева водопровода (м, 0); б — контроль, на том же уровне (м, 10 ч). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 21$

ются и приобретают вид каналов (рис. 32, б), разделенных нервной тканью с повышенным числом клеток макроглии (рис. 32, в).

*Врожденные дивертикулы сильвиева водопровода* — щелевидные или лакунарные выпячивания стенки основного канала сильвиева водопровода, имеющие эпендимарную выстилку, встречаются при гидроцефалии (Hogé et al., 1984). Довольно редко в каудальных отделах обнаруживаются нейроглиальные перегородки, закрывающие просвет канала. Природа их остается неизвестной.

*Атрезия отверстий Лушки и Мажанди* обычно приводит к возникновению порока Дэнди—Уоркера, ТТП которого приходится на 4-й месяц эмбрионального раз-



вития, так как именно в этот срок гестации происходит открытие задней хориоидальной крышки и образование отверстий Лушки и Мажанди (Jacquin-Cotton et al., 1969).

Порок Дэнди—Уоркера характеризуется триадой морфологических признаков: развитием внутренней гидроцефалии, частичным или полным отсутствием червя мозжечка (рис. 33) и кистозным расширением четвертого желудочка (Masuzawa et al., 1984). Кроме гидро-



Рис. 30. Изменения силвиева водопровода при врожденной гидроцефалии: *а* — очаговая пролиферация клеток глии с вращанием в просвет водопровода (м, 29 сут),  $\times 120$ ; *б* — образование полипообразных структур в просвете водопровода (то же наблюдение),  $\times 42$ . Окраска гематоксилин-эозином

цефалии этот порок мозжечка может сочетаться с другими аномалиями головного мозга: микро-, полигирией, агирией, пахигирией, агенезией мозолистого тела, гетеротопиями клеток коры в белое вещество, а также с пороками развития других органов (полидактилией, синдактилией, палатосхизом, пороком Клиппеля—Фейля).

В отдельных случаях порока Дэнди—Уоркера внутренняя гидроцефалия достигает выраженной степени, как правило, развивается гидромиелия в шейных сег-

ментах спинного мозга. Однако встречаются случаи этого порока, когда гидроцефалия выражена слабо или умеренно, течение ее стабилизируется, поскольку полупрозрачная тонкая мембрана кистозно расширенного четвертого желудочка способна фильтровать ликвор и регулировать давление. Поэтому некоторые случаи порока Дэнди—Уоркера длительное время протекают бессимптомно, затем внезапно прогрессируют под воздей-



Рис. 31. Расщепление сильвиева водопровода на два хода (ж, 0). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 15$

ствием различных факторов: травм, инфекций и др. (Jacquin-Cotton et al., 1969).

Путем микроскопического исследования мембраны четвертого желудочка установлено, что она состоит из нескольких слоев (Masuzawa et al., 1984). Наружный образован рядами клеток паутинной оболочки, промежуточный — пучками нейроглиальных волокон с островками погруженных в него клеток эпендимы. Нейронов в этом слое нет. Внутренний слой состоит из уплощенных клеток, имеющих отдаленное сходство с клетками эпендимарного эпителия. Арахноидальные кисты в отличие от мембраны при пороке Дэнди—Уоркера не содержат элементов мозгового вещества (Masuzawa et al., 1984).

Существует мнение, что нарушения развития мозжечка при синдроме Дэнди—Уоркера являются первичными (Ходасевич и др., 1987; Hart et al., 1972) и возникают в ранний эмбриональный период в результате очаговой

дизрафии нервной трубки (Иргер, Парамонов, 1982).

Сдавление отверстий Лушки и Мажанди может явиться причиной развития внутренней гидроцефалии в случаях порока Арнольда—Киари.

*Врожденная агенезия субарахноидального пространства* отмечается крайне редко. Отсутствие 50% этого пространства приводит к развитию водянки головного мозга. Агенезия субарахноидального пространства сопровождается нарушением врастания кровеносных сосудов из мягкой мозговой оболочки в вещество головного мозга и отсутствием вследствие этого Вирхов—Робен-

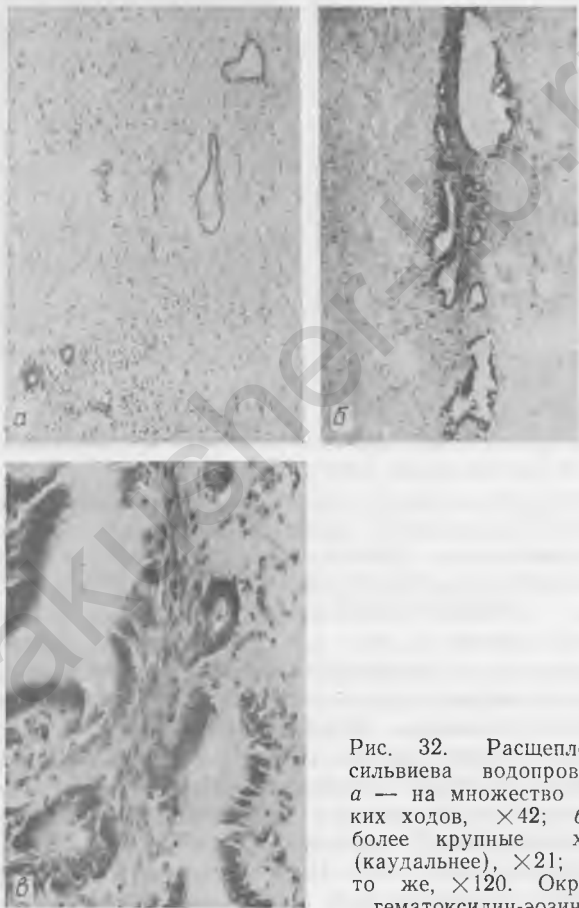


Рис. 32. Расщепление силвиева водопровода: *а* — на множество мелких ходов,  $\times 42$ ; *б* — более крупные ходы (каудальнее),  $\times 21$ ; *в* — то же,  $\times 120$ . Окраска гематоксилин-эозином

ских пространств (Недзъведь, 1972). Близкие по морфогенезу формы внутренней гидроцефалии получены в эксперименте (Kohn et al., 1984), когда образовалась новая линия белых крыс, у которых 44% потомства было поражено врожденной гидроцефалией из-за выраженной гипоплазии пиаарахноидальных клеток и сосудов.

*Врожденная водянка головного мозга (гидроцефалия)* — чрезмерное накопление в вентрикулярной систе-

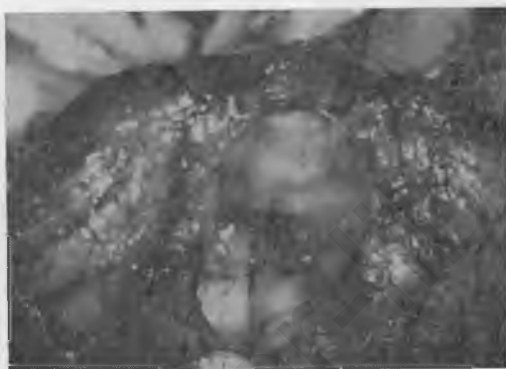


Рис. 33. Порок Дэнди—Уоркера, аплазия червя мозжечка, кистозное расширение четвертого желудочка (ж, 1 мес)

ме или в субарахноидальном пространстве спинномозговой жидкости, сопровождающееся атрофией мозгового вещества. В зависимости от места накопления жидкости различаются две клинко-морфологические формы: внутренняя и наружная. При внутренней ликвор накапливается в вентрикулярной системе, главным образом в боковых желудочках, которые значительно расширяются (рис. 34), белое вещество больших полушарий истончается, а подкорковые ядерные образования уплощаются. При наружной гидроцефалии ликвор накапливается в субарахноидальном и субдуральном пространствах.

Для обеих форм врожденной гидроцефалии характерны общие признаки: увеличение размеров головы (рис. 35), расхождение и истончение костей черепа, часто с образованием так называемых пальцевых вдавлений, в которых на месте костной ткани иногда остается тонкая фиброзная перепонка, выбухание родничков, резкое несоответствие между размерами лицевого и мозго-

вого черепа. В выраженных случаях гидроцефалии лицо кажется маленьким, лоб нависает, кожа черепа покрыта редкими волосами. На коже лба и волосистой части головы можно заметить расширенные подкожные вены. Кости черепа, особенно в области его свода, резко истончены, иногда до 0,5—1,0 мм. Пальцевые вдавления обнаруживаются в 46—50% случаев врожденной гидроцефалии. 99% случаев обусловлено нарушениями оттока

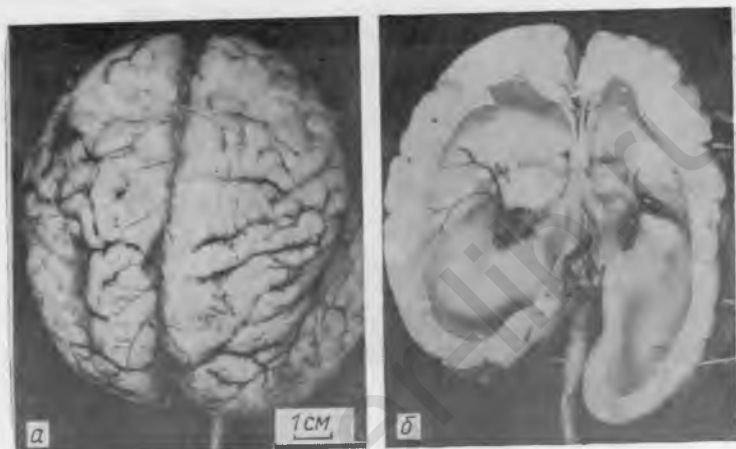


Рис. 34. Врожденная внутренняя гидроцефалия (м, 4 сут): а — вид сверху, б — разрез по Флексигу

ликвора в субарахноидальное пространство (Недзьведь, 1970).

Причиной водянки головного мозга также могут быть некоторые аномалии развития основания черепа и шейного отдела позвоночника: платибазия, порок Клиппеля—Фейля, различные формы краниостеноза, ахондрогенез и др. Крайне редко врожденная гидроцефалия может явиться следствием повышенной продукции ликвора или его нарушенной резорбции (Пурин, Жукова, 1976). Некоторые авторы сомневаются в существовании гиперсекреторной формы гидроцефалии, считая, что усиленная продукция спинномозговой жидкости, даже при наличии папилломы сосудистого сплетения, не доказана. Описаны случаи нарушения резорбции ликвора при атре-

зии и стенозах венозных синусов твердой мозговой оболочки.

Клинически различают две основные формы врожденной гидроцефалии: сообщающуюся и окклюзионную (Иргер, 1982). По данным В. П. Пурина (1968), число случаев сообщающейся формы значительно преобладает над частотой окклюзионной, что вряд ли справедливо в отношении врожденных форм водянки головного мозга, большая часть которых обусловлена нарушениями проходности силвиева водопровода.

Гидроцефалия у новорожденных может значительно отличаться от водянки, возникшей после закрытия швов, так как размеры головы ребенка в последнем случае часто остаются некоторое время нормальными. Умеренные формы внутренней гидроцефалии, сочетающиеся с агирией и составляющие морфологическую основу синдрома Варбурга (Ауме, Mattei, 1983), также не сопро-



Рис. 35. Увеличение головы при врожденной гидроцефалии (ж, 0)

вождаются заметным увеличением размеров головки ребенка. Крайне редко встречаются асимметричные формы врожденной гидроцефалии, когда расширяется один из боковых желудочков. Причиной такой формы водянки головного мозга является атрезия одного из отверстий Монро или его облитерация различной природы. Иногда в генезе асимметричной водянки головного мозга большую роль играют врожденные нарушения мягкой мозговой оболочки в области пораженного (расширенного) полушария головного мозга (Недзьведь, 1972).

Несмотря на то что кора больших полушарий страдает значительно меньше, чем белое вещество, в ней при

врожденной гидроцефалии также возникают различные изменения. Морфологические исследования позволили установить три типа нарушения ее цитоархитектоники (Недзведь, 1971): 1 — сгущение хорошо дифференцированных клеточных элементов различных слоев при сохранении послойного строения коры (рис. 36, а); 2 — послойная структура коры сохранена, однако нейроны коры недостаточно дифференцированы (рис. 36, б) вследствие того, что в третьем слое коры они имеют округлую форму и лишены апикальных отростков, радиарная исчерченность коры не определяется; 3 — цитоархитектоника полностью нарушена, послойная дифференциация коры отсутствует (рис. 36, в), кора представлена беспорядочно расположенными нейронами различной степени дифференцировки.

Такая систематизация изменений коры имеет большое практическое значение, так как наличие определенных нарушений ее цитоархитектоники позволяет четко отличить врожденную гидроцефалию от приобретенной, в ряде случаев определить время ее возникновения, а в случаях исследования биопсийного материала установить прогноз гидроцефалии.

Расширение вентрикулярной системы и повышение интракраниального давления приводит к вторичным изменениям ствола и мозжечка. При этом Chiari (1987) выделяет три типа нарушений мозжечка при внутренней гидроцефалии: удлинение миндалин мозжечка, смещение мозжечка по отношению к стволовым отделам и удлинение четвертого желудочка, развитие синдрома Арнольда—Киари. Если водянка головного мозга развивается на ранних этапах внутриутробного развития, то плод может погибнуть до рождения и мацеруется. В таких случаях исследование и оценка изменений головного мозга крайне затруднены. Иногда плод погибает в родах из-за выраженного несоответствия размеров головки и родовых путей. Из родившихся живыми большая часть детей с врожденной гидроцефалией вскоре умирает вследствие прогрессирования процесса или же присоединившихся инфекций.

Известны случаи самопроизвольного разрешения врожденной гидроцефалии в результате спонтанного прорыва стенки бокового желудочка или мозолистого тела. У более старших детей из-за сдавления гипоталамуса, гипофиза и других отделов головного мозга возможно

образование острых язв стенки желудка или двенадцатиперстной кишки, что нередко приводит к смертельному кровотечению или к перфорации стенки. В некоторых случаях врожденной гидроцефалии может отмечаться преждевременное половое созревание ребенка.

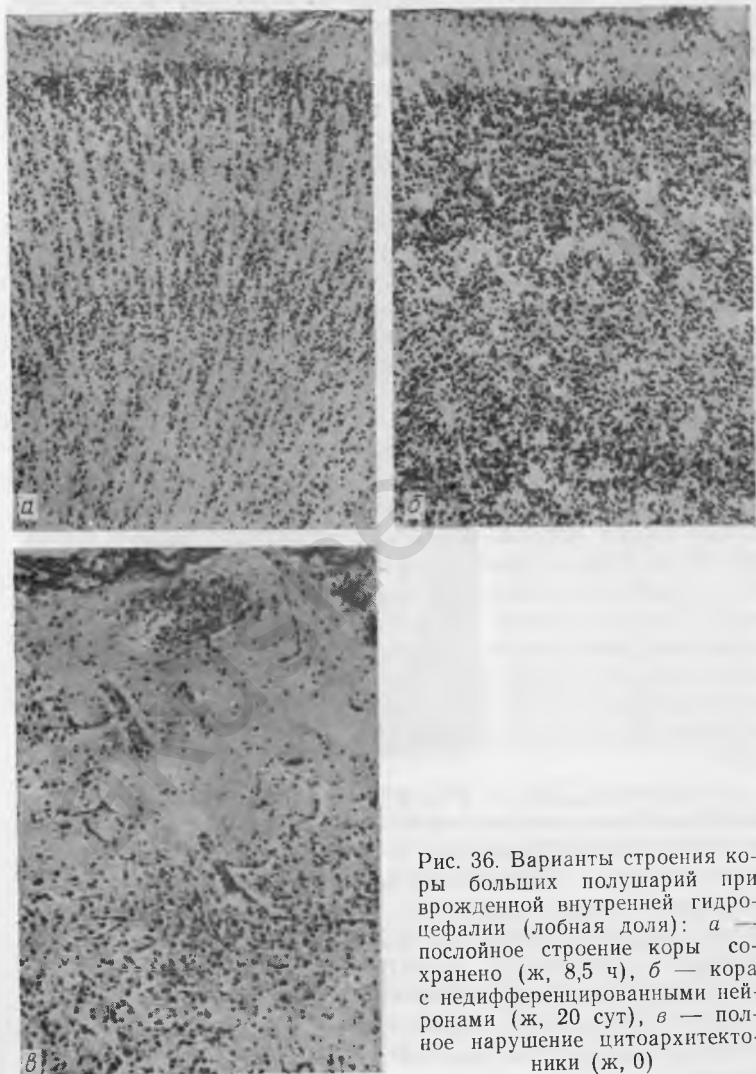


Рис. 36. Варианты строения коры больших полушарий при врожденной внутренней гидроцефалии (лобная доля): *а* — послойное строение коры сохранено (ж, 8,5 ч), *б* — кора с недифференцированными нейронами (ж, 20 сут), *в* — полное нарушение citoархитектоники (ж, 0)



Иногда у новорожденных сохраняется фетальная вентрикулярная система, что характеризуется увеличением ее объема по отношению к толщине стенки мозговой ткани больших полушарий. Вместе с тем большие полушария сохраняют нормальную конфигурацию, цитоархитектоника коры не нарушена. Этот порок развития вентрикулярной системы появляется на 10—16-й неделе гестационного периода и получил название *кольпоцефалии* (Sidman, Rakic, 1982).

Частота врожденной гидроцефалии составляет 0,5 : 1000 рождений (Недзьведь, 1970) и является преимущественно следствием гаметопатии или эмбриопатии, реже — ранней или поздней фетопатии (некротического менингоэнцефалита, вызванного токсоплазмой, листериозной палочкой, вирусом инклюзионной цитомегалии и др.). При наследственных формах изолированной гидроцефалии риск повторного рождения ребенка с этим пороком равен 2—3% и в значительной мере зависит от этиологии и вида наследования. Врожденную гидроцефалию необходимо отличать от макроцефалии и гидранэнцефалии.

*Гидранэнцефалия* — врожденный порок ЦНС, характеризующийся полным или почти полным отсутствием больших полушарий головного мозга при сохранении костей свода черепа и мягких тканей головы. Голова при этом обычно имеет нормальные размеры и форму. В отдельных случаях она может быть несколько увеличена. Полость черепа заполнена прозрачной, чаще светло-желтой, жидкостью. Продолговатый мозг и мозжечок сохранены (рис. 37). В редких случаях мозжечок также разрушен в результате массивных кровоизлияний и некрозов сосудистого происхождения (Roessmann, Parks, 1978).

Описанные Hogi и Minwegen (1984) изменения головного мозга у мацерированного плода, родившегося на 30-й неделе беременности, вряд ли представляют собой проявление гидранэнцефалии, так как кора больших полушарий была сохранена, а подлежащее белое вещество некротизировано с явлениями диффузной воспалительной реакции. В некоторых случаях гидранэнцефалии отсутствует средний мозг, иногда остатки височных и затылочных долей определяются лишь в виде единичных тонких извилин, соединенных со ствольными отделами.

Впервые этот порок был описан Ж. Крювелье в 1835 г. под названием «гидроцефалическая анэнцефалия». В настоящее время существует несколько предположений относительно механизма возникновения гидранэнцефалии. Сторонники сосудистой теории рассматривают ее как следствие нарушения кровоснабжения развивающегося мозга на ранних этапах эмбриогенеза с последующей резорбцией сформированной мозговой

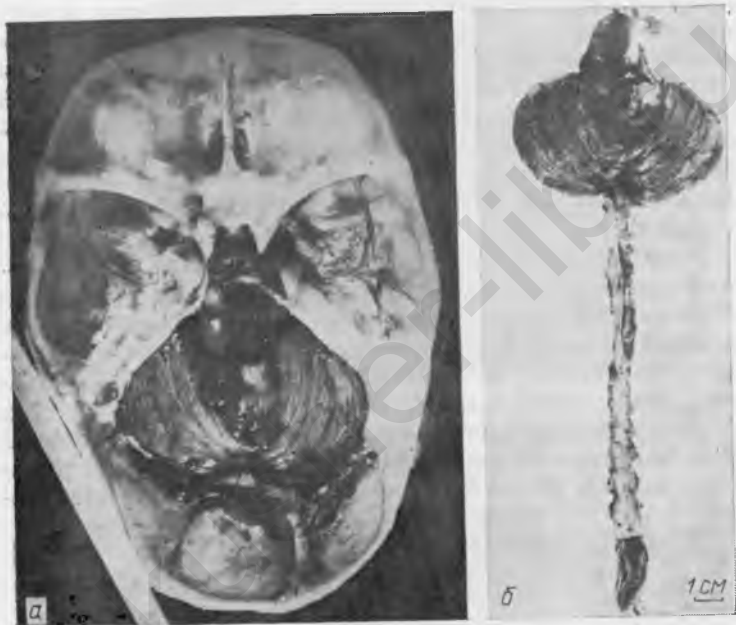


Рис. 37. Гидранэнцефалия (м, 3 сут): *а* — основание черепа (вид сверху). В задней черепной яме расположен мозжечок (мозжечковый намет снят); *б* — ЦНС представлена стволовыми отделами, мозжечком и спинным мозгом

ткани (Dietze, Urban, 1965). В генезе такого повреждения, очевидно, большую роль играют нарушения развития основных мозговых сосудов. Сторонники гидроцефалической теории полагают, что гидранэнцефалия представляет собой крайнюю степень гидроцефалии. Конечный мозг в таких случаях постепенно превращается в тонкостенный мешок, наполненный ликвором, который

нередко разрывается (Majewska, Lehman-Bogowska, 1966).

По нашему мнению, основным в морфогенезе гидранэнцефалии является тотальное нарушение развития мягкой мозговой оболочки на ранних этапах эмбриогенеза, когда не происходит ее разделения на паутинный и сосудистый листки. В результате сосуды мягкой мозговой оболочки не врастают в подлежащее мозговое вещество больших полушарий, что в свою очередь ведет к нарушениям развития коры и других отделов конечного мозга. При этом не образуются Вирхов—Робеновские пространства, что нарушает всасывание ликвора и обуславливает развитие прогрессирующей внутренней гидроцефалии. У плодов и детей 1-го года пахионовы грануляции отсутствуют, в то время как у детей более старшего возраста и у взрослых людей они являются одной из важных структур, всасывающих спинномозговую жидкость.

Подобное объяснение подтверждается наличием неразделенной на листки мягкой мозговой оболочки во всех случаях гидранэнцефалии. Оболочка выявляется только при микроскопическом исследовании на внутренней поверхности твердой мозговой оболочки. Доказательством служит также полное отсутствие кровеносных сосудов в сохранившейся пластинке мозгового вещества (рис. 38), также выявляемой микроскопически и лишенной каких бы то ни было признаков коры. Эта пластин-



Рис. 38. Гидранэнцефалия (продолжение). Мозговая оболочка в области свода черепа: вверху — твердая, под ней — мягкая без разделения на листки, внизу — пластинка мозговой ткани (то же наблюдение). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 70$

ка мозговой оболочки лишена и эпендимарной выстилки.

Частота гидранэнцефалии колеблется от 1,5 до 5 : 1000 родившихся (Nau et al., 1979). В материале Тератологического центра г. Минска среди 1218 умерших детей с врожденными пороками гидранэнцефалия обнаружена лишь в трех случаях, причем в каждом из них рядом с мягкой мозговой оболочкой были выявлены



Рис. 39. Наружная гидроцефалия (м, 26 сут). Большие полушария уменьшены, спавшиеся. В задней части мозолистого тела разрыв (указан стрелкой)



Рис. 40. Водянка пятого желудочка (ж, 4 сут)

остатки мозговой ткани в виде тонкой полоски, состоящей из клеток макроглии и нервных волокон (Недзьведь, Островская, 1983).

Так как ствольные отделы головного мозга при гидранэнцефалии сохранены, этот порок какое-то время может быть совместим с жизнью. В прижизненной диагностике большое значение имеет диафаноскопия (Dietze, Urban, 1965). Гидранэнцефалию следует отличать от выраженных форм врожденной внутренней гидроцефалии, при которых всегда сохраняется кора больших полушарий, а также от наружной гидроцефалии, когда большие полушария вследствие различных патологических процессов сморщиваются и спадаются. Однако в случаях наружной гидроцефалии, несмотря на значительное накопление ликвора в полости черепа и уменьшение размеров больших полушарий, всегда при осмотре определяются извилины больших полушарий (рис. 39). Такие изменения головного мозга могут быть результатом внутриутробного менингоэнцефалита (Nogi, Minwegen, 1984). Значительным накоплением ликвора в полости черепа сопровождается и голопрозенцефалия, однако этот порок имеет четкие отличительные морфологические особенности.

Остается малоизученной проблема персистирования у новорожденных детей и даже взрослых людей полости прозрачных перегородок в виде так называемого пятого желудочка (рис. 40). В норме эта полость, как правило, отсутствует и сохраняется лишь у некоторых видов обезьян (Sidman, Rakic, 1982). Полость прозрачных перегородок может быть расширена у детей с аутосомными синдромами (трисомии 18 и 21), а в случаях синдрома Рубинштейна—Тейби пятый желудочек сообщается с вентрикулярной системой в результате аномалий уздечки, аплазии или гипоплазии мозолистого тела (Лаязюк и др., 1983).

## ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АУТОСОМНЫХ СИНДРОМАХ МВПР

В перинатальный и детский периоды смертность от синдромов МВПР, обусловленных числовыми или структурными aberrациями аутосом, составляет 1,9% (Foussereau et al., 1971). В основном встречаются нарушения двух типов — трисомия и моносомия. Моносомии (отсутствие одной из хромосом) в системе аутосом в патологии человека крайне редки. Трисомия — это наличие добавочной хромосомы, когда общее число хромосом равно 47. Добавочной может быть любая ауто- и гоносома. Наиболее часто у человека встречаются трисомии 13, 18 и 21-й пар хромосом, обуславливающие развитие синдромов Патау, Эдвардса и Дауна соответственно.

Среди структурных перестроек аутосом различают делеции, кольцевидные хромосомы, транслокации, инверсии и др. Делеции представляют собой утрату хромосомного материала длинными или короткими плечами хромосомы. У человека наблюдаются случаи делеции короткого плеча 4-й хромосомы, вызывающей развитие синдрома Вольфа—Хиршхорна, и делеции длинного плеча 13-й хромосомы, которая сопровождается синдромом Орбели.

Под транслокацией понимают «поломки» в двух хромосомах с последующим перемещением «отломившихся» фрагментов. Транслокация может быть сбалансированной, если она не сопровождается изменением количества хромосомного материала, и несбалансированной, когда возникает избыток или недостаток тех или иных участков хромосом.

Особый вид делеций — кольцевидные хромосомы — отмечается при поломках в обоих плечах с последующим замыканием оставшейся структуры в кольцо. Ин-

версиями называют перестройки, происходящие вследствие двух «поломок» хромосомы с перевертыванием на  $180^\circ$  сегмента, находящегося между поломками. Если обе поломки локализованы по одну сторону от центromеры, инверсия называется парацентрической, если по обе стороны — перичентрической. Если происходит не продольное, а поперечное деление хромосомы в мейозе, возникает абберрация под названием изохромосома (у человека встречается редко). Из нарушений плоидности у человека встречается лишь триплоидная, характеризующаяся наличием добавочного набора хромосом.

Хромосомные абберрации, как числовые, так и структурные, служат причиной целого ряда нарушений развития в эмбриогенезе и сопровождаются определенными клиническими проявлениями. Установлено, что каждому виду абберрации свойствен свой комплекс пороков развития и клинических симптомов (Лазюк, 1974).

### **ЦНС ПРИ СИНДРОМЕ ПАТАУ (ТРИСОМИЯ 13)**

Синдром Патау (трисомия 13) впервые описан К. Патау с соавт. в 1960 г. Частота этого синдрома в среднем составляет 1:5149 рождений (Лазюк, 1974). Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией. Одним из наиболее типичных признаков этого синдрома является расщепление (обычно двустороннее) верхней губы и нёба с сохранением остатков эмбриональных срединных носовых отростков. К наиболее постоянным признакам синдрома трисомии 13 относятся также полидактилия, флексорное положение кистей, двусторонняя микрофтальмия, различные пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, органов пищеварения (Лазюк, Лурье, 1979).

В зависимости от состояния срединных структур лица выделяют два варианта синдрома Патау (Snodgrass et al., 1966): тип I — с хейлогнатопалатосхизом (рис. 41, а); тип II — без расщелины лицевых структур (рис. 41, б). В ряде случаев обнаруживаются грубые пороки лица, связанные с тяжелыми нарушениями развития головного мозга: циклопия (Козлова и др., 1976), этмоцефалия (Karsergas, Laurence, 1975) и цебоцефалия (рис. 41, в) (Lazjuk et al., 1976). Синдром Патау типа II встречается редко. Он был обнаружен лишь в одном из

32 собственных наблюдений этого синдрома. При этом имела место выраженная тригоноцефалия (рис. 42), обусловленная сращением лобных костей под углом  $90^\circ$ .

В зависимости от макроскопических изменений головного мозга все наблюдения трисомии 13 можно условно разделить на три группы: 1 — с пороками прозенцефалической группы; 2 — с ариненцефалией; 3 — без ариненцефалии и близких к ней нарушений развития головного мозга. В большей части случаев описанным изменениям соответствуют определенные нарушения лицевых структур. Тип I синдрома Патау обычно сопровождается ариненцефалией, т. е. отсутствием обонятельных луковиц, трактов и пластинок.

Очевидно, следует согласиться с мнением Laurence



Рис. 41. Типы нарушения лицевых структур при синдроме Патау: а — хейлогнатопалатосхиз (м, 0), б — без расщелины лица (м, 5 ч), в — цебоцефалия (ж, 1 ч)



и Ismael (1969) о том, что термин «ариненцефалия» не совсем точен, так как при данной патологии отсутствуют только периферические отделы обонятельного анализатора, а не весь обонятельный мозг. Однако с известной поправкой термином «ариненцефалия» можно пользоваться, но лишь в тех случаях, когда обонятельные луковицы, тракты и пластинки полностью отсутствуют, а не гипоплазированы. Для синдрома Патау типа II ари-

ненцефалия не характерна. По-видимому, именно это позволило А. Taylor (1968) считать, что в 3 из 24 описанных ею наблюдений трисомии 13 ЦНС была не изменена. В нашем наблюдении синдрома Патау типа II обонятельные структуры были полностью сохранены с некоторой гипоплазией одной из обонятельных луковиц.



Рис. 42. Тригоноцефалия (свод черепа) (м, 2 сут)

В ряде случаев синдром Патау сопровождается пороками прозенцефалической группы, которые являются следствием нарушения одного из основных процессов эмбриогенеза ЦНС — разделения краниального отдела медуллярной трубки на парные образования и, следовательно, представляют собой различные стадии персистенции прозенцефалона (Crome, Stern, 1967). В материале автора пороки прозенцефалической группы отмечены в 10 из 32 наблюдений синдрома Патау. В 2 наблюдениях имела место прозенцефалия, в 4 — алобарная прозенцефалия и еще в 4 — голопрозенцефалия.

Если ариненцефалия сопровождается незначительными нарушениями лица в виде гипотелоризма (уменьшения расстояния между глазницами) и различными типами хейлогнатопалатосхиза, то при пороках прозенцефалической группы происходят грубые нарушения. В 4 из 10 наблюдений трисомии 13 с прозенцефалическими

пороками нами отмечена премаксиллярная агенезия (срединная псевдорасщелина губы и нёба, агенезия костей носа и гипотелоризм), в 4 — одно- и двусторонний хейлогнатопалатосхиз, в 1 — этмоцефалия и в 1 — цебоцефалия. Таким образом, в ряде случаев тяжелые нарушения головного мозга в виде прозенцефалических пороков сопровождаются и более легкими нарушениями лица (расщелина губы и нёба).

При прозенцефалических пороках значительно уменьшена масса головного мозга. По нашим данным, при алобарной прозенцефалии и голопрозенцефалии масса головного мозга составляет всего 3,6—6,7% общей массы тела (в контроле — 13,01%). В случаях прозенцефалии масса головного мозга достигает 12% общей массы тела.

В зарубежной литературе широко используется понятие «пороки ариненцефалической группы». Эта группа включает не только нарушения, выражающиеся в отсутствии обонятельных луковиц, трактов и пластинок, но и пороки прозенцефалической группы на основании лишь того, что в случае последних так же отсутствуют обонятельные отделы. Включение прозенцефалий в группу ариненцефалических пороков мало оправдано. Во-первых, тератогенетический терминационный период этих видов пороков различен. Так, прозенцефалия и близкие к ней грубые нарушения конечного мозга являются следствием отсутствия деления конечного мозга на полушария. Тератогенетический терминационный период в этом случае приходится на 30-й день внутриутробного развития (Yakovlev, 1959). Закладка же периферических отделов обонятельного анализатора происходит на 3-м месяце гестации, т. е. через 2 мес после деления конечного мозга.

Во-вторых, проведенное нами морфологическое исследование показало, что при прозенцефалических пороках нарушения головного мозга более грубые по сравнению с ариненцефалией и затрагивают практически все его отделы. И наконец, при прозенцефалических пороках обонятельный анализатор полностью нарушен на всем протяжении (как периферический, так и центральный отделы), в то время как при ариненцефалии центральный обонятельный отдел, представленный гиппокампом, изменен незначительно. Вместе с тем отсутствие обонятельных отделов при прозенцефалии возни-

кает как следствие основного процесса (неразделения конечного мозга), т. е. является вторичным, а при ариненцефалии головной мозг всегда разделен на полушария и отсутствие обонятельных луковиц, трактов и пластинок является ведущим пороком.

Почти у трети детей с синдромом Патау обнаруживается микроцефалия (Taylor et al., 1970). Г. И. Лазюк и И. В. Лурье (1979) приводят еще более высокое значение встречаемости этого порока при трисомии 13—58,7%. По-видимому, снижение массы головного мозга и уменьшение окружности головы у детей с синдромом Патау связаны главным образом с пороками прозенцефалической группы. Анализ собственного материала выявил, что в случаях этого синдрома, сопровождающихся ариненцефалией, головной мозг может быть не только уменьшен, но и увеличен. В 7 наблюдениях этой группы масса головного мозга соответствовала норме (12—14%), в 3 составляла соответственно 14,9, 16,3 и даже 17,1% общей массы тела.

Микрогирия больших полушарий обнаружена в 13 случаях, причем нарушение вида и расположения извилин зафиксировано как при увеличении, так и при снижении массы головного мозга. В большинстве этих наблюдений можно идентифицировать переднюю центральную извилину, которая, однако, состоит из нескольких мелких. В других областях больших полушарий выделить основные борозды и извилины невозможно.

В 4 наблюдениях большие полушария имели крупные широкие извилины, лишенные вторичных борозд, однако только в одном из них диагностирована пахигирия, так как в остальных 3 случаях рассматривались недоношенные плоды, головной мозг которых по своему развитию соответствовал другим органам. Расширение боковых желудочков имело место лишь в 3 случаях трисомии 13, что говорит об относительно редком возникновении гидроцефалии у детей с этим синдромом. Во всех случаях причиной расширения вентрикулярной системы является нарушение проходимости силвиева водопровода вследствие его расщепления на большое число мелких, слепо заканчивающихся трубчатых ходов. Анализ литературы также показал, что гидроцефалия при синдроме Патау встречается довольно редко (Grochowski et al., 1971).

Нарушения развития мозолистого тела (исключая

случаи прозенцефалии и голопрозенцефалии) отмечены в 10 наблюдениях трисомии 13: в 2 из них — аплазия, в 8 — гипоплазия мозолистого тела. По данным Г. И. Лазюка и И. В. Лурье (1979), этот порок встречается в 19,3% случаев синдрома Патау. У 6 детей (из 32) обнаружена выраженная гипоплазия зрительных нервов и их перекреста, которая сочетается с микрофтальмией. В 5 случаях отмечено расширение полости прозрачной перегородки, размеры которой достигают 1 см×1,2 см×1,5 см. Вероятно, этот признак не имеет серьезного диагностического значения при трисомии 13, так как расширение полости прозрачных перегородок встречается как при разнообразных синдромах МВПР, так и в контрольной группе.

В 2 наблюдениях в белом веществе лобной и височной долей выявлены асимметричные кистозные полости (2—4), достигающие 1,2—2,0 см в диаметре и заполненные прозрачной бесцветной жидкостью. Они имеют гладкую стенку, однако эпендимарная выстилка отсутствует. Кисты не сообщаются с вентрикулярной системой и субарахноидальным пространством, что позволяет считать их проявлением ложной порэнцефалии, являющейся следствием нарушения циркуляции крови в мозговой ткани.

В единичных случаях трисомия 13 сопровождается спинномозговыми грыжами, обычно типа менингомиелоцеле, в сочетании с пороком Арнольда—Киари и внутренней водянкой головного мозга (France et al., 1967). В нашем материале подобных сочетаний не было. Еще реже при этом синдроме встречаются черепно-мозговые грыжи (Schade et al., 1962).

Большое значение при синдроме Патау имеет исследование мозжечка. В 20 наблюдениях ариненцефалической группы установлена гипоплазия этого отдела головного мозга, причем в отдельных случаях она достигает выраженной степени. Масса мозжечка при этом составляет всего 2,6% массы головного мозга при норме 5,8%. Полушария гипоплазированного мозжечка уменьшены как за счет недостаточного развития извилин (рис. 43), коротких и мелких, так и в результате гипоплазии или аплазии червя. Однако в одном из наблюдений этой группы масса мозжечка превышала нормальную — 6,2% массы головного мозга. В 6 из 10 наблюдений прозенцефалической группы она была выше нормальной, в

отдельных случаях достигая 25,5% массы головного мозга, что объясняется недоразвитием и гипоплазией конечного мозга.

Макроскопическое исследование поперечных срезов мозжечка имеет диагностическое значение, так как для синдрома Патау характерно наличие видимых невооруженным глазом белесых очажков различных размеров и формы по ходу зубчатых ядер и в белом веществе по-



Рис. 43. Гипоплазия мозжечка (поперечный разрез). В белом веществе и в зубчатых ядрах очаги гетеротопии (м, 0)

лушарий. Такие очажки обнаружены в 26 из 32 собственных наблюдений трисомии 13.

Продолговатый мозг характеризуется различной степенью гипоплазии пирамид, особенно в прозенцефалической группе синдрома Патау. При этой форме гипоплазии срединная бороздка продолговатого мозга расширена. Его макроскопическое строение в ариненцефалической группе не изменено. При исследовании спинного мозга обращает на себя внимание гипоплазия. При этом поперечник среза спинного мозга, особенно в области грудных сегментов, не превышает 2—3 мм, шейные и поясничное утолщения не выявляются.

При микроскопическом исследовании конечного мозга в случаях трисомии 13 обнаружены нарушения цитоархитектоники коры, которые соответствуют основным

типам нарушений ЦНС: прозенцефалическому и ариненцефалическому.

В 8 наблюдениях прозенцефалической группы цитоархитектоника во всех участках конечного мозга полностью изменена. Проявляются нарушения в основном двух типов: нейроны различной степени зрелости располагаются в пределах коры беспорядочно, слои не определяются (рис. 44, а); кора имеет своеобразное строение и состоит из двух-трех слоев (рис. 44, б). В последнем случае в коре определяется четко очерченный первый (молекулярный) слой, а второй состоит из густо расположенных, зрелых, неправильно ориентированных пирамидных нейронов. При первом типе изменений коры нейроны различной степени зрелости располагаются в виде очагов или беспорядочных скоплений, причем между ними практически нет клеточных элементов. Апикулярные отростки нейронов коры направлены в различные стороны.

Довольно часто на различных уровнях коры выявляются крупные относительно дифференцированные ганглиозные клетки, напоминающие нейроны Беца (рис. 44, в). В одном из наблюдений этой группы большое число таких крупных нейронов располагалось преимущественно в коре затылочных отделов конечного мозга. Любопытно, что в 1 из наблюдений прозенцефалии такие изменения цитоархитектоники коры обнаружены только в области неразделенных гипоплазированных долей. На остальном протяжении конечного мозга кора сохраняла нормальное строение.

В ариненцефалической группе синдрома Патау во всех исследованных полях кора больших полушарий имела правильное послойное строение, за исключением 1 наблюдения, в котором послойное строение плохо определялось или вовсе отсутствовало. В 3 случаях в маргинальных отделах первого слоя коры обнаружено довольно значительное количество незрелых мелких клеток с округлыми гиперхромными ядрами и почти незаметным ободком цитоплазмы (рис. 45), довольно часто в молекулярном слое встречались нейроны Кахала—Ретциуса.

В большинстве случаев ариненцефалической группы нейроны различных слоев коры достаточно зрелые, в третьем слое они имеют четкую пирамидную форму, правильно ориентированы, однако при импрегнации се-

ребром по Бильшовскому нейрофибриллы в них не выявляются, что свидетельствует об их недостаточной зрелости. В ряде наблюдений отсутствовала радиарная исчерченность коры из-за недостаточной дифференцировки нейронов. Иногда крупные ганглиозные нейроны

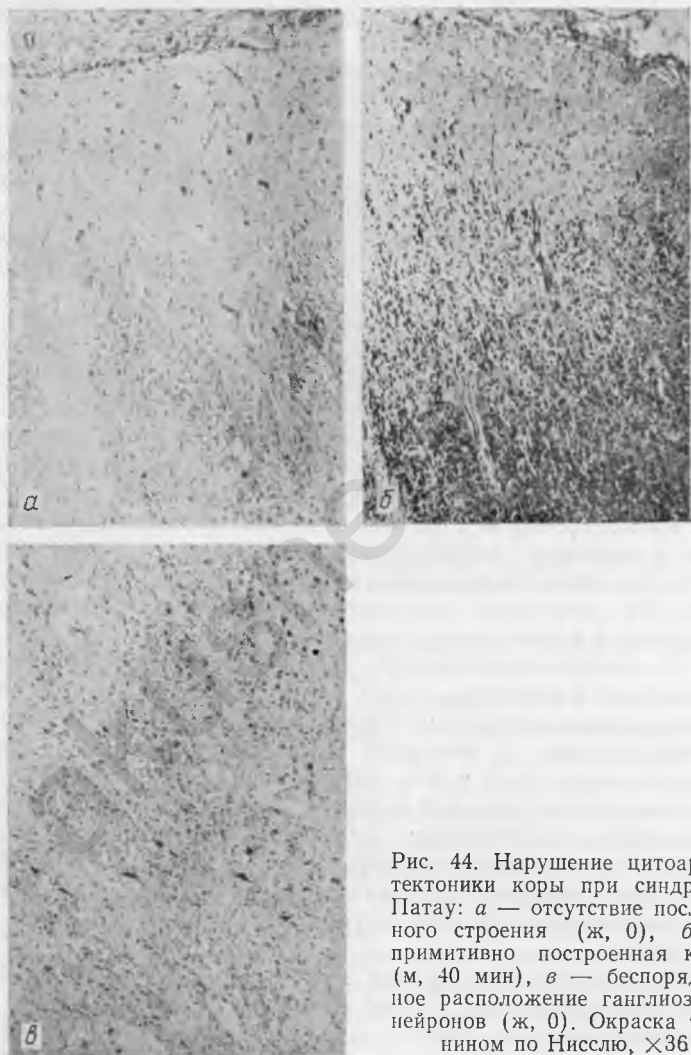


Рис. 44. Нарушение цитоархитектоники коры при синдроме Патау: *а* — отсутствие послойного строения (ж, 0), *б* — примитивно построенная кора (м, 40 мин), *в* — беспорядочное расположение ганглиозных нейронов (ж, 0). Окраска тионином по Нисслю,  $\times 36$

типа клеток Беца обнаруживаются в 10-м и других полях коры, в то время как в 4-м поле их значительно меньше. Миелиновые волокна не выявляются.

Marin-Padilla (1974) провел изучение структурной организации коры 4-го поля с помощью импрегнации по Гольджи и обнаружил признаки легкой задержки зрелости нейронов в виде недоразвития дендритов и синапсов пирамидных нейронов. В нашем материале аналогичное исследование обнаружило практически полное отсутствие дендритов и синапсов. Лишь отдельные пирамидные нейроны имели два-три тонких дендритических ответвления.

Несмотря на то что практически всегда синдром Патау сопровождается ариненцефалией или

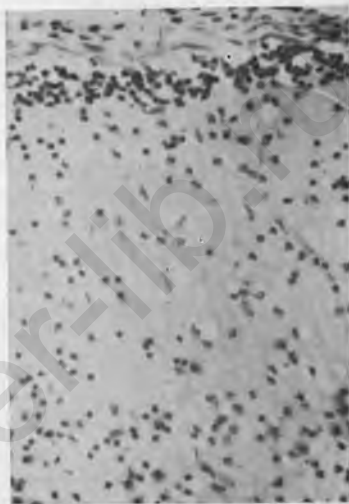


Рис. 45. Кора 4-го поля при синдроме Патау. В субпиальных отделах молекулярного слоя — незрелые клетки (ж, 2 сут). Окраска тионином по Нисслию,  $\times 80$

прозенцефалией, детального гистологического исследования центральных отделов обонятельного анализатора не проводилось. В нашем материале во всех случаях трисомии 13 обнаружены структурные нарушения аммоновых рогов и зубчатой фасции. При алобарной прозенцефалии и голопрозенцефалии отмечаются грубые нарушения в виде аплазии аммоновых рогов и зубчатой фасции. В отдельных случаях в гипоплазированном гиппокампе выявляются очаги клеток, напоминающих клетки зубчатой фасции (рис. 46, а, б).

При трисомии 13 с ариненцефалией и прозенцефалией нарушения гиппокампа более легкие: поле  $H_1$  недифференцировано на подслои, фиксируются отщепленные групп нейронов от хода аммонова рога в области



поля  $H_2$  (рис. 46, *в*), неразделение полей  $H_4$  и  $H_5$ , гипоплазия зубчатой фасции (рис. 46, *г*). В одном из случаев трисомии 13 мы обнаружили среди клеток зубчатой фасции очаг клеток, напоминающий наружный эмбриональный слой коры мозжечка. Аплазия зубчатой фасции встречается и в ариненцефалической группе. Таким образом, при синдроме Патау весь обонятельный анализатор значительно изменен, особенно в случаях прозенцефалических пороков.

Аплазия и гипоплазия аммоновых рогов, очевидно, являются следствием повреждения миграционной способности нервных клеток в результате хромосомного дисбаланса. В то же время аплазия зубчатой фасции может быть тесно связана с первичным нарушением полей  $H_2$  и  $H_3$ , так как в онтогенезе зубчатая фасция развивается позже других структур гиппокампа и миграция ее гранулярных клеток идет через слой пирамид поля  $H_3$  (Виноградова, 1975). Признаки повреждения мигра-

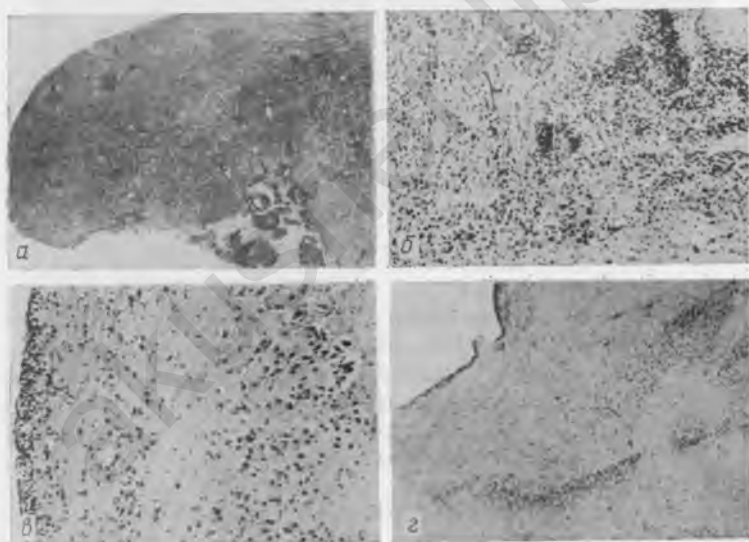


Рис. 46. Структурные нарушения гиппокампа при синдроме Патау: *а* — гипоплазия гиппокампа (ж, 0),  $\times 10$ ; *б* — в гипоплазированном гиппокампе очажки клеток зубчатой фасции (м, 0); *в* — отщепление групп нейронов от основного хода поля  $H_2$  аммонова рога (ж, 2 ч); *г* — гипоплазия зубчатой фасции (м, 2 сут). Окраска тионином по Нисслю,  $\times 42$

ционной способности нейронов гиппокампа имеются также в ариненцефалической группе синдрома Патау, однако они выражены слабее и проявляются нарушениями разделения аммоновых рогов на поля, неправильной ориентацией пирамидных нейронов поля  $H_2$ , отщеплениями отдельных нейронов или их групп от основного хода.

В белом веществе конечного мозга при синдроме Патау постоянно обнаруживаются достаточно дифференцированные нейроны пирамидной и веретенообразной формы, которые иногда небольшими группами располагаются вблизи кровеносных сосудов. Этот морфологический признак впервые отмечен у детей с трисомией 13 Marin-Padilla et al. (1967) и расценен как проявление гетеротопии. В нашем материале зрелые нейроны в белом веществе обнаружены в 9 наблюдениях в ариненцефалической группе и в 5 — в прозенцефалической. Вероятно, как и в коре, — это результат утраты нейронами миграционной способности.

Почти во всех случаях ариненцефалии в субэпендимарных отделах вентрикулярной системы выявляется большое количество незрелых округлых клеток с гиперхромными ядрами, в то время как в прозенцефалической группе они отмечены лишь в 2 наблюдениях, несмотря на то что в целом в этой группе головной мозг более недоразвит. Подкорковые ядерные группы при прозенцефалии и голопрозенцефалии совершенно не идентифицируются, по-видимому, вследствие нерасхождения зрительных бугров. Однако их нейроны достаточно дифференцированы, встречаются лишь единичные незрелые клетки. В 5 случаях ариненцефалии среди волокон внутренней капсулы найдены небольшие очажки клеток, состоящие в основном из дифференцированных нейронов. Фиброзные астроциты белого вещества при трисомии 13 обычно недостаточно развиты, с тонкими, короткими и слабо ветвящимися отростками.

Ножки мозга при трисомии 13 всегда гипоплазированы. При ариненцефалии их строение практически сохраняется, если не считать некоторой асимметрии пирамидных пучков и черной субстанции. В случаях синдрома Патау, сочетающихся с внутренней гидроцефалией, в ножках мозга обнаруживаются нарушения силвиева водопровода в виде его расщепления. Нейроны 3-й и 4-й пар черепных нервов, черной субстанции доста-

точно дифференцированы. При импрегнации по Бильшовскому в их цитоплазме выявляются тонкие нейрофибриллы. В прозенцефалической группе изменения ножек мозга более выражены и проявляются в слиянии ядер черепных нервов, в выраженной гипоплазии пирамидных пучков, атрезии силвиева водопровода. В 2 наших наблюдениях этой группы черная субстанция полностью отсутствовала.

В большинстве случаев синдрома Патау базис варолиева моста гипоплазирован. В нашем материале его размеры в среднем составляли 50,7% площади поперечника варолиева моста, в то время как в контрольной группе — 67,1%. Гипоплазия базиса объясняется значительным уменьшением толщины пирамидных пучков, которые занимали только 4,9% площади поперечника варолиева моста при норме 11,5%, а также гипоплазией собственных волокон моста. Особенно выраженная гипоплазия базиса и пирамидных путей отмечена в случаях прозенцефалии и голопрозенцефалии, когда базис и пирамидные пучки занимали соответственно лишь 40,4 и 0,01% площади поперечника варолиева моста. В то же время покрывка варолиева моста, в том числе ядерные группы дна четвертого желудочка, были хорошо сформированы в обеих группах, нейроны их дифференцированы, с хорошо развитыми тонкими нейрофибриллами.

Микроскопическое исследование мозжечка при синдроме Патау имеет важное значение для его диагностики. Первые сообщения о структурных нарушениях мозжечка появились в работе Townes et al. (1962), в которой, однако, авторы ограничились лишь общим описанием этих нарушений. На возможную морфогенетическую связь между трисомией 13 и структурными нарушениями мозжечка указывали Terplan et al. (1966), описавшие гетеротопии клеток эмбрионального слоя коры мозжечка в область зубчатых и других ядер. С другой стороны, Taylor (1968), исследуя гистологию головного мозга, из 24 случаев синдрома Патау лишь в 2 обнаружила структурные нарушения мозжечка. Отсутствуют описания структурных нарушений этого отдела головного мозга и в наблюдениях других авторов.

В наших исследованиях все 32 случая синдрома трисомии 13 сопровождалась грубыми нарушениями строения мозжечка. Структурная дезорганизация мозжечка проявляется наличием клеток Пуркинье в зернис-

том слое коры мозжечка (см. рис. 47, *a*) и в белом веществе, а также клеток эмбрионального слоя коры — в белом веществе и по ходу зубчатых ядер (рис. 47, *б*, *в*). Смещение этих клеток зафиксировано и в области других ядер мозжечка.

Кроме того, в белом веществе располагаются очаги

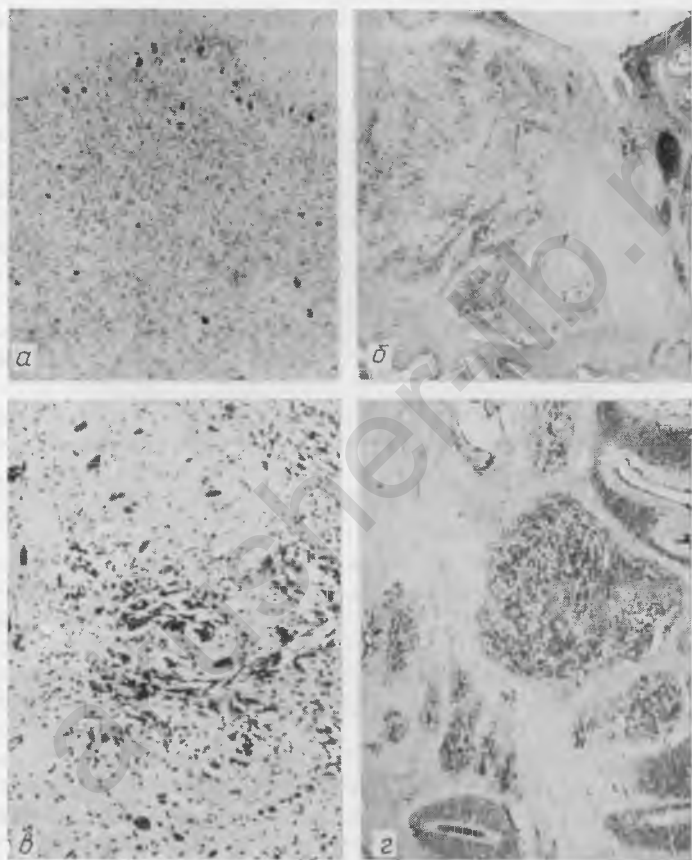


Рис. 47. Структурные нарушения мозжечка при синдроме Патау: *a* — смещение клеток Пуркинье в зернистый слой (м, 5 ч),  $\times 42$ ; *б* — множественные гетеротопии в зубчатые ядра и белое вещество червя (ж, 0),  $\times 18$ ; *в* — то же, гетеротопия клеток эмбрионального слоя в зубчатое ядро,  $\times 80$ ; *г* — дистопичные диспластичные извилины в белом веществе червя (м, 20 ч),  $\times 20$ . Окраска тионином по Нисслю

из клеток зернистого слоя коры мозжечка. В ряде случаев очажки таких клеток встречаются и по ходу зубчатых ядер. Почти во всех наблюдениях в белом веществе полушарий вблизи червя мозжечка обнаруживаются очаги клеток, состоящие из эмбриональных, зернистых клеток и клеток Пуркинье — диспластичные дистопичные извилины (рис. 47, з).

В 10 наблюдениях синдрома Патау гетеротопии клеток эмбрионального слоя коры мозжечка выявлены в веществе ножек мозга, в 3 — в веществе покрышки варолиева моста. Наиболее характерными для трисомии 13 оказались гетеротопии клеток эмбрионального слоя коры в зубчатые ядра и в белое вещество. Как правило, гетеротопии в зубчатые ядра множественны (по всему ходу зубчатых ядер) и симметричны. Лишь в 1 из наблюдений гетеротопия локализовалась в зубчатом ядре одной стороны, в то время как противоположное зубчатое ядро было резко гипоплазировано.

Подобные гетеротопические очажки состоят из беспорядочно расположенных вытянутых гиперхромных клеток, напоминающих спонгиобласты, и изменения зубчатых ядер и белого вещества имеют подобие опухоли, симулируя медуллобластому. В случаях смещения грушевидных невронитов в зернистый слой коры или в белое вещество число их в ганглиозном слое заметно уменьшено.

Итак, изменение мозжечка при синдроме Патау характеризуется сочетанием различных типов структурных нарушений. При этом характер структурных изменений не зависит от вида повреждения конечного мозга, так как грубая дезорганизация постоянно отмечается как в ариненцефалической, так и в прозенцефалической группах трисомии 13.

Строение продолговатого мозга при синдроме Патау также всегда нарушено (Недзьведь, Косач, 1976), однако степень структурных нарушений различна. Более легкие изменения характерны для ариненцефалической группы, тяжелые — для прозенцефалических пороков. Наиболее часто отмечается гипоплазия пирамид (рис. 48), которые в среднем занимают 6,02% поперечника продолговатого мозга (в контрольной группе — 12,02%). Особенно она выражена в случаях алобарной прозенцефалии и голопрозенцефалии, когда пирамидные пучки имеют вид тонких полосок, прилегающих к медиальной

поверхности олив (см. рис. 19, а). Передняя срединная щель в таких случаях выглядит широкой.

В большинстве наблюдений трисомии 13 ядра нижних олив хорошо сформированы и имеют достаточную извитость, однако по сравнению с контрольной группой (13,4%) они занимают меньшую площадь поперечника продолговатого мозга — 11,04%. Уменьшение площади олив в прозенцефалической группе синдрома Патау объ-

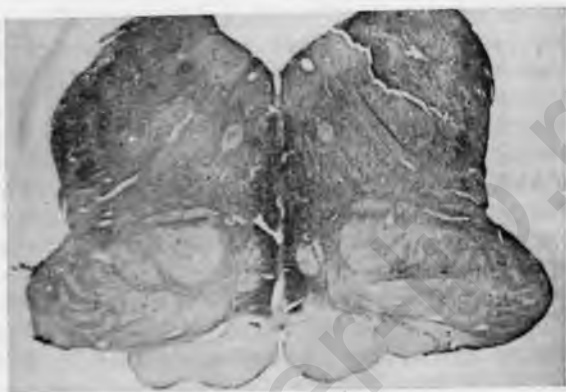


Рис. 48. Структурные нарушения продолговатого мозга при синдроме Патау — гипоплазия пирамид, гетеротопия очагов нейронов ядер олив в дорсальные отделы (ж, 0). Окраска по Авцину,  $\times 9$

ясняется их гипоплазией, причем в ряде наблюдений они имеют примитивный вид. В таких случаях нормальная извитость ядер олив отсутствует, их ход представлен единичными извилинами. В 8 из 32 наблюдений отмечены очаги гетеротопии нейронов олив в дорсальные отделы продолговатого мозга (см. рис. 48), которые чаще располагаются асимметрично, так как локализованы с одной стороны.

Трисомия 13 может сопровождаться гипоплазией ретикулярной формации продолговатого мозга (подсчет при изучении ретикулярной формации проводился на препаратах, окрашенных по Шпильмейеру и Авцину), которая в нашем материале в среднем занимала 7,06% поперечника продолговатого мозга (в контроле — 10,8%). При этом дорсальные ядра X и ядра XII пар черепных нервов сформированы хорошо, однако в прозен-

цефалической группе трисомии 13 они асимметричны за счет уменьшения числа нейронов с одной стороны.

Довольно часто отмечается аплазия медиальных добавочных олив, которая в некоторых случаях может быть односторонней. Нейроны ядер нижних олив обычно достаточно зрелые, в их цитоплазме выявляются нейрофибриллы. Астроциты продолговатого мозга также более зрелые, чем в белом веществе, с длинными, хорошо ветвящимися отростками.

Микроскопическое исследование спинного мозга при синдроме Патау также позволило выявить отдельные нарушения его структуры. Так, отмечено уменьшение до 6—8 клеток числа мотонейронов, особенно в шейном и грудном отделах спинного мозга. Однако при морфологическом изучении оказалось, что серое вещество занимает 37,55% площади поперечника спинного мозга, в контрольной же группе — 31,88%. Некоторое увеличение количества серого вещества объясняется соответствующим уменьшением количества белого за счет гипоплазии спинальных пирамидных путей, особенно в прозенцефалической группе трисомии 13. У трех детей установлено смещение единичных мотонейронов в область передних корешков и столбов, в 1 случае аналогичные крупные нейроны найдены в толще пучка Голля.

Таким образом, в продолговатом и спинном мозге при трисомии 13 развиваются изменения двух типов: первичные, касающиеся ядерных групп и являющиеся следствием изменения гетерохронности развития этих отделов ЦНС, возможно, под влиянием аберрантного кариотипа, и вторичные — касающиеся главным образом проводящей системы, тесно связанные с повреждением более высоких отделов ЦНС.

Темпы и характер миелинизации ЦНС при синдроме Патау имеют свои особенности. Так, миелиновых волокон в коре практически нет. Иногда лишь в молекулярном слое выявляются единичные тонкие тангенциально расположенные миелиновые волокна. Обращает на себя внимание тот факт, что в прозенцефалической группе в отдельных случаях миелинизация идет быстрее, чем в случаях трисомии, сопровождающихся ариненцефалией.

Белое вещество недостаточно миелинизировано (в 12 случаях миелиновые волокна в нем вовсе не определялись, а в 16 прокрашивались тонкие миелиновые волокна, местами складывающиеся в пучки). В то же время

внутренняя капсула, ножки мозга и варолиев мост в основном хорошо миелинизированы, за исключением проходящих в них пирамидных путей, которые в отдельных случаях плохо окрашиваются в реакциях на миелин. Миелинизация белого вещества мозжечка удовлетворительна. Большинство миелинизированных волокон располагается вокруг зубчатых ядер. По мере приближения к коре мозжечка число миелинизированных волокон постепенно уменьшается. Почти в половине наблюдений миелиновые волокна хорошо видны и в белом веществе извилин мозжечка.

Состояние миелинизации продолговатого мозга во всех группах трисомии 13 однотипно. Ретикулярная формация почти во всех случаях полностью миелинизирована, в то время как волокна пирамидных путей прокрашиваются слабо, а в 6 случаях миелиновые оболочки в пирамидных пучках полностью отсутствуют. Так же однотипна миелинизация спинного мозга, она не зависит от характера нарушения конечного мозга. Как правило, задние столбы спинного мозга полностью миелинизированы. Боковые и передние столбы удовлетворительно прокрашиваются, за исключением пирамидных пучков в передних (рис. 49) и боковых столбах спинного мозга. Однако и в этих пучках единичные волокна оказались миелинизированными.

Мягкая мозговая оболочка при синдроме Патау в прозенцефалической группе утолщена, особенно в области



Рис. 49. Спинной мозг, шейный отдел. Недостаточная миелинизация пирамидных пучков в передних и боковых столбах (м, 5 ч). Окраска по Авцину,  $\times 12$



стволовых отделов, часто без четкого разделения на паутинный и сосудистый листки, а также плотно связана с подлежащей мозговой тканью. В утолщенной оболочке обнаруживается значительное количество фиброзных астроцитов и гетеротопированных мелких нейронов. Аналогичные изменения обнаружены нами и в 3 случаях ариненцефалии. Утолщение мягкой мозговой оболочки в области конечного мозга часто сопровождается вращением из нее довольно крупных кровеносных сосудов в подлежащее мозговое вещество, что сопровождается структурной дезорганизацией строения коры.

Следовательно, для синдрома Патау характерно системное нарушение развития ЦНС. В зависимости от макроскопических изменений головного мозга все случаи этого синдрома можно разделить на две группы. Первая, ариненцефалическая, встречается в 63,4% случаев трисомии 13 (Лазюк, Лурье, 1979). Примерно в 1/3 наблюдений этой хромосомной аберрации встречаются пороки прозенцефалической группы. Крайне редки при синдроме Патау случаи, не сопровождающиеся ни ариненцефалией, ни прозенцефалией. Структурные изменения мозжечка и других отделов головного мозга являются обязательным компонентом поражения ЦНС.

Представляет определенный интерес различная степень дифференцировки нейронов коры в случаях прозенцефалии, что свидетельствует не столько о замедлении развития коры, сколько об его извращении, обусловленном нарушением гетерохронного развития ЦНС и детерминированности определенных генераций клеток матрикса не только при формировании коры, но и других отделов головного мозга, в том числе мозжечка. Аналогично при трисомии 13 извращается и процесс миелинизации, что подтверждается слабой миелинизацией пирамидных путей и относительно хорошей миелинизацией белого вещества и внутренней капсулы.

### **ЦНС ПРИ СИНДРОМЕ ЭДВАРДСА (ТРИСОМИЯ 18)**

В 1960 г. группа английских генетиков, руководимая Эдвардсом, установила связь комплекса МВРР с добавочной хромосомой группы E (16—18). Клинический синдром, сопровождающий эту аберрацию, назвали синдромом Эдвардса, или синдромом трисомии 18. Час-

тота его составляет в среднем 1:6843 рождения (Лазюк, Лурье, 1979). Внешние проявления и пороки развития стдельных систем и органов при трисомии 18 описаны относительно полно, в то время как данные об изменениях ЦНС крайне противоречивы. Не обнаружив грубых нарушений развития мозга, Taylor (1968) и ряд других авторов сделали вывод о том, что изменения ЦНС для синдрома Эдвардса нехарактерны. Вместе с тем работы Michaelson и Gilles (1972), Sumi (1970), а также анализ собственного материала позволили сделать противоположное заключение.

Головной мозг при синдроме трисомии 18 обычно вытянут в передне-заднем направлении и соответствует долихоцефалической форме черепа (Лазюк, 1974). Согласно данным отдельных авторов, одним из важных признаков этого синдрома является микроцефалия (Michaelson, Gilles, 1972). В 8 из 11 наших наблюдений трисомии 18 головной мозг весил значительно выше нормы, в ряде случаев масса составляла 21,2% массы тела (в контроле — 13,01%), в 1 наблюдении она соответствовала норме и только у 2 детей была несколько ниже нормы. Следовательно, микроцефалия встречается при синдроме Эдвардса далеко не всегда.

При внешнем осмотре головного мозга в 50% случаев отмечается микро-, полигирия, преимущественно в области лобных долей. В 2 собственных наблюдениях выявлены признаки пахигиирии. Утолщение извилин больших полушарий и отсутствие вторичных борозд описаны при трисомии 18 и раньше (Michaelson, Gilles, 1972). Ариенцефалия при этом синдроме встречается крайне редко (Butler et al., 1965). В наших наблюдениях обонятельные луковицы, тракты и пластинки были сохранены во всех случаях. Еще реже при синдроме Эдвардса обнаруживается цебоцефалия и циклопия (Holmes et al., 1974; Lang et al., 1976), иногда — гипоплазия зрительных нервов и зрительного перекрестка (Passarge et al., 1966). Подобную гипоплазию мы выявили у 6 из 11 детей с синдромом Эдвардса.

Одним из относительных типичных изменений головного мозга при синдроме Эдвардса считается гипоплазия мозолистого тела (Paulson, Allen, 1970). Однако Michaelson и Gilles (1972) обнаружили изменения мозолистого тела только в 4 из 11 наблюдений этого синдрома. В нашем материале нарушения мозолистого тела

имели место во всех 11 случаях. В 2 из них выявлена его аплазия, в 8 — гипоплазия и в 1 — аплазия задней спайки.

Аплазия мозолистого тела сопровождается отсутствием столбов свода, прозрачных перегородок и задней спайки. В 2 наблюдениях отмечено расширение полости прозрачной перегородки, заполненной прозрачной бесцветной жидкостью. Листки прозрачных перегородок тонкие с гладкой, блестящей, лишенной эпендимарной выстилки внутренней поверхностью. Типичной водянки головного мозга не обнаружено, однако задние рога боковых желудочков в половине случаев заметно расширены, а передние узкие и короткие. В 1 из наблюдений установлено неразделение головок хвостового ядра, в другом — частичное слияние зрительных бугров за счет утолщения и укорочения межталамусной спайки. Истинная порэнцефалия, на которую указывают Ricci et al. (1966), в нашем материале не наблюдалась.

Мозжечок значительно уменьшен. В отдельных случаях его гипоплазия крайне выражена — масса мозжечка по отношению ко всей массе головного мозга составляет всего 2,48% (в норме — 5,8%). Оценить частоту гипоплазии мозжечка при этом синдроме по данным литературы крайне трудно, так как даже в работах, специально посвященных изучению ЦНС при трисомии 18, масса мозжечка приводится крайне редко.

По мнению Г. И. Лазюка и И. В. Лурье (1979), гипоплазия мозжечка встречается только у 6,8% детей. Nishi et al. (1975), анализируя собственный материал и данные японской литературы, заключили, что гипоплазия мозжечка является одним из частых морфологических признаков трисомии 18.

Исследование продолговатого мозга выявило увеличение и асимметрию нижних олив. На поперечных срезах продолговатого мозга в ряде случаев невооруженным глазом видно увеличение дорсальных пластинок ядер нижних олив (рис. 50). Описаны единичные случаи различных форм спинального рахисхиза при синдроме Эдвардса (Shibata et al., 1973).

В 1 из наблюдений мы также обнаружили менингомиелоцеле ( $T_{12}$ — $S_2$ ), осложнившееся пороком Арнольда—Киари и внутренней водянкой головного мозга. Мозжечок при этом имел вид едва заметного листовидного образования массой 1,8 г и находился в области большо-

го затылочного отверстия. Продолговатый мозг также был деформирован, большая часть его располагалась в позвоночном канале. На поперечных срезах ядерные группы не определялись. Отверстия Лушки и Мажанди были сдавлены, что затрудняло отток спинномозговой жидкости из вентрикулярной системы. Боковые и третий желудочки были расширены. Под эпендимой оказалось большое число полиморфных кровоизлияний и округлых



Рис. 50. Поперечный срез продолговатого мозга при синдроме Эдвардса. Утолщение дорсальных пластинок ядер олив (ж, 12 ч)

бугорковых выпячиваний диаметром около 0,5 см. В остальных случаях трисомии 18 при исследовании спинного мозга невооруженным глазом изменений не обнаружено.

Специального морфологического исследования цитоархитектоники коры больших полушарий при синдроме Эдвардса не проводилось, за исключением работы Michaelson и Gilles (1972), которые, изучая кору различных полей головного мозга, обнаружили в 7 из 11 наблюдений исчезновение в коре затылочных долей полоски Вик д'Азира в четвертом слое 18-го поля и отнесли этот признак к характерным проявлениям синдрома Эдвардса.

В нашем материале этот морфологический признак выявлен в 6 из 11 наблюдений и только в пределах 18-го поля. Получены следующие данные. В области поля 17 полоска Вик д'Азира хорошо выражена. Послойное строение коры во всех полях больших полушарий в основном сохраняется. В 4 случаях под сосудистым лист-

ком мягкой мозговой оболочки в молекулярном слое коры найдено значительное количество незрелых гиперхромных клеток, расположенных главным образом в области 4-го поля, реже — в области лобных и височных долей. В 5 случаях на различных уровнях этого же слоя выявлены крупные нейроны Кахала—Ретциуса: чаще — в полях 10 и 17, реже — в коре височных долей.

В 7 случаях зарегистрирована недостаточная зрелость коры больших полушарий, отсутствие радиарной исчерченности, нейроны третьего и пятого слоев коры имеют округлую форму, без апикальных отростков. Изредка среди незрелых клеток третьего слоя встречаются достаточно дифференцированные нейроны пирамидной формы. Больше чем в половине случаев ориентация таких зрелых нейронов нарушена, смещены крупные пирамидные и ганглиозные нейроны в третий и второй слой коры. Эти изменения характерны главным образом для 4-го и 10-го полей коры и височных долей.

В половине наблюдений число клеток Беца в области 4-го поля было уменьшено. Эти клетки располагаются на различных уровнях пятого слоя, встречаются участки, полностью лишенные их. В 1 из наблюдений синдрома Эдвардса число ганглиозных клеток оказалось достаточным, однако они имели необычную уродливую форму (крупные, напоминающие отдаленно-звездчатые или корзинчатые нейроны) из-за большого числа отростков, отходящих в различные стороны. В отдельных случаях такие нейроны найдены в коре височных долей и задней центральной извилины. Третий слой коры полей 4 и 10 отличается наличием очагов значительного разрежения за счет снижения количества пирамидных нейронов. Относительно зрелые пирамидные нейроны характеризуются признаками вакуолизации цитоплазмы. Тигроидное вещество в цитоплазме, как правило, не определяется. В 5 наблюдениях апикальные отростки относительно зрелых пирамидных нейронов имели извитой вид и прослеживались на значительном расстоянии. Импрегнация по Гольджи показала, что почти во всех случаях трисомии 18 апикальные отростки имеют лишь единичные тонкие дендриты или полностью их лишены.

Sumi (1970) к относительно типичным проявлениям трисомии 18 относит гипоплазию гиппокампа и нарушения его структуры. Гипоплазию гиппокампа с нарушением строения аммоновых рогов мы обнаружили во всех

11 наблюдениях. В 1 из них аммоновы рога и зубчатые фасции полностью отсутствуют. Еще в 1 установлена аплазия зубчатой фасции при относительной сохранности структур аммоновых рогов. В большинстве случаев зубчатая фасция гипоплазирована, лишена извитости и смещена к краю гиппокампа. Подобные изменения Michaelson и Gilles (1972) считают характерным признаком трисомии 18, что подтверждается и данными нашего исследования. Изредка при синдроме Эдвардса утолщено поле  $H_3$  аммоновых рогов.

Как видно, синдром Эдвардса характеризуется относительно легкими структурными нарушениями коры конечного мозга по сравнению с синдромом Патау. Ее полосное строение, как правило, сохраняется. Исключением служат редкие случаи цебоцефалии и циклопии, описанные при трисомии 18, которые сопровождаются пороками прозенцефалической группы. В то же время гиппокамп при трисомии 18 страдает более значительно, что проявляется нарушениями строения зубчатой фасции и аммоновых рогов. Краевое смещение зубчатой фасции и ее гипоплазия встречаются постоянно и могут расцениваться как типичный морфологический признак трисомии 18.

В белом веществе больших полушарий почти в половине наблюдений синдрома Эдвардса обнаружено большое количество единично расположенных или небольших групп хорошо дифференцированных нейронов пирамидной или корзинчатой формы. В 4 из этих наблюдений указанные нейроны выявлены в белом веществе всех долей больших полушарий, а в 1 — только в области лобных долей. Очаги хорошо дифференцированных нейронов также отмечены в перивентрикулярных отделах головного мозга. Такие гетеротопии нейронов описаны Terplan et al. (1970) у 13 из 16 детей с синдромом Эдвардса и расценены как один из диагностических признаков этого синдрома. Наряду со зрелыми нейронами в субэпендимарных отделах располагается большое количество незрелых. В белом веществе отчетливо выражена пролиферация фиброзных астроцитов с длинными отростками, среди которых нередко попадаются крупные астроциты с короткими толстыми отростками.

Подкорковые ядерные группы, ядра зрительных бугров и хвостатые ядра хорошо сформированы, образующие их нейроны достаточно дифференцированы. В 2

наблюдениях трисомии 18 перегородка гипоплазирована и представлена небольшими группами нейронов. В 4 случаях заметно гипоплазирована также внутренняя капсула.

Michaelson и Gilles (1972) к характерным признакам синдрома Эдвардса относят нарушение строения наружных коленчатых тел в виде потери вертикальной слоистости, уменьшение числа клеток в слое крупных нейронов и наличие в базальном слое мелких и крупных нейронов. Иногда при трисомии 18 слой крупных нейронов в наружном коленчатом теле отсутствует. Аналогичные нарушения наружных коленчатых тел мы зарегистрировали в половине собственных наблюдений, причем эти нарушения сопровождаются отсутствием полоски Вик д'Азира в коре затылочных долей больших полушарий.

Микроскопическое строение ножек мозга в наших наблюдениях трисомии 18 было обычным, за исключением 1 случая, когда сильвиев водопровод был расщеплен на две группы (вентральную и дорсальную) мелких трубчатых ходов, построенных из клеток эпендимарного эпителия. Исследование серийных срезов ножек мозга не выявило атрезии сильвиева водопровода. Ядра III и IV пар черепных нервов, черная субстанция были хорошо сформированы.

Michaelson и Gilles (1972) постоянным нарушением ЦНС, характерным для синдрома Эдвардса, считают гипоплазию базиса варолиева моста. Базис варолиева моста в 10 наших наблюдениях (в 1 наблюдении морфометрическая оценка варолиева моста, продолговатого мозга и мозжечка не проводилась из-за выраженной деформации этих отделов вследствие возникновения порока Арнольда—Киари) был также значительно уменьшен (в крайних вариантах в 3 раза меньше покрывки), составляя только 32,95% площади поперечника варолиева моста. Гипоплазия базиса обусловлена выраженным уменьшением пирамидных пучков, которые в среднем занимают лишь 2,72% площади поперечника моста при норме 11,5%.

Вместо обычного разделения пирамидных путей на мелкие пучки в базисе варолиева моста они представлены двумя мелкими симметричными канатиками, иногда располагаясь у передне-наружных отделов базиса. В среднем базис занимает 41,98% площади поперечника моста при норме 67,14%. Поперечные (собственные) во-

локна базиса также тонкие, гипоплазированные. Покрышка варолиева моста и ядерные группы дна четвертого желудочка имеют обычное строение. Нейроны их достаточно зрелые, в цитоплазме при импрегнации серебром выявляются тонкие нейрофибриллы или мелкая зернистость.

Гистологическому исследованию мозжечка при трисомии 18 специально посвящены работы Terplan et al. (1966), Terplan и Cohen (1968). Однако в них приведены структурные нарушения мозжечка лишь в 2 случаях из 5. Sumi (1970) в 3 из 6 наблюдений этого синдрома также не нашел изменений мозжечка. В остальных 3 случаях автор наблюдал наличие в белом веществе мозжечка крупных нейронов, напоминающих клетки Пуркинье. Гетеротопий клеток наружного эмбрионального слоя коры мозжечка в его белое вещество Sumi (1970) не обнаружил. Очаги крупных нейронов в белом веществе были описаны в 6 из 11 наблюдений синдрома Эдвардса Michaelson и Gilles (1972), что позволило этим исследователям отнести структурные нарушения мозжечка в группу неспецифических признаков поражения ЦНС при трисомии 18.

В нашем материале структурные нарушения мозжечка обнаружены во всех 11 наблюдениях трисомии 18. Из них наиболее часто имеют место два типа нарушений: 1 — наличие в белом веществе вблизи червя диспластичных дистопичных извилин, 2 — наличие в субкортикальном белом веществе мозжечка очагов крупных нейронов, напоминающих клетки Пуркинье (рис. 51, а). В последнем случае число нейронов Пуркинье в ганглиозном слое коры мозжечка значительно уменьшено или они полностью отсутствуют в тех участках коры, под которыми располагаются очаги гетеротопированных нейронов (рис. 51, б).

Только в 5 случаях трисомии 18 в белом веществе найдены гетеротопии клеток зернистого слоя коры мозжечка, а гетеротопии клеток наружного эмбрионального слоя еще реже — в 3 наблюдениях. В отличие от структурных нарушений мозжечка при синдроме Патау эти очаги представлены лишь небольшими группами клеток. Гетеротопий в зубчатые ядра мозжечка ни в одном из наблюдений трисомии 18 не зафиксировано. В отдельных участках ход этих ядер утолщен. Иногда встречаются отщепления групп нейронов зубчатых ядер в прилежащее



белое вещество, нарушения хода ядер. Изменение зубчатых ядер найдено Michaelson и Gilles (1972) в 6 наблюдениях из 11.

Крайне редко при этом виде хромосомной аберрации описываются гетеротопии клеток эмбрионального слоя коры в шатровидные и пробковидные ядра (Terplan et al., 1970). Подобную гетеротопию мы отметили лишь в 1 наблюдении. Нейроны зубчатых ядер во всех случаях

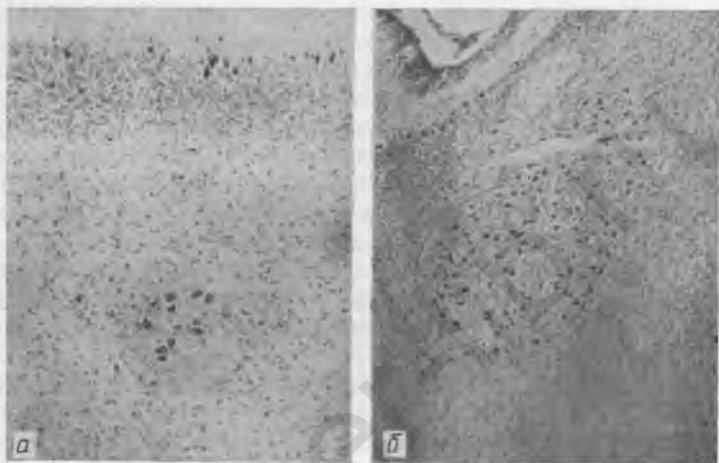


Рис. 51. Структурные нарушения мозжечка при синдроме Эдвардса: *а* — в белом веществе извилины — крупный очаг грушевидных невроцитов (ж, 12 ч); *б* — уменьшение числа клеток Пуркинье в ганглиозном слое коры, в белом веществе очаг таких клеток (ж, 4 сут). Окраска тионином по Нисслю,  $\times 48$

трисомии 18 достаточно зрелые, однако в отдельных наблюдениях их число по ходу ядер уменьшено. При этом в зубчатых ядрах на месте этих нейронов видно значительное количество фиброзных астроцитов. Довольно крупные фиброзные астроциты выявляются и в области дистопичных диспластичных извилин. Отростки их довольно длинные, ветвящиеся.

Итак, для трисомии 18 характерны структурные нарушения мозжечка, являющиеся следствием нарушения миграции отдельных клеток его коры, что проявляется гетеротопиями крупных нейронов, напоминающих клетки Пуркинье, в белое вещество. По-видимому, эти нейроны

представляют собой не дошедшие до ганглиозного слоя коры мозжечка грушевидные невроны, тем более что по своим морфологическим признакам они идентичны (одинаковые форма и размеры, характер ветвления отростков, расположения в цитоплазме нейрофибрилл).

В 1962 г. Smith et al. впервые при синдроме Эдвардса описали утолщение дорсальных пластинок ядер нижних олив. Впоследствии подобные изменения продолговатого

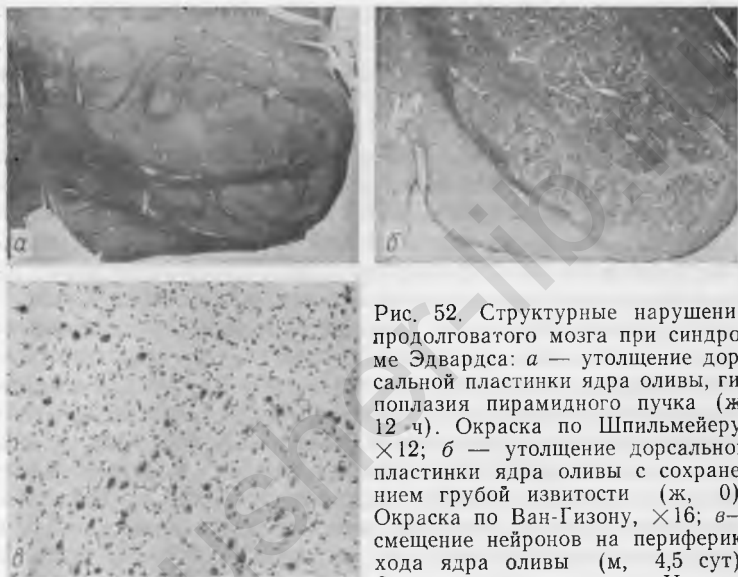


Рис. 52. Структурные нарушения продолговатого мозга при синдроме Эдвардса: *а* — утолщение дорсальной пластинки ядра оливы, гипоплазия пирамидного пучка (ж, 12 ч). Окраска по Шпильмейеру,  $\times 12$ ; *б* — утолщение дорсальной пластинки ядра оливы с сохранением грубой извитости (ж, 0). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 16$ ; *в* — смещение нейронов на периферию хода ядра оливы (м, 4,5 сут). Окраска тионином по Ниссли,  $\times 120$

мозга были обнаружены во всех случаях трисомии 18 при проведении специальных исследований продолговатого мозга (Sumi, 1970; Michaelson, Gilles, 1972). Утолщение дорсальных пластинок ядер нижних олив мы наблюдали в большинстве случаев уже при аутопсии (рис. 52, *а*). К сожалению, в отдельных случаях очертания нижних олив на поперечных срезах продолговатого мозга при макроскопическом изучении были плохо видны. Гистологическое же исследование позволило выявить этот морфологический признак во всех собственных наблюдениях.

Установлено также, что дорсальные пластинки ядер нижних олив полностью лишены обычной извитости. Толщина дорсальных пластинок при синдроме Эдвардса и в контрольной группе достоверно различается. В отдельных случаях сохраняется грубая извитость медиальных отделов дорсальных пластинок (рис. 52, б). В свою очередь вентральные пластинки олив имеют извитость и относительно уменьшены. Общая площадь, занимаемая ядрами олив при синдроме Эдвардса, составляет 17,3% площади поперечника продолговатого мозга и превышает этот показатель в контрольной группе (13,4%). Нейроны обеих пластинок развиты одинаково, многие смещены к краю хода олив, образуя подобие капсулы (рис. 52, в).

Описанные нарушения ядер олив продолговатого мозга не обнаружены в контрольной группе, а также в случаях других синдромов МВПР хромосомной и генной природы, что позволяет их отнести к типичным признакам трисомии 18. Формальный генез утолщения дорсальных пластинок продолговатого мозга обсужден выше.

Другим постоянным признаком нарушения продолговатого мозга при синдроме Эдвардса является гипоплазия пирамид, которые в среднем занимают 6,7% площади его поперечника при норме 12,02%. Площадь, занимаемая ретикулярной формацией, также меньше, чем в контрольной группе (7,3 против 10,8%). В нашем материале отмечены и более редкие нарушения продолговатого мозга в виде аплазии и гипоплазии медиальных и дорсальных добавочных олив, гетеротопии очажков нейронов ядер олив в дорсальные отделы продолговатого мозга, снижение числа нейронов в ядрах подъязычного нерва и их асимметрия.

Во всех наблюдениях этого синдрома в спинном мозге отмечено заметное уменьшение количества мотонейронов, преимущественно в шейных и грудных сегментах. Число их в передних рогах в отдельных случаях не превышает 3—5 клеток. В 2 случаях по ходу пучков Голля и Бурдаха найдены крупные нервные клетки, напоминающие нейроны спинальных ганглиев. Такие же нейроны обнаружены и в области задних корешков шейных сегментов спинного мозга и в 1 случае — в мягкой мозговой оболочке. Площадь, занимаемая белым веществом в шейном отделе, уменьшена до 59,32% (в норме 68,14%) вследствие гипоплазии передних столбов, занимающих

10,1% площади поперечника спинного мозга (в норме 16,04%), в то время как площадь, занимаемая боковыми и задними столбами, не отличается от контрольной.

Сведений об особенностях миелинизации центральной нервной системы при синдроме Эдвардса в литературе мы не нашли. Имеются лишь указания на то, что в некоторых случаях трисомии 18 миелинизация белого вещества мозжечка недостаточна (Michaelson, Gilles, 1972). По нашим данным, миелинизация головного и спинного мозга при трисомии 18 идет нормально, а в некоторых случаях даже опережает обычные темпы. В 3 из 8 наблюдений (специальное исследование на миелин) в коре больших полушарий выявлены не только тангенциальные волокна молекулярного слоя коры, но и радиарные и тангенциальные волокна более глубоких слоев, образующих ее миелоархитектонику. Отсутствия миелиновых волокон в белом веществе больших полушарий не отмечено.

В большинстве наблюдений внутренняя капсула истончена, однако всегда ее волокна полностью миелинизированы. В пирамидных пучках варолиева моста и продолговатого мозга хорошо прокрашиваются тонкие миелиновые волокна. Полное их отсутствие в пирамидных путях зарегистрировано лишь в 3 из 11 наблюдений. Остальные отделы варолиева моста и продолговатого мозга (трапецевидные тела, медиальная петля, ретикулярная формация) всегда хорошо миелинизированы.

Белое вещество мозжечка в 5 наблюдениях трисомии 18 было хорошо миелинизировано, в 3 — достаточно полная миелинизация наблюдалась вокруг зубчатых ядер, она уменьшалась по направлению к коре. Задние столбы спинного мозга во всех случаях характеризовались хорошим прокрашиванием волокон, в то время как в передних и боковых столбах нисходящие передние и задние кортикоспинальные тракты были миелинизированы недостаточно.

В некоторых наблюдениях синдрома Эдвардса обнаружены вторичные нарушения миелиновых волокон в виде их варикозных вздутий и фрагментации. В 1 случае аналогичные изменения выявлены в белом веществе больших полушарий и мозжечка, а также в области варолиева моста. При окраске срезов головного мозга суданом черным в белом веществе полушарий видно большое число клеток с суданофильной зернистостью цитоплазмы.

В 8 из 11 наблюдений синдрома Эдвардса Michaelson и Gilles (1972) в мягкой мозговой оболочке нашли очаги нервной ткани, состоящие из клеток глии, главным образом из астроцитов, и глиальных волокон. Аналогичные смещения нервной ткани в мягкую мозговую оболочку мы констатировали лишь в 2 наблюдениях. Такие очаги найдены в мягкой мозговой оболочке, покрывающей лобные доли головного мозга. Отмечена четкая связь этих островков с корой конечного мозга, вследствие чего мы их рассматриваем как результат смещения клеточных элементов коры. По мнению авторов ряда исследований, такие очаги являются следствием мультипотентной дифференцировки клеток внутреннего слоя первичной мозговой оболочки, возможность же миграции клеток из ткани головного мозга полностью отвергается.

Таким образом, данные литературы и анализ собственного материала свидетельствуют о том, что синдром Эдвардса постоянно сопровождается нарушениями развития ЦНС со стороны различных отделов головного и спинного мозга. Среди этих нарушений можно выделить относительно типичные: долихоцефалическую форму черепа и мозга, аплазию и гипоплазию мозолистого тела и гиппокампа, наличие в субкортикальном белом веществе мозжечка очагов крупных нейронов, напоминающих клетки Пуркинье, утолщение дорсальных пластинок ядер нижних олив. Обнаружение этих пороков ЦНС значительно облегчает диагностику трисомии 18, особенно в тех случаях, когда кариологическое исследование безуспешно или невозможно. Наиболее специфичными для синдрома Эдвардса являются: утолщение дорсальных пластинок ядер олив продолговатого мозга и гетеротопии грушевидных невронитов в субкортикальное белое вещество мозжечка. К менее постоянным признакам можно отнести гипоплазию зрительных нервов и их перекреста, нарушение строения наружных коленчатых тел, исчезновение полоски Вик д'Азира в 18-м поле коры затылочных долей. Нарушения мозолистого тела и гиппокампа не являются строго специфичными, так как встречаются и при других хромосомных и генных синдромах МВПР. Однако и они в сочетании с остальными признаками могут помочь в диагностике этого синдрома.

## **ЦНС ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА (ТРИСОМИЯ 21)**

Впервые синдром описан в 1866 г. английским врачом Дауном под названием «монголоидная идиотия» (Лазюк, Лурье, 1979). Несмотря на то что это заболевание хорошо изучено, длительное время считалось, что морфологические нарушения ЦНС при этом виде хромосомной аберрации незначительны и непостоянны. Первые специальные морфологические исследования ЦНС при трисомии 21 проведены за рубежом Benda (1960), а в СССР В. В. Русских (1964), которые описали целый ряд относительно частых нарушений развития головного и спинного мозга, характерных для этого синдрома. Но в той и другой работе были исследованы дети преимущественно дошкольного и школьного возрастов, а также взрослые. Изучение изменений ЦНС у детей перинатального периода не проводилось вовсе (за исключением 1 наблюдения (Benda, 1960)). Однако такие исследования представляют большой интерес, так как дают информацию о динамике морфологических изменений и облегчают возможность дифференциальной диагностики синдрома Дауна в этом возрасте. Морфологическая диагностика в перинатальный период крайне трудна из-за отсутствия или слабой выраженности многих внешних признаков (Лазюк, 1974), которые постепенно проявляются по мере роста ребенка.

Анализ данных литературы и результаты собственного исследования позволили оценить многие морфологические изменения ЦНС при синдроме Дауна и выделить наиболее частые и относительно характерные нарушения развития головного и спинного мозга.

### **Макроскопические изменения головного и спинного мозга**

Для выявления частоты и динамики макро- и микроскопических нарушений развития ЦНС при синдроме Дауна все наблюдения были разделены на три возрастные группы: перинатальный период (18), до 1 года (21), более 1 года (3).

При всей противоречивости мнений по поводу нарушений развития ЦНС при трисомии 21 большинство исследователей единодушны в оценке массы и формы го-

лового мозга (Crome, Stern, 1967), считая характерными признаками синдрома Дауна уменьшение массы головного мозга и его брахицефалическую форму.

Нами так же отмечено снижение массы головного мозга в перинатальный период в 12 из 18 наблюдений, причем в отдельных случаях головной мозг составляет всего 7,41% общей массы тела при норме 13,01% (100 наблюдений контрольной группы). Однако у 2 детей



Рис. 53. Брахицефалическая форма головного мозга при синдроме Дауна (м, 1 год)

перинатального возраста масса головного мозга соответствовала норме, а у 4 значительно превышала ее, составляя до 21,95% общей массы тела. В связи с этим средняя масса головного мозга оказалась практически такой же, как в контроле.

У детей с синдромом Дауна в возрасте до 1 года тенденция к понижению массы головного мозга еще менее заметна. В нашем материале только у 7 детей из 21 она была снижена, составляя минимально 9,05% общей массы тела при норме 12,2%. В остальных 14 случаях в этой возрастной группе она соответствовала норме или же была увеличена, достигая в отдельных наблюдениях 18,52%. Отмечено увеличение массы головного мозга и в 2 наблюдениях в третьей группе. Следовательно, показатели массы головного мозга при трисомии 21 широко колеблются как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения, поэтому не могут использоваться в качестве диагностического признака этого синдрома.

В большинстве наблюдений синдрома Дауна головной мозг укорочен в передне-заднем направлении (рис. 53) за счет гипоплазии лобных долей и повторяет брахицефалическую форму черепа. Лишь в 2 наших наблюдениях форма головного мозга оставалась относительно правильной. По литературным данным, в отдельных случаях при синдроме Дауна встречается выраженная асимметрия больших полушарий (Paulson, Allen, 1970). Мы

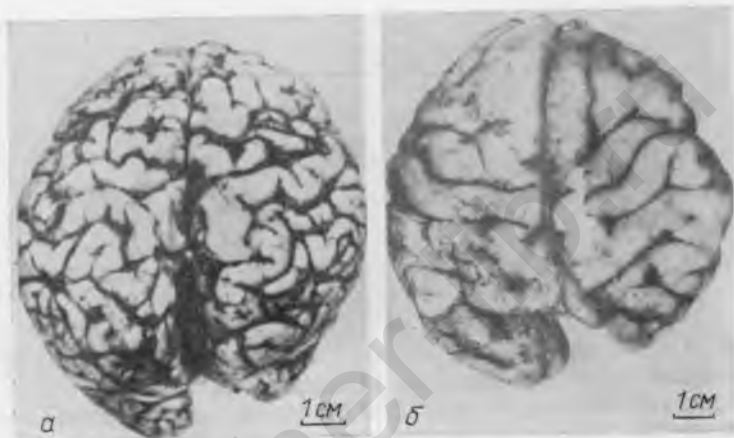


Рис. 54. Асимметрия больших полушарий головного мозга при синдроме Дауна: а — ж, 3,5 мес; б — м, 0

обнаружили этот признак у 12 из 42 детей, причем у 8 из них было уменьшено левое полушарие, а у 4 — правое (рис. 54, а, б). Разница между массой больших полушарий иногда достигает 76 г.

Извилины лобных долей больших полушарий у детей с трисомией 21 обычно мелкие, иногда беспорядочно расположенные (Русских и др., 1969). Извилины остальных долей относительно широкие, уплощены, выражены лишь основные из них, вторичные борозды и извилины, как правило, отсутствуют. Эти изменения, по-видимому, и дали основание Crome и Stern (1967) считать, что головной мозг детей с синдромом Дауна по своему внешнему виду напоминает мозг плода. В большинстве наблюдений нашего материала у детей извилины больших полушарий, включая задние отделы лобных долей, были



широкими. Передние центральные извилины были асимметричны, гипоплазированы и пересекались рядом аномальных борозд.

Обращает на себя внимание истончение верхней височной извилины (рис. 55, *а, б*), обнаруженное в 41 из 42 наблюдений, что согласуется с данными Stone и Stern (1967), Paulson и Allen (1970). Этот признак не зависит от возраста ребенка, он встречается во всех воз-

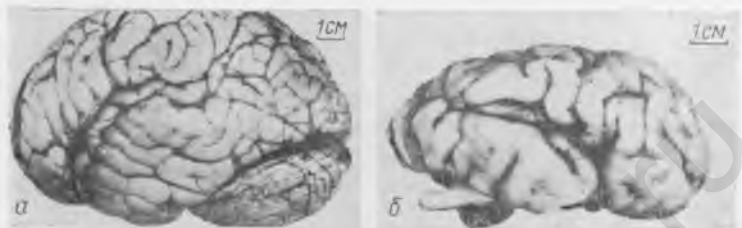


Рис. 55. Гипоплазия верхней височной извилины при синдроме Дауна: *а* — ж, 8 мес; *б* — м, 0

растных группах. Вследствие выраженной гипоплазии верхних височных извилин и нарушения хода верхней височной борозды супрамаргинальные и ангулярные извилины обычно не идентифицируются. Довольно часто (33 из 42 наблюдений) отмечается укорочение интерпариетальной борозды и формирование вблизи нее мелких извилин. В. В. Русских (1964) также указывает на частое нарушение этой борозды и считает этот признак характерным для синдрома Дауна. В некоторых наблюдениях нашего материала интерпариетальные борозды вовсе не определялись, а извилины теменных долей были мелкими и располагались беспорядочно.

Иногда при трисомии 21 встречается недостаточная оперкулизация островков Рейли. В нашем материале гипоплазия оперкулярной и триангулярной извилин лобных долей найдена у 8 из 18 детей перинатальной группы и в 8 случаях у детей в возрасте до 1 года. Оперкулизация островков может быть асимметричной.

При осмотре основания головного мозга (40 наблюдений) обращает на себя внимание значительное смещение мозжечка в вентральном направлении (рис. 56). Это, очевидно, связано со значительной гипоплазией ножек мозга и варолиева моста, поскольку во всех этих

случаях длина ножек мозга не превышает 0,5—0,6 см (в контроле 1,2—1,4 см), а угол отхождения ствола мозга от зрительных бугров уменьшается до 80—100° при норме 111—120°. У 10 из 18 детей перинатальной группы и у 3 детей второй группы обнаружена гипоплазия зрительных нервов. В 1 из таких наблюдений зрительные нервы не образовывали зрительного перекреста, а лишь соприкасались медиальными отделами.

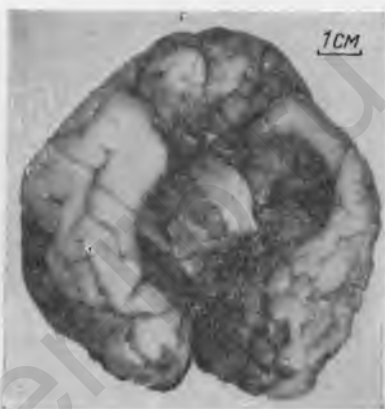


Рис. 56. Синдром Дауна. Вентральное смещение мозжечка (м, 6 сут)

Нарушения мозолистого тела при синдроме Дауна гораздо более редки, чем в случаях трисомии 13 и 18. Так, гипоплазия мозолистого тела отмечена лишь в 10 наших наблюдениях, а аплазия задней спайки — в 9. Эти нарушения мозолистого тела, как правило, сочетаются. В отдельных случаях, наоборот, мозолистое тело утолщено. В 2 случаях в толще передней трети мозолистого тела обнаружены кисты после красного размягчения, стенки которых были покрашены в желто-коричневый цвет.

Benda (1960) отмечает, что в ряде случаев при этом синдроме заметно уменьшается количество белого вещества, что нашло подтверждение и в нашем материале. Гипоплазия белого вещества больших полушарий хорошо выявляется на горизонтальных срезах головного мозга по Флексигу (рис. 57, а). Внутренняя капсула обычно тонкая, нередко расширена полость прозрачной перегородки (в основном у детей, проживших не более 7 дней).

Иногда значительно утолщены столбы свода и листки прозрачной перегородки (рис. 57, б). Расширения вентрикулярной системы мы не наблюдали, хотя в литературе такие сочетания описаны (Jayaraman et al., 1976).

В последнее время в литературе часто встречаются сообщения о тяжелых нарушениях развития головного мозга при трисомии 21 в виде голопрозенцефалии (Epstein et al., 1988; Urioste et al., 1988). Изучая попе-

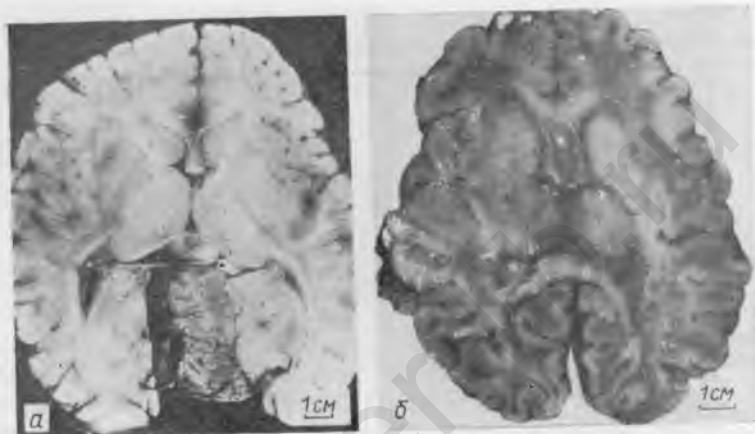


Рис. 57. Выраженная гипоплазия белого вещества при синдроме Дауна (разрез головного мозга по Флексигу): а — м, 7 мес; б — м, 4 сут

речные срезы варолиева моста (41 наблюдение), мы обнаружили выраженную гипоплазию его базиса (см. рис. 18, а, б).

К относительно постоянным признакам синдрома Дауна некоторые авторы (Русских и др., 1969; Taylor et al., 1970) относят гипоплазию мозжечка. В нашем материале снижение массы мозжечка было почти постоянным в перинатальной группе. Мозжечок составлял в среднем 4,64% массы головного мозга при норме 5,8% (Crome, Stern, 1967). Во второй группе отмечены колебания массы мозжечка. В отдельных случаях она даже превышала норму. Однако в среднем в этой возрастной группе масса мозжечка практически соответствовала норме (6,92%). Некоторое уменьшение массы мозжечка обнаружено у детей старше 1 года. В 1 наблюдении вы-

явлена гипоплазия одного из полушарий мозжечка (см. рис. 21, в).

В 23 случаях из 42 мы наблюдали отсутствие передней латеральной бороздки продолговатого мозга (рис. 58, а), в 4 из них оно было односторонним (рис. 58, б). Вследствие этого пирамиды и оливы плохо различались, однако на поперечных срезах продолговатого мозга контуры ядер нижних олив были выражены хорошо.

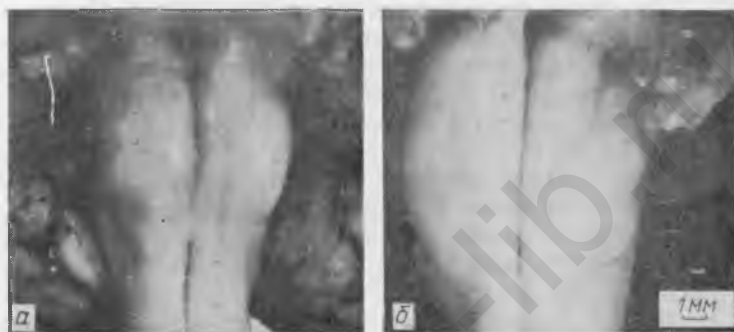


Рис. 58. Отсутствие передних латеральных бороздок продолговатого мозга при синдроме Дауна: а — с двух сторон (ж, 1,5 мес); б — с одной стороны (м, 3 сут)

В литературе имеются сведения о наличии при синдроме Дауна гидромиелии, истинной сирингомиелии, фетальной конфигурации серого вещества на поперечных срезах, асимметрии передних рогов в спинном мозге (Benda, 1960; Warkany et al., 1966). В наших наблюдениях констатирована лишь недостаточная дифференцировка серого и белого вещества и некоторая асимметрия серого.

#### **Гистологические изменения головного и спинного мозга**

Оценка микроскопических изменений ЦНС детей, страдающих синдромом Дауна, сопряжена с множеством противоречий и неясностей. Несмотря на относительную многочисленность работ, посвященных этой патологии, исследование ЦНС находится лишь на своем начальном этапе.

Benda (1960) полагает, что существующие противоречия в трактовке изменений головного мозга объясняются разнородностью исследуемого материала, отсутствием учета возраста детей. По его мнению, морфологическая картина нарушений развития ЦНС при синдроме Дауна, несмотря на разнообразие гистологических описаний, характеризуется достаточно четкими характерными особенностями. Действительно, на основании данных литературы можно считать относительно типичным для синдрома трисомии 21 уменьшение числа пирамидных нейронов третьего слоя коры больших полушарий и наличие в ней незрелых клеточных форм (Benda, 1960; Русских и др., 1969; Paulson, Allen, 1970).

Оценивая значение и характер гистологических изменений ЦНС, Benda (1960) разделяет их на две группы: первичные и вторичные. Первая группа включает структурные нарушения, связанные с неправильным строением коры больших полушарий и других отделов головного мозга, необычное расположение клеточных элементов, персистенция незрелых (эмбриональных) структур и клеток. К вторичным изменениям относятся периваскулярный и перичеллюлярный отек, набухание, вакуолизация и сморщивание нейронов, кровоизлияния, дистрофические нарушения клеток глии, являющиеся чаще всего следствием хронической гипоксии головного мозга на почве врожденных пороков сердца или интеркурентных заболеваний.

Результаты наших наблюдений сводятся к следующему. Кора больших полушарий независимо от возраста ребенка почти во всех случаях имеет относительно четкое послойное строение. Исключением явились 3 случая, когда она была представлена недостаточно зрелыми, округлыми, беспорядочно расположенными нейронами, среди которых встречались лишь единичные клетки пирамидной формы. Послойное строение коры в таких случаях определяется с трудом. Радиальная исчерченность отсутствует.

Степень зрелости участков коры больших полушарий при синдроме Дауна неодинакова: участки с четкой радиарной исчерченностью и относительно дифференцированными нейронами чередуются в пределах одного поля с участками без радиарной исчерченности, так как нейроны третьего слоя недостаточно зрелые и располагаются относительно беспорядочно. Структурные нару-

шения характеризуются наличием в молекулярном слое коры клеток Кахала—Ретциуса, скоплением недифференцированных клеток в маргинальных участках первого слоя, наличием уродливых делящихся крупных клеток, смещением пирамидных нейронов в другие слои, нарушением ориентации нейронов третьего и пятого слоев, уменьшением количества клеток Беца в ганглиозном слое 4-го поля, появлением клеток типа нейронов Беца в других полях.

В 15 наших наблюдениях в первом слое коры преимущественно 1, 4 и 10-го полей располагались относительно крупные нейроны, нередко имеющие пирамидную форму. Подобные клетки в первом слое коры интерпарриетальной борозды описаны В. Н. Русских и др. (1969). Мы таких клеток в данной локализации не отметили. По-видимому, нейроны, находящиеся в первом слое коры, являются клетками Кахала—Ретциуса, что, как правило, служит проявлением замедления дифференцировки нервной ткани. Однако при этом нельзя полностью исключить возможность гетеротопии пирамидных нейронов из третьего в первый слой вследствие аномальной миграции. Обычно такие клетки встречаются у детей перинатальной группы, реже — у более старших детей.

В 5 наблюдениях перинатального периода и у детей 1—2 мес в маргинальных отделах первого слоя коры теменных и затылочных долей под сосудистым листком мягкой мозговой оболочки обнаружены незрелые округлые клетки с гиперхромными ядрами. Они не являются специфическими для хромосомных болезней, поскольку встречаются при различных состояниях и в контроле и служат проявлением недостаточной зрелости головного мозга. Так, у 23 детей различных возрастных групп в больших полушариях найдены отдельные участки, созревание коры в которых далеко не закончено. Кора при этом сохраняет послойное строение, однако нейроны третьего и пятого слоев недифференцированы и располагаются густо, радиарная исчерченность отсутствует. Такие участки локализуются как в лобных, так и в других долях больших полушарий.

Более постоянны структурные нарушения коры: атипичное смещение пирамидных и ганглиозных нейронов и нарушение их ориентации. Такие изменения выявлены во всех наблюдениях синдрома Дауна. Они преобладают

в 4 и 10-м полях, реже встречаются в коре затылочных, височных и теменных долей. Из-за нарушения ориентации нейронов (несмотря на их зрелость) радиарная исчерченность коры теряется. Особый интерес представляет изменение коры передних центральных извилин. Здесь помимо смещения и нарушения ориентации пирамидных нейронов значительно уменьшается число клеток Беца. Они располагаются небольшими группами на различных уровнях пятого слоя или не определяются в нем вовсе. В отдельных случаях нейроны Беца локализируются в области второго и третьего слоев этого поля коры. Данный морфологический признак зарегистрирован в 26 наблюдениях синдрома Дауна из 42. В большинстве из них крупные ганглиозные клетки, напоминающие нейроны Беца, обнаруживаются в коре 1, 7, 17 и 21-го полей. Однако еще более часто они встречаются в коре 10-го поля. Нейроны Беца, имеющие типичную локализацию, часто характеризуются необычной формой: тела их деформированы, вытянуты (рис. 59, а), сужены, с извитым апикальным отростком или, наоборот, расширены, с отростками, отходящими в разные стороны (рис. 59, б).

Результаты нашего исследования согласуются с данными В. В. Русских (1964) и В. Н. Русских и др. (1969), которые также описали уменьшение числа клеток Беца в 4-м поле и смещение крупных пирамид в шестой слой коры теменных долей головного мозга. Окраска гистологических препаратов коры по Гольджи позволила выявить недостаточное развитие, а в отдельных случаях и полное отсутствие дендритов пирамидных нейронов и клеток Беца (рис. 59, в). В 7 из 42 наблюдений в различных отделах коры больших полушарий найдены крупные, уродливые, нередко двух- или трехъядерные клетки. Подобные клетки, описанные еще Вiach в 1909 г., большинство исследователей относят к эмбриональному типу (Benda, 1960).

Снижение количества пирамидных нейронов в третьем слое коры различных полей при синдроме Дауна отмечается большинством исследователей (Benda, 1960; Русских и др., 1969), однако этот признак расценивается по-разному. Так, Benda (1960) считает, что их уменьшение имеет место вблизи кровеносных сосудов и тесно связано с циркуляторными нарушениями. В доказательство этого положения автор приводит признаки пери-

баскулярной энцефаломалации у детей с синдромом Дауна. Такой же точки зрения придерживаются Paulson и Allen (1970), считая уменьшение числа пирамидных нейронов следствием их прогрессирующей деструкции, особенно во время аноксических эпизодов у детей. Другие авторы (Русских и др., 1969) расценивают этот признак как проявление недостаточной зрелости коры.

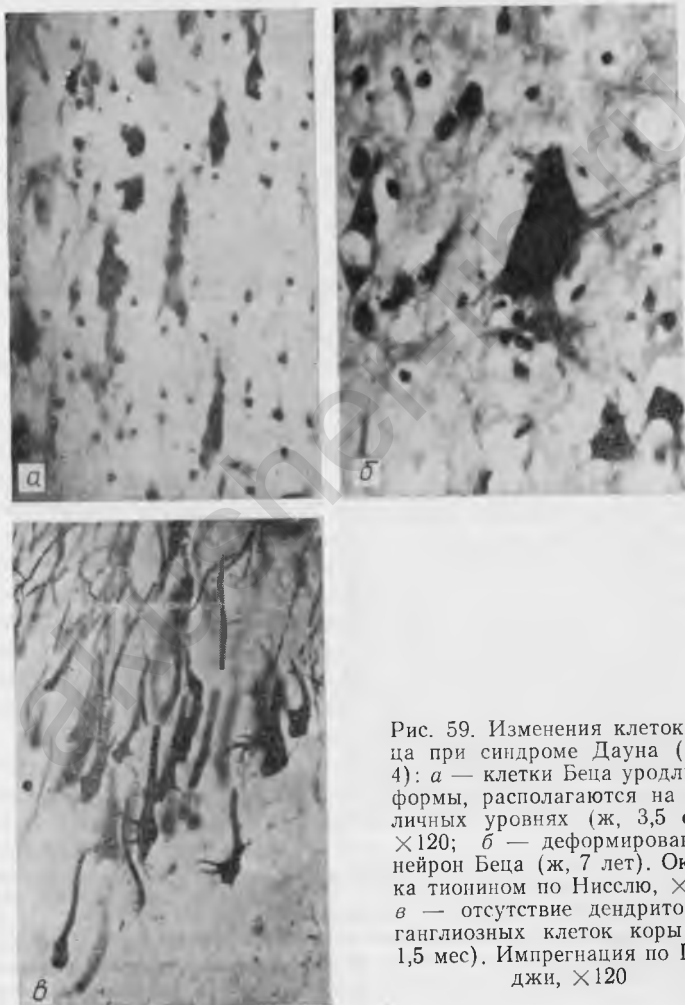


Рис. 59. Изменения клеток Беца при синдроме Дауна (поле 4): *а* — клетки Беца уродливой формы, располагаются на различных уровнях (ж, 3,5 сут),  $\times 120$ ; *б* — деформированный нейрон Беца (ж, 7 лет). Окраска тионином по Нисслю,  $\times 120$ ; *в* — отсутствие дендритов у ганглиозных клеток коры (ж, 1,5 мес). Импрегнация по Гольджи,  $\times 120$



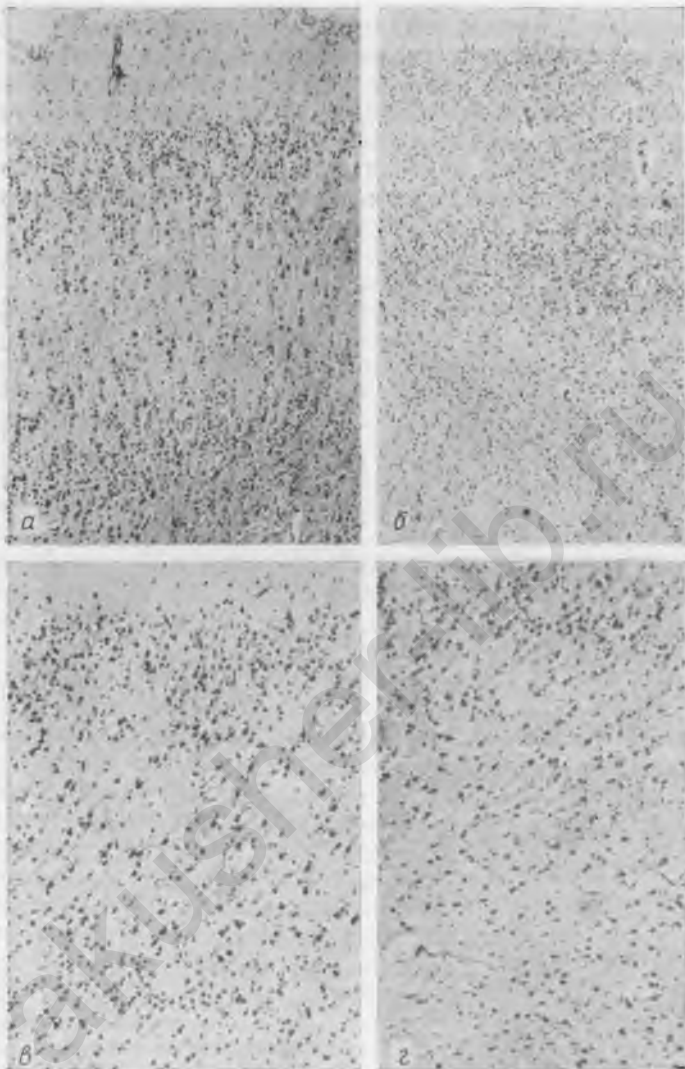


Рис. 60. Изменения цитоархитектоники коры больших полушарий (поле 10 при синдроме Дауна): *а* — уменьшение числа хорошо дифференцированных нейронов третьего слоя коры (м, 4 сут),  $\times 60$ ; *б* — недостаточно дифференцированная кора, уменьшение числа клеток в третьем слое (то же наблюдение),  $\times 56$ ; *в* — нарушение ориентации сохранившихся пирамидных нейронов, их смещение (м, 4 мес); *г* — то же, в субкортикальном белом веществе большое число зрелых нейронов. Окраска тионином по Нисслю,  $\times 60$

Мы полагаем, что уменьшение числа пирамидных нейронов, выявленное в 41 из наших наблюдений (рис. 60, а, б), можно скорее отнести к первичным, чем к вторичным нарушениям мозговой ткани при синдроме трисомии 21. Во-первых, это нарушение встречается не во всех полях больших полушарий и обнаруживается уже у детей перинатальной группы даже в тех случаях, когда беременность и роды протекают без осложнений, ведущих к развитию аноксии. Во-вторых, ни в одном случае синдрома Дауна мы не обнаружили явлений периваскулярной энцефаломалиции и избирательного выпадения нейронов вблизи кровеносных сосудов. Следовательно, снижение количества пирамидных нейронов в третьем слое коры более логично связывать с недостаточной миграцией нервных клеток в течение внутриутробного развития, тем более что дефицит нейронов обычно наблюдается в тех полях коры (рис. 60, в), в субкортикальном белом веществе которых располагается значительное количество зрелых пирамидных нейронов (рис. 60, г).

Однако у более старших детей с синдромом Дауна нельзя исключить воздействие на процесс уменьшения числа пирамидных нейронов в коре нарастающих дегенеративных изменений. Так, в 35 наших наблюдениях цитоплазма большинства пирамидных нейронов коры различных полей была вакуолизирована. Наряду с этим отмечалось сморщивание отдельных нейронов: их тела становились гиперхромными, а апикальные отростки принимали извитой вид. В 1 из наблюдений синдрома Дауна, относящегося ко второй группе, в цитоплазме некоторых клеток Беца обнаружено отложение зерен липофусцина. Нейрофибриллы в большей части нейронов коры не выявлялись, иногда прокрашивались их небольшие и тонкие фрагменты.

Оценить значение таких изменений нейрофибрилл довольно трудно из-за наличия дегенеративных нарушений нейронов. По данным литературы, у лиц более старшего возраста с этим синдромом в коре больших полушарий выявляются альцгеймеровские изменения нейрофибрилл и «сенильные бляшки» (Ohara, 1972; Ellis et al., 1974), что позволило Jervis (1970) назвать синдром Дауна «ранней сенильной деменцией Альцгеймера». В ряде наблюдений в коре и других отделах головного мозга встречаются очажки обызвествления (Jervis, 1970),

которые Е. Б. Красовский (1964) считает проявлением токсоплазмозного поражения. Небольшие кальцификаты в коре больших полушарий отмечены в 4 случаях в нашем материале. Однако отсутствие воспалительных изменений и, главное, псевдоцист и свободного возбудителя полностью исключает токсоплазмозную природу таких обызвествлений.

Согласно В. Н. Русских и др. (1969), при синдроме Дауна больше страдают новые отделы коры, предназначенные для ассоциативной деятельности, в то время как филогенетически старые развиты относительно хорошо. В нашем материале микроскопическое исследование гиппокампа в большинстве случаев выявило нарушения аммоновых рогов и зубчатой фасции. Изменения гиппокампа встречались одинаково часто в различных возрастных группах. В 16 наблюдениях отмечена гипоплазия гиппокампа в виде его уплощения и отсутствия извиности. В 22 случаях в *graeosubiculum* отсутствовало характерное для этой области старой коры очаговое расположение нервных клеток.

У 26 детей независимо от возраста поле  $H_1$  аммонова рога не было разделено на наружный и внутренний слой. В 12 случаях это поле оказалось заметно укороченным, а в 10 по его ходу попадались участки выпадения нервных клеток. Более часто участки, лишенные нервных клеток, встречались в поле  $H_2$ , причем в ряде наблюдений крупные нейроны находились за пределами аммонова рога в прилежащем белом веществе. В 27 случаях нейроны этого поля теряли свою обычную направленность и располагались беспорядочно. Иногда тела этих нейронов были сморщены, гиперхромны, их апикальные отростки имели извитой вид.

Значительно реже описанные изменения прослеживались в поле  $H_3$ . Почти в половине случаев поля  $H_4$  и  $H_5$  были неразличимы и представлены беспорядочно разбросанными мелкими и крупными нейронами. Как правило, нарушение строения этих полей сочеталось с гипоплазией зубчатой фасции, которая имела примитивный вид и была лишена извиности. В 9 наблюдениях обнаружены очаги отщепления групп клеток зубчатой фасции и ее удвоение.

В белом веществе, объем которого при синдроме Дауна значительно уменьшен (Venda, 1960), довольно часто выявляются крупные нейроны, которые В. Н. Рус-

ских и др. (1969) определили как следствие гетеротопии и задержки «эмбрионального материала». В наших наблюдениях такие изменения белого вещества зарегистрированы в 41 из 42 случаев. При этом оказалось, что чем значительнее уменьшение числа пирамидных нейронов в третьем слое коры, тем больше их в белом веществе. Четкость границы коры и белого вещества в таких случаях теряется. В 1 из наблюдений в белом веществе среди диффузно расположенных типичных пирамидных нейронов обнаружены крупные ганглиозные клетки, напоминающие клетки Беца. Число их в ганглиозном слое 4-го поля коры значительно уменьшено.

Исследование субэпендимарных отделов вентрикулярной системы у детей с синдромом Дауна позволило выявить довольно быстрое исчезновение (по сравнению с контрольной группой) из этой зоны незрелых клеток. Так, наличие очагов незрелых клеток в небольшом количестве установлено лишь у 8 из 18 детей перинатального периода, причем только у 3 из них такие очаги присутствовали в стенках всех отделов боковых желудочков. У детей более старшего возраста единичные очажки, состоящие из небольшого числа незрелых клеток, найдены лишь в 2 случаях.

Внутренняя капсула при синдроме Дауна обычно гипоплазирована (Benda, 1960). Помимо истончения капсулы среди ее волокон мы в большинстве случаев зафиксировали очаги нейронов различной зрелости. Они локализованы преимущественно в области колена и заднего бедра внутренней капсулы (рис. 61).

Морфологические особенности строения подкорковых ядерных групп при этом синдроме изучены достаточно полно В. В. Русских (1964), а также В. Н. Русских и др. (1969), которые установили недоразвитие медиально-вентральных и некоторых других ядер, выражающееся в недостаточной зрелости их нейронов. Результаты исследования этих отделов в нашем материале согласуются с данными указанных авторов. Кроме того, отмечено, что количество астроцитов в этой области головного мозга уменьшено по сравнению с контрольной группой. Астроциты в области подкорковых ядер мелкие с короткими и тонкими отростками. Takashima и LeVesque (1985) у 45% детей в возрасте до 1 года обнаружили в области базальных ганглиев, чаще всего в области бледных шаров, кальцификаты. В области подкорковых

ядер они сочетались с амилоидозом стенок кровеносных сосудов.

В 10 наблюдениях синдрома Дауна у детей различных возрастных групп найдена асимметрия ножек мозга за счет неравномерной гипоплазии пирамидных путей и одностороннего уменьшения ядер глазодвигательных и блоковидных нервов. В некоторых случаях выявляется



Рис. 61. Гипоплазия внутренней капсулы, среди волокон которой располагаются очаги серого вещества (ж, 5 ч). Окраска золотом по Кахалу,  $\times 5,1$

гипоплазия черной субстанции, однако ее нейроны достаточно дифференцированы.

Морфологическое исследование поперечника варолиева моста позволило установить выраженную гипоплазию базиса (см. рис. 18, а, б), который в среднем занимал 48,76% его площади, что соответствует данным В. Н. Русских и др. (1969) о том, что у детей с синдромом Дауна обычно недоразвиты системы варолиева моста, особенно его базиса (в контроле у детей перинатальной группы площадь базиса равна 67,1%, у детей 1-го года — 70,11%). В отдельных случаях трисомии 21 относительная площадь, занимаемая базисом, составляла всего 29,1%. В 5 наблюдениях имела место заметная асимметрия базиса. Площадь поперечника пирамидных пучков в области варолиева моста была почти в два раза меньше, чем в норме (5,6 против 11,5%). В 3 случаях пирамидные пучки располагались в области центрально-латеральных отделов базиса моста. В то же время трапецевидные тела, ядерные группы дна четвертого желудочка были развиты хорошо. В 2 наблюде-

ниях среди нейронов ядерных групп варолиева моста найдены крупные уродливые клетки, содержащие два ядра и более. В этих же случаях подобные клетки обнаружены в коре различных полей больших полушарий. Они рассматривались как эмбриональные формы.

Мнение о возможности структурных нарушений мозжечка при синдроме Дауна высказывается в работах многих авторов (Terplan et al., 1966; Gullotta, Rehder, 1974). Venda (1960), исследуя мозжечок у детей с этим синдромом, в 60% случаев наблюдал в белом веществе его полушарий округлые очаги, состоящие из беспорядочно расположенных клеток коры мозжечка. Морфологически они полностью соответствуют диспластичным дистопичным извилинам, которые уже описаны нами при изложении нарушений мозжечка при синдромах Патау и Эдвардса. Подобные извилины в белом веществе мы нашли в 24 из 42 наблюдений синдрома Дауна, они встречаются одинаково часто у детей различных возрастных групп (см. рис. 22, г). Venda (1960) полагает, что эти очаги коры являются характерным проявлением синдрома Дауна. Результаты нашего исследования в значительной мере подтверждают эту точку зрения, однако следует учитывать, что диспластичные дистопичные извилины нельзя считать строго специфичным признаком синдрома трисомии 21, так как он часто встречается при других синдромах МВПР, обусловленных аберрациями аутосом.

У 10 из 18 детей перинатальной группы отмечены множественные гетеротопии клеток наружного эмбрионального слоя коры мозжечка в его зубчатые ядра (рис. 62). Описания подобных гетеротопий при синдроме Дауна в литературе мы не встречали. В 6 наблюдениях в перинатальной группе очаги гетеротопии клеток наружного эмбрионального слоя коры выявлены и в белом веществе полушарий мозжечка, однако они практически не встречаются у детей более старшего возраста. Сравнительно часто у детей с трисомией 21 в белом веществе мозжечка определялись очажки клеток зернистого слоя коры, а в 5 случаях они располагались по ходу зубчатых ядер. У 7 детей старше 1 года такие очажки были небольшими.

В 24 из 42 наблюдений в белом веществе извилин полушарий мозжечка найдены крупные нейроны, напоминающие клетки Пуркинье. Однако при синдроме Дауна

на эти нейроны лежат изолированно, не образуя в белом веществе очаговых скоплений, как это имеет место при синдроме Эдвардса. Значительно реже клетки Пуркинье располагаются в области зернистого слоя коры. В то же время число грушевидных невроцитов в области ганглиозного слоя коры уменьшено, местами они отсутствуют на значительном протяжении.

У всех детей с синдромом Дауна в возрасте до 1 года

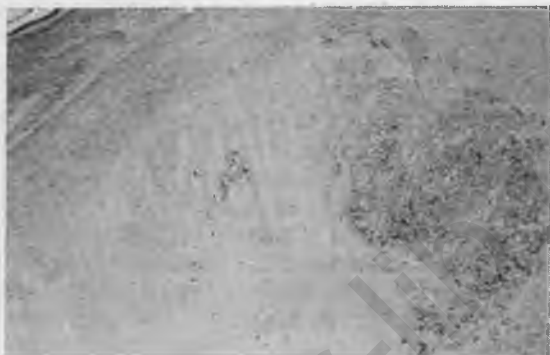


Рис. 62. Мозжечок при синдроме Дауна (ж, 5 ч). Множественные гетеротопии клеток эмбрионального слоя коры в зубчатое ядро. Окраска тионином по Нисслю,  $\times 12$

остается довольно выраженным наружный эмбриональный слой коры мозжечка (слой Оберштейнера), клетки которого имеются и у детей более старшего возраста. В 3 наших наблюдениях в белом веществе мозжечка вблизи зубчатых ядер обнаружены трубчатые ходы, построенные из клеток эпендимы, нередко кистозно расширенные. В большинстве случаев трисомии 21 зубчатые ядра истончены, с перерывами хода и отщеплениями групп нейронов в прилежащее белое вещество. Нейроны этих ядер достаточно зрелые с хорошо развитыми отростками и четко различимыми нейрофибриллами. В отдельных участках зубчатых ядер число нейронов уменьшено. При импрегнации по Кахалу в белом веществе в большинстве случаев выявляется умеренное количество астроцитов с короткими и тонкими отростками. Обычно очаги таких астроцитов локализованы в местах перерыва хода зубчатых ядер.

Таким образом, структурная организация мозжечка при синдроме Дауна всегда нарушена. Наличие гетеротопий клеток наружного эмбрионального слоя в зубчатые ядра в какой-то мере роднит этот синдром с другими видами аутосомной трисомии. Любопытен тот факт, что гетеротопии в зубчатые ядра в основном встречаются у детей перинатальной группы и исчезают у детей в более позднем возрасте. По-видимому, клетки наружного эмбрионального слоя не теряют способности к дифференцировке и со временем исчезают. С другой стороны, диспластичные дистопичные извилины сохраняются у детей с синдромом Дауна в различных возрастных группах. Некоторые изменения мозжечка при этом синдроме имеют свои особенности. Так, в зубчатых ядрах отмечаются гетеротопии не только эмбриональных клеток, но и клеток зернистого слоя коры, а смещенные в белое вещество клетки Пуркинье не образуют групповых скоплений.

Продолговатый и спинной мозг изменены при синдроме Дауна практически всегда. Постоянно имеется гипоплазия пирамид, на которую указывает В. Н. Русских и др. (1969). В нашем материале пирамиды в среднем занимали 9,06% площади поперечника продолговатого мозга. Лишь в 4 наблюдениях площадь, занимаемая пирамидами, соответствовала норме — 12,02%. Относительная площадь, занимаемая оливами, колебалась, однако в среднем была ниже нормы (10,83 против 13,39%). В 7 случаях ядра нижних олив были асимметричны. По ходу ядер олив выявлялись участки, полностью лишенные нейронов (рис. 63, а). Одинаково часто встречались расширения и истончения фрагментов обеих пластинок нижних олив и их перерывы.

У 23 детей различных возрастных групп обнаружены очаги отщепления нейронов олив и их гетеротопии в дорсальные отделы продолговатого мозга. Значительно реже (в 11 из 42 наблюдений) отмечалась гипоплазия медиальных и дорсальных добавочных олив (рис. 63, б), в 3 случаях они полностью отсутствовали (рис. 63, в). У 23 детей с синдромом Дауна найдена гипоплазия ретикулярной формации, которая в среднем занимала 8,97% площади поперечника продолговатого мозга (в контроле 10,84 и 11,58%). Число крупных и мелких нейронов ретикулярной формации было заметно уменьшено. Несмотря на выпадения нейронов, перерывы хода



нижних олив, их площадь, занимаемая вентральными и дорсальными пластинками, статистически не отличалась от контроля.

Нейроны ядер олив и других ядерных групп продолговатого мозга были достаточно дифференцированы, с хорошо развитыми отростками и нейрофибрилярным аппаратом. Количество астроцитов в продолговатом мозге было уменьшено, в основном преобладали зрелые



Рис. 63. Структурные нарушения продолговатого мозга при синдроме Дауна: *а* — очаги выпадения нейронов по ходу ядра оливы (м, 4 сут),  $\times 60$ ; *б* — истончение хода ядра оливы (м, 7 мес),  $\times 15$ ; *в* — аплазия дорсальных и медиальных добавочных олив (ж, 3 сут),  $\times 6,8$ . Окраска гематоксилин-эозином (*а, б*) и по Шпильмейеру (*в*)

их формы с длинными отростками. Тела отдельных астроцитов были вакуолизированы, местами обнаруживались явления клазмотодендроза.

Подробное исследование спинного мозга при синдроме Дауна провел Venda (1960), который разделил обнаруженные изменения на две группы: 1 — замедление развития, 2 — остановка развития с патологической дифференцировкой. К 1-й группе он отнес длительное персистирование спинномозгового канала и гидромиелию, утолщение серых спаек, гипоплазию серого вещества с уменьшением количества мотонейронов, недостаточное развитие столбов Кларка. 2-я группа характеризуется сирингомиелией и аномалиями передних рогов (нарушение их структуры и асимметрия), вентраль-

ным смещением серого вещества, вследствие чего передняя щель спинного мозга укорачивается.

Собственные исследования спинного мозга выявили во всех наблюдениях синдрома Дауна различные структурные нарушения его развития. Так, в 19 случаях в трех возрастных группах передние рога спинного мозга были асимметричны как по числу мотонейронов, так и по занимаемой ими площади. В 22 наблюдениях число мотонейронов было снижено до 3—4 клеток. Однако, несмотря на это, относительная площадь серого вещества на поперечнике спинного мозга превышала таковую в контрольной группе (38,67 против 31,88%). Площадь, занимаемая белым веществом, соответственно была снижена, в основном за счет гипоплазии передних и задних столбов. Передние столбы располагались на 12,1% площади поперечника спинного мозга (норма 16,04%), а задние — на 17,35% (норма 22,34%). Площадь, занимаемая боковыми столбами, статистически не отличалась от контрольной.

У 5 детей перинатального возраста в области пучков Голля и Бурдаха обнаружены крупные клетки, напоминающие мотонейроны. Они найдены в задних столбах и у 9 детей с синдромом Дауна 1-го года жизни. В 1 наблюдении отмечено смещение мотонейронов в область передних столбов.

Случаев гидромиелии мы не зарегистрировали, однако в одном из наблюдений установлено смещение клеток эпендимы спинномозгового канала в вещество задних столбов. Столбы Кларка во всех наблюдениях достаточно сформированы. Имеющиеся мотонейроны и клетки боковых и задних рогов достаточно дифференцированы, с хорошо развитыми отростками и тонкой сеточкой нейрофибрилл в цитоплазме.

Практически во всех случаях синдрома Дауна в сером и белом веществе спинного мозга встречаются мелкие множественные кровоизлияния, а в цитоплазме отдельных мотонейронов — мелкие вакуоли. Некоторые нейроны гиперхромны. В одном из наблюдений вблизи спинномозгового канала в сером веществе обнаружена небольшая кистозная полость с гладкими стенками, не имеющая эпендимарной выстилки, что можно расценивать как проявление сирингомиелии или как кисту на почве циркуляторных нарушений.

Нарушения миелинизации коры больших полушарий,

пирамидных путей и мозжечка у детей с синдромом Дауна (в основном школьного возраста) описаны Ванда (1960), В. В. Русских (1964) и В. Н. Русских и др. (1969). В нашем материале миелоархитектоника коры больших полушарий не определялась ни в одной из возрастных групп. В 19 наблюдениях (главным образом в перинатальный период) миелиновые волокна в коре не выявлялись вовсе, у 20 детей прокрашивались лишь тангенциальные волокна первого слоя. В 3 случаях кроме тангенциальных обнаруживалось умеренное количество тонких радиарных волокон, достигающих до середины третьего слоя коры. В 2 наблюдениях тангенциальные волокна имели варикозные вздутия и были фрагментированы.

Миелинизация белого вещества больших полушарий выражена лучше, за исключением 2 новорожденных, у которых миелиновые волокна в белом веществе полностью отсутствовали. У 5 детей первых дней жизни миелинизация белого вещества была полной. Хорошо прокрашивались миелиновые волокна в больших полушариях и у детей более старшего возраста. Достаточной миелинизацией отличались внутренняя капсула, подкорковые ядерные группы, ножки мозга, варолиев мост. У 7 детей постнатального периода эти отделы были также полностью миелинизированы.

Образование миелина в пирамидных путях зафиксировано в нашем материале уже на ранних этапах постнатальной жизни. У 6 детей периода новорожденности пирамиды были полностью миелинизированы (см. рис. 63, в), у 12 — миелиновые волокна были тонкими и слабо развитыми, однако ни в одном случае не отмечено их отсутствие в пирамидных пучках. Ретикулярная формация, за исключением 2 наблюдений, была полностью миелинизирована, однако в 2 случаях количество миелиновых волокон в ее центральных отделах оказалось уменьшенным. Спинальный мозг характеризовался также достаточной миелинизацией во всех его отделах, причем у детей постнатального периода миелинизация опережала обычные темпы. Недостаточно полно были миелинизированы лишь нисходящие двигательные пути. В 14 наблюдениях различных возрастных групп отмечены дегенеративные нарушения миелиновых волокон в виде их варикозных вздутий и фрагментации, усиливающиеся с возрастом.

В случаях, сопровождающихся недостаточной миелинизацией, в белом веществе обнаружено значительное число нейронов и клеток макроглии, цитоплазма которых имела суданофильную зернистость. Отдельные клетки оказались разрушенными, и суданофильные зерна свободно располагались в белом веществе. Этот феномен рассматривается как физиологический процесс, предшествующий образованию миелина и ограничивающийся обычно пределами белого вещества (Richardson, 1982). В свою очередь Schneider et al. (1976) полагает, что это состояние является проходящей альтерацией клеток незрелой глии метаболической природы, и не согласен с мнением о существовании транзиторной «физиологической» аккумуляции липидов в клетках глии, формирующих миелиновую оболочку. В нашем материале накопление суданофильных зерен в клетках белого вещества отмечено в наблюдениях трисомии 13 и 18. Единичные такие клетки, но с менее выраженной суданофильной зернистостью обнаружены в белом веществе головного мозга у детей контрольной группы.

Как видно, результаты исследования особенностей миелинизации ЦНС у детей с трисомией 21 не согласуются с имеющимися литературными данными Benda (1960), Русских и др. (1969) о том, что при этом синдроме уменьшаются или полностью отсутствуют миелиновые волокна в пирамидных путях, мозжечке и других проводящих системах. Напротив, миелинизация отдельных систем головного и спинного мозга у детей с синдромом Дауна в период новорожденности ускоряется. Особенно это касается пирамидных путей. Возможно, такая ускоренная миелинизация является одним из компенсаторно-приспособительных процессов при наличии структурных нарушений коры и гипоплазии проводящей системы. Постепенно, по мере усиления воздействия различных патологических факторов, например гипоксии или эндокринных дискорреляций, обмен миелина может нарушаться, вследствие чего миелиновые волокна истончаются и исчезают. В пользу высказанного положения свидетельствует появление дегенеративных нарушений миелинового обмена у детей с синдромом Дауна 1-го года жизни: варикозных вздутий, фрагментации миелиновых волокон.

Таким образом, отсутствие или уменьшение количества миелиновых волокон у детей с трисомией 21 в более

старшем возрасте, очевидно, вторично, а не является следствием их «врожденной слабости», как утверждает Benda (1960). Замедление темпов миелинизации, по-видимому, имеет место только в области коры больших полушарий и касается в основном радиарных миелиновых волокон, что, возможно, связано со структурными нарушениями коры при этом синдроме.

Анализ данных литературы и результатов собственного исследования позволил установить, что строение ЦНС при синдроме Дауна нарушено, причем отдельные изменения не только значительны, но и постоянны. К относительно типичным нарушениям развития ЦНС при трисомии 21 можно отнести брахицефалическую форму головного мозга, гипоплазию верхних височных извилин, укорочение интерпариетальных борозд, ножек мозга, вентральное смещение мозжечка, гипоплазию варолиева моста и отсутствие передней латеральной бороздки продолговатого мозга, «мозаичный» характер зрелости коры больших полушарий, структурные нарушения ее (смещения пирамидных нейронов, нарушения их ориентации) преимущественно в области полей 4 и 10, наличие в белом веществе значительного числа зрелых нейронов, гипоплазию пирамидных путей и базиса варолиева моста, структурные нарушения гиппокампа, продолговатого мозга и мозжечка.

В. Н. Русских и др. (1969) расценивают изменения головного мозга при синдроме Дауна как агенезию, парегенез и аплазию, что не совсем верно. Скорее речь идет не об отсутствии каких-то структур головного мозга, а об извращении миграции и дифференцировки нервных клеток. В пользу этого свидетельствуют наличие в белом веществе больших полушарий пирамидных нейронов, уменьшение их числа в третьем слое коры, а также другие нарушения ее цитоархитектоники.

Rees (1977), изучая с помощью электронного микроскопа кору лобных и височных долей 2 детей с синдромом Дауна и не обнаружив признаков глиоза и дегенерации нейронов, сделал не совсем обоснованный вывод о том, что причиной задержки умственного развития детей в этом случае являются не морфологические, а биохимические изменения.

Вполне можно допустить, что обнаруженные в нашем материале структурные нарушения коры больших полушарий (уменьшение числа пирамидных и ганглиозных

нейронов, смещение нейронов, нарушение их ориентации, недостаточное развитие дендритов и синаптического аппарата) служат морфологической основой олигофрении при синдроме Дауна. Как и в случаях трисомии 13 и 18, при синдроме Дауна страдают не только филогенетически новые, но и старые формации коры (гиппокамп).

Различная дифференцировка участков одного и того же поля («мозаичность») свидетельствует об ее извращении, вследствие чего одни участки коры опережают в своем развитии другие. Этот признак, очевидно, характерен для синдрома Дауна, так как при других хромосомных и генных синдромах МВПР, а также в контрольной группе мы его не встречали. Пирамидные клетки, расположенные в белом веществе головного мозга при трисомии 21, возможно, являются нейронами третьего слоя, не дошедшими к месту их обычной локализации. Можно предположить, что в необычном месте они созревают раньше и, очевидно, теряют способность к дальнейшей миграции. Раннее исчезновение незрелых клеток из субэпендимарной зоны вентрикулярной системы, относительно полная миелинизация пирамидных путей и других отделов ЦНС у детей перинатальной группы с синдромом Дауна — это признаки ускоренного созревания. Гипоплазия пирамидных путей, характерная для этого хромосомного синдрома, связана с уменьшением числа клеток Беца, их смещением в область других полей, а также с уменьшением количества пирамидных нейронов в третьем слое 4-го поля коры больших полушарий.

Описанные структурные нарушения строения мозжечка и продолговатого мозга, особенно нижних олив, видимо, могут быть морфологической основой другого клинического симптома синдрома Дауна — мышечной гипотонии, так как нижние оливы наряду с полосатыми телами участвуют в регуляции мышечного тонуса (Дзугаева, 1953).

Таким образом, структурные нарушения головного мозга являются морфологической основой поражения ЦНС при синдроме Дауна, в то время как вторичные изменения, присоединяющиеся вследствие воздействия различных причин (циркуляторных, эндокринных нарушений и др.), значительно усугубляют состояние, нарушая компенсаторно-приспособительные процессы.

**ЦНС ПРИ НЕКОТОРЫХ СИНДРОМАХ МВПР,  
ОБУСЛОВЛЕННЫХ СТРУКТУРНЫМИ  
НАРУШЕНИЯМИ АУТОСОМ**

**Синдром Вольфа—Хиршхорна (4p-)**

Синдром, обусловленный делецией короткого плеча 4-й хромосомы, встречается редко, его популяционная частота — приблизительно 1 случай на 100 000 (Лазюк, Лурье, 1979). Основными клиническими симптомами синдрома является задержка психического развития и судорожные припадки, однако данные об изменениях ЦНС при этом заболевании довольно скудны и противоречивы. Так, в 1 из наблюдений, описанных в литературе, у мальчика, умершего в возрасте 3 мес, изменений головного мозга не найдено (Vofinger et al., 1973). Лишь в 1 из случаев синдрома Вольфа—Хиршхорна при исследовании невооруженным глазом обнаружены изменения в виде микроцефалии и недоразвития извилин больших полушарий (Carter et al., 1969).

Результаты микроскопического исследования головного мозга при этом синдроме также неопределенны. Carter et al. (1969) указывают на нечеткое разделение коры больших полушарий на слои, а также на недостаточную зрелость ее нейронов, Citoler et al. (1971) — на наличие большого числа зрелых пирамидных нейронов в молекулярном слое коры лобных долей и островка, а также на гетеротопии клеток Пуркинье в белое вещество мозжечка. Структурные нарушения мозжечка в виде гетеротопии клеток наружного эмбрионального слоя коры в одно из зубчатых ядер при этом синдроме описаны также Ginsberg и Soukup (1974). У ребенка в возрасте 3 мес они обнаружили удвоение центрального канала терминального отдела спинного мозга. Schinzel и Schmid (1972) при гистологическом исследовании головного мозга выявили лишь дегенеративные изменения нейронов зубчатых ядер мозжечка.

Нами проведено подробное морфологическое исследование ЦНС в верифицированном кариологически наблюдении синдрома Вольфа—Хиршхорна (мертворожденный мальчик), впоследствии описанном Mikelsaag et al. (1973). Головной мозг брахицефалической формы, несколько асимметричен, массой 411 г, с микрогирией лобных, теменных и затылочных долей. В то же время

центральные извилины определяются хорошо, однако передние центральные извилины местами тонкие, в отдельных участках прерываются мелкими бороздами. Лобные доли несколько деформированы. В области прямых извилин и обонятельных борозд имеются выпячивания мозговой ткани, которые соответствуют углублениям передней черепной ямы в области решетчатых костей. Затылочные доли больших полушарий заметно ги-

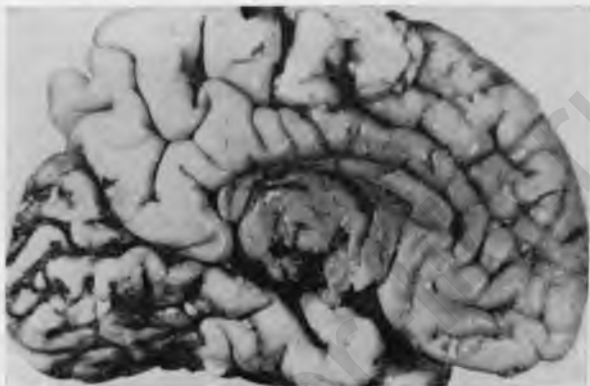


Рис. 64. Головной мозг при синдроме Вольфа—Хиршхорна (медиальная поверхность полушария). Выраженная гипоплазия затылочной доли

поплазированы (рис. 64). Мозолистое тело сформировано правильно. Полость прозрачной перегородки расширена, заполнена прозрачной бесцветной жидкостью. Белое вещество, подкорковые ядерные группы и вентрикулярная система при макроскопическом обследовании без особенностей.

Мозжечок массой 27 г (норма 23,7 г) с хорошо развитым червем и полушариями. На поперечных срезах в белом веществе обоих полушарий мозжечка четко видны очерченные белесые очажки неправильной формы диаметром около 0,2—0,7 см. Оливы продолговатого мозга крупные и выступают над пирамидами.

Спинной мозг без видимых нарушений. Кора больших полушарий сохраняет четкое послойное строение и радиарную исчерченность. Нейроны третьего и пятого слоев коры хорошо дифференцированы. В пятом слое 4-го поля



коры местами встречаются необычные ганглиозные нейроны (рис. 65, *a*). Нейрофибриллы в пирамидных и ганглиозных нейронах выявляются слабо. Обычно в цитоплазме этих клеток при импрегнации по Бильшовскому определяется зернистость, зерна которой располагаются цепочками. При окраске эритрозинном по Снесареву в цитоплазме нейронов коры обнаруживается тинкториальная ацидофилия. При импрегнации по Гольджи видно



Рис. 65. Гистологические изменения головного мозга при синдроме Вольфа—Хиршхорна: *a* — кора (поле 4). В ганглиозном слое крупный нейрон необычной формы. Импрегнация по Гольджи,  $\times 200$ ; *b* — мозжечок, большое число миелиновых волокон в зубчатом ядре. Окраска по Шпильмейеру,  $\times 42$ ; *в* — продолговатый мозг. Умеренная гипоплазия и недостаточная миелинизация пирамид. Окраска по Авцину,  $\times 9.2$

смещение отдельных пирамидных нейронов во второй слой коры и значительное количество нейронов звездчатой и корзинчатой формы в третьем.

Миелоархитектоника коры отсутствует, лишь в первом слое прокрашиваются единичные миелиновые волокна. В поле  $H_2$  аммонова рога (сектор Зоммера) найдены участки выпадения крупных нейронов. Зубчатая фасция гиппокампа имеет чрезмерную извитость. Среди волокон наружной капсулы в правом полушарии располагается очажок зрелых нейронов пирамидной формы.

Нейроны подкорковых ядер достаточно зрелые. Нейрофибриллы в цитоплазме этих клеток развиты лучше,

чем в нейронах коры, и прослеживаются в их отростках. Количество астроцитов в белом веществе заметно уменьшено. Тела их мелкие, отростки короткие и тонкие. Миелинизация белого вещества, в том числе и внутренней капсулы, слабая. Строение ножек мозга без особенностей. Базис варолиева моста несколько больше покрывки, однако величина их соотношения меньше, чем в контрольной группе. Пирамидные пучки и собственные волокна базиса моста не миелинизированы, в то время как трапецевидные тела и ретикулярная формация имеют хорошо развитые миелиновые волокна.

Кора мозжечка имеет правильное строение, с толстым наружным эмбриональным слоем, клетки которого располагаются в молекулярном слое в виде отдельных очажков. Местами число клеток Пуркинье в области ганглиозного слоя коры уменьшено. Похожие на них клетки встречаются в белом веществе червя, а также среди клеток зернистого слоя коры. Наряду с ганглиозными клетками в белом веществе червя имеются клетки эмбрионального и зернистого слоев коры мозжечка.

Нервные волокна вокруг зубчатых ядер хорошо миелинизированы. Миелинизация ослабевает по мере приближения к коре. В субкортикальном белом веществе миелиновые волокна вовсе не выявляются, за исключением латеральных отделов полушарий мозжечка. По ходу зубчатых ядер определяется большое количество хорошо миелинизированных волокон (рис. 65, б).

Гетеротопий в область зубчатых и других ядер не обнаружено. Пирамиды продолговатого мозга несколько гипоплазированы (рис. 65, в). Только единичные волокна пирамид имеют миелиновую оболочку. Встречаются небольшие перерывы хода ядер олив и очаги отщепления их нейронов в прилежащее белое вещество.

Ретикулярная формация крупная и занимает 36,25% площади поперечника продолговатого мозга (норма 10,84%), доходя почти до дна четвертого желудочка. Волокна ее слабо миелинизированы. Вблизи шва и в белом веществе бухты нижних олив определяются очаги интенсивной миелинизации. Количество астроцитов в белом веществе продолговатого мозга снижено. Ядра дна четвертого желудочка также гипоплазированы и представлены небольшими группами недостаточно зрелых нейронов.

В спинном мозге обнаружено расширение передней

продольной бороздки за счет уменьшения передних столбов, обусловленного гипоплазией пирамидных пучков. Нейроны передних, боковых и задних столбов достаточно зрелые с хорошо развитыми отростками и нейрофибрилярным аппаратом. Столбы спинного мозга хорошо миелинизированы, за исключением заднего пирамидного пучка и спинно-мозжечковых путей.

Следовательно, синдром Вольфа—Хиршхорна сопровождается не столь значительными структурными нарушениями ЦНС, как аутосомные трисомии, поскольку процессы миграции и дифференцировки при этом виде хромосомной аберрации протекают относительно правильно. Это подтверждается отсутствием пирамидных нейронов в белом веществе (за исключением правой наружной капсулы). Представляет интерес увеличение размеров ретикулярной формации в продолговатом мозге, что, по-видимому, является следствием задержки развития данного отдела ЦНС. Об этом свидетельствует недостаточная миелинизация ретикулярной формации, в то время как в контрольной группе и даже в наблюдениях аутосомных трисомий она миелинизируется раньше других отделов головного мозга.

Обнаруженные при этом синдроме структурные нарушения мозжечка в какой-то мере схожи с изменениями при синдромах аутосомных трисомий, однако последние ограничиваются только областью червя, т. е. филогенетически старым отделом мозжечка, в то время как более новые отделы (полушария мозжечка) развиты относительно хорошо. Выпадения нейронов в поле  $H_2$  аммоновых рогов являются отражением частых судорожных припадков у детей с синдромом Вольфа—Хиршхорна.

### **Синдром Орбели (13q-)**

Синдром Орбели, обусловленный делецией длинного плеча 13-й хромосомы, практически всегда сопровождается нарушениями развития ЦНС. В описанных в литературе случаях обнаружены различные нарушения развития головного мозга: грубые нарушения конечного мозга в виде прозенцефалии и алобарной голопрозенцефалии (Орбели, Лурье, 1970; Leisti, 1971), ариненцефалия, реже внутренняя гидроцефалия, микроцефалия, изолированная агенезия мозолистого тела, гипоплазия

мозжечка или аплазия его червя, энцефалоцеле с анэнцефалией (Sylvester et al., 1971; Schmid et al., 1975). Гистологические нарушения характеризуются множественными гетеротопиями различных клеток коры больших полушарий в субвентрикулярную зону (Bilchik et al., 1972), наличием клеток Пуркинье и клеток зернистого слоя коры мозжечка в его белом веществе, уменьшением количества нейронов в столбах Кларка в грудном отделе спинного мозга (Sylvester et al., 1971).

Нами проведено морфологическое изучение ЦНС в 1 наблюдении синдрома Орбели, подтвержденном кариологически. Мальчик массой 2200 г, длиной 43 см родился на 36-й неделе беременности в состоянии асфиксии и умер через 1,5 ч. Голова брахицефалической формы, ее окружность 28 см, «лицо Поттер», ушные раковины деформированы. При вскрытии обнаружены множественные пороки различных органов и опорно-двигательного аппарата.

Головной мозг массой 340 г (норма 299 г). Извилины лобных и теменных долей мелкие, число их увеличено. Боковые желудочки умеренно расширены, особенно задние рога. Вентрикулярная система содержит 150 мл прозрачного бесцветного ликвора, на всем протяжении имеет гладкую эпендимарную выстилку. Отверстия Монро, Лушки и Мажанди, сильвиев водопровод свободно проходимы. Варолиев мост несколько гипоплазирован. Мозжечок массой 17,9 г (норма 19,7 г). Извилины его полушарий тонкие и короткие. Продолговатый мозг, все черепные нервы развиты хорошо.

Послойное строение коры теменных и лобных долей нарушено. Слои не определяются. Кора представлена хаотически расположенными очагами хорошо дифференцированных мелких и крупных нейронов, местами их полностью лишена. Ориентация нейронов нарушена. В височных и затылочных долях послойное строение относительно сохранено, однако ориентация и расположение пирамидных нейронов нарушены. Миелоархитектоника коры во всех полях отсутствует. В белом веществе встречаются единичные скопления зрелых нейронов различной формы. Гиппокамп сформирован относительно правильно, за исключением поля Н<sub>1</sub>, в котором нет разделения на слои. В субэпендимарных отделах незрелых клеточных элементов не обнаружено.

Подкорковые ядра сформированы хорошо, нейроны

их достаточно дифференцированы. Цитоплазма отдельных нейронов вакуолизирована. Структурное строение ножек мозга, варолиева моста, продолговатого и спинного мозга не нарушено. Кора мозжечка тонкая за счет истончения зернистого слоя. Наружный эмбриональный слой толстый. Число клеток Пуркинье в ганглиозном слое коры мозжечка уменьшено, в то время как в зернистом слое обнаруживается значительное количество этих клеток. В белом веществе червя обнаружены небольшие очажки, состоящие из клеток зернистого слоя коры. Зубчатые и другие ядра мозжечка интактны. Миелинизация стволовых отделов, мозжечка и спинного мозга относительно хорошая, за исключением пирамидных путей, в которых прокрашиваются лишь единичные волокна.

Существует мнение, что типичным пороком головного мозга для синдрома Орбели является ариненцефалия (Орбели, Лурье, 1970). Однако наши наблюдения и анализ литературы показали, что прозенцефалия и ариненцефалия не являются обязательным признаком этой хромосомной аберрации. В какой-то мере изменения головного мозга при синдроме Орбели схожи с изменениями в ЦНС при трисомии 13, однако в первом случае зубчатые ядра мозжечка остаются интактными, в то время как при синдроме Патау всегда выявляются гетеротопии в зубчатые ядра. Кроме того, при делеции длинного плеча 13-й хромосомы отсутствуют структурные нарушения гиппокампа, варолиева моста и продолговатого мозга, которые практически всегда поражены при трисомии 13.

Внутренняя гидроцефалия в приведенном нами наблюдении синдрома Орбели необструктивна и скорее всего связана с нарушением всасывания ликвора в области вирхов—робеновских пространств измененных лобных и теменных долей больших полушарий головного мозга. Тем не менее при синдроме Орбели, как и в случаях аутосомных трисомий, повреждается миграционная способность нервных клеток, что проявляется структурными нарушениями цитоархитектоники коры больших полушарий, а в ряде случаев — пороками прозенцефалической группы.

## Перицентрическая инверсия второй хромосомы

Морфологическое исследование ребенка (мальчик, умер в возрасте 5 мес от бронхопневмонии) с этим типом хромосомной аберрации впервые провел Г. И. Лазюк (1974). Приводим результаты наших исследований ЦНС.

Головной мозг массой 621 г, что соответствует норме. Извилины больших полушарий мелкие, расположены беспорядочно. Мозолистое тело отсутствует, сохраняются лишь столбы свода и передняя спайка. Вентрикулярная система не расширена. Ножки мозга и варолиев мост обычного вида. Масса мозжечка 44,4 г (норма 40,3 г), отдельные его извилины мелкие и корсткие. Оливы продолговатого мозга уменьшены и не возвышаются над пирамидами.

Отдельные участки мягкой мозговой оболочки утолщены, с большим числом кровеносных сосудов, местами группами врастающих в подлежащее белое вещество. В области таких врастаний в маргинальных отделах молекулярного слоя обнаружено значительное количество незрелых округлых гиперхромных клеток. Первый слой коры участками значительно утолщен. Цитоархитектоника коры больших полушарий нарушена, за исключением затылочных долей. Послойное строение коры не определяется, местами она полностью лишена клеточных элементов. Пирамидные нейроны смещены в другие слои.

Кора не миелинизирована. Строение гиппокампа также нарушено: поле  $H_1$  аммонова рога укорочено и представлено мелкими нейронами, не разделено на слои, поле  $H_2$  истончено, число его нейронов уменьшено, форма сохранившихся нейронов округлая, зубчатая фасция имеет чрезмерную извитость. Белое вещество хорошо миелинизировано, среди его волокон встречаются единичные зрелые нейроны. В отдельных участках лобных долей миелинизированы лишь единичные волокна. Количество астроцитов в белом веществе уменьшено. Попадаются их делящиеся формы, однако преобладают астроциты с короткими и тонкими отростками.

В области задних рогов боковых желудочков под эпендимой имеются небольшие очажки незрелых клеток. Подкорковые ядра развиты хорошо, их нейроны доста-

точно дифференцированы. Внутренняя капсула с обеих сторон хорошо миелинизирована. Строение ножек мозга и варолиева моста без особенностей. Кора мозжечка с широким наружным эмбриональным слоем, местами наблюдается смещение эмбриональных клеток в молекулярный слой. Число клеток Пуркинье в ганглиозном слое уменьшено, часть таких клеток располагается на различных уровнях зернистого слоя коры и в белом веществе. Отдельные извилины мозжечка гипоплазированы. Строение их коры нарушено. Местами она представлена лишь тонким слоем клеток-зерен (см. рис. 22, а). В белом веществе мозжечка также попадаются небольшие очажки клеток зернистого слоя и большое количество фиброзных астроцитов, отростки которых переплетаются между собой.

Ядра олив продолговатого мозга гипоплазированы и занимают лишь 7,41% его поперечника (в норме — 13,39%). Они имеют вид замкнутых кольцевидных образований с извитым ходом. Нейроны ядер олив набухшие, в цитоплазме — единичные утолщенные нейрофибриллы. Вентромедиальная поверхность пирамид почти полностью покрыта слоем мелких и средних нейронов, который постепенно переходит в ядерные группы ретикулярной формации. Медиальных и дорсальных добавочных олив нет. Ядра подъязычных нервов не определяются. Вероятно, они представлены очажком крупных нейронов, располагающихся по средней линии в области угла ромбовидной ямки.

Миелиновые волокна пирамид и других отделов продолговатого мозга прокрашиваются хорошо. Серое вещество спинного мозга на различных уровнях имеет обычный вид. Миелинизация спинного мозга полностью завершена.

Как видно, в приведенном наблюдении также имеет место нарушение процессов миграции и дифференцировки нервных клеток. Несмотря на нарушение citoархитектоники коры больших полушарий, локализация достаточно дифференцированных клеток Беца не изменена. Очевидно, в связи с этим пирамидные пути достаточно развиты и хорошо миелинизированы. Структурные нарушения мозжечка при этой хромосомной аберрации в отличие от аутомсомных трисомий ограничиваются главным образом его корой.

## Частичная трисомия по длинному плечу хромосомы группы В

Исследование фенотипа и морфологическое исследование внутренних органов при указанном в заголовке виде хромосомной аберрации (мертворожденная девочка массой 2400 г) проведено Г. И. Лазюком (1974). Мы изучили изменения ЦНС.

Голова плода неправильно долихоцефалической формы, окружность ее 32 см. Масса головного мозга 285 г (норма 317 г). Расположение извилин лобных и теменных долей нарушено, местами они мелкие. Однако удастся определить ход основных извилин. Обонятельные и зрительные нервы гипоплазированы. Мозолистое тело укорочено. Полость прозрачной перегородки расширена. Подкорковые ядра идентифицируются плохо. Вентрикулярная система не расширена. Ножки мозга укорочены, длиной 0,7 см (норма 1,2—1,3 см), вследствие чего мозжечок несколько смещен в вентральном направлении.

Червь мозжечка полностью отсутствует (см. рис. 21, б), поэтому четвертый желудочек не имеет верхней стенки и открыт. Масса мозжечка 10,5 г (норма 16,5 г). Пирамиды продолговатого мозга резко гипоплазированы, в то время как оливы крупные. Передние рога шейных сегментов спинного мозга асимметричны.

При микроскопическом исследовании мягкая мозговая оболочка в области лобных долей утолщена за счет смещения в нее островков мозговой ткани, преимущественно астроцитов и единичных нейронов. Цитоархитектоника коры лобных долей полностью нарушена. Высота ее первого слоя непостоянна: местами он полностью исчезает, местами крайне широкий с зазубренной поверхностью в глубине борозд. В наиболее измененных участках 10-го поля кора имеет два слоя: наружного молекулярного и внутреннего густоклеточного, состоящего из беспорядочно расположенных недифференцированных нейронов.

Строение 4-го поля более сохранено, так как послойное строение коры определяется хорошо. В то же время толщина коры также неравномерна: тонкие участки чередуются с более толстыми. В маргинальных отделах молекулярного слоя встречается значительное количество незрелых клеток, иногда образующих зернистый наружный эмбриональный слой. Пирамидные нейроны до-



статочны дифференцированы, однако расположение их нарушено. Количество пирамидных нейронов в некоторых участках третьего слоя коры уменьшено. Число клеток Беца в 4-м поле также уменьшено. Дендриты пирамидных и ганглиозных нейронов развиты слабо. Строение остальных полей больших полушарий сохранено лучше, однако толщина коры везде неравномерна.

Миелоархитектоника коры не определяется. Строение гиппокампа нарушено. Он уплощен. Разделение поля  $H_1$  на слои отсутствует. Поле  $H_2$  утолщено, ориентация его нейронов изменена. В области перехода поля  $H_2$  в поле  $H_3$  аммонов рог необычайно тонкий, число нейронов в этом месте значительно уменьшено. Поля  $H_4$  и  $H_5$  располагаются по прямой линии, не образуя обычного изгиба, и лишь частично окружены зубчатой фасцией.

Границы подкорковых ядер нечеткие, так как их нейроны недостаточно зрелые. Ядра 3-й и 4-й пар черепных нервов в толще ножек мозга не идентифицируются и представлены асимметричными группами беспорядочно расположенных крупных нейронов. Черная субстанция гипоплазирована. Базис варолиева моста деформирован. Его пирамидные пучки смещены в вентральном направлении, асимметричны. В мягкой мозговой оболочке, в области базиса варолиева моста имеется округлое железистое образование, представляющее собой, по-видимому, остатки гипофизарного хода.

Извилины коры мозжечка тонкие, однако строение его коры сохранено. В белом веществе полушарий мозжечка обнаружены очажки, состоящие из клеток Пуркинье и клеток наружного эмбрионального слоя. Встречаются единичные дистопичные диспластичные извилины. Зубчатые ядра с обеих сторон резко утолщены, не имеют обычного извитого вида. Гетеротопий в область этих ядер нет. Белое вещество мозжечка достаточно миелинизировано. Мислиновые волокна из белого вещества проникают в зернистый слой коры.

Строение продолговатого мозга нарушено. Пирамиды асимметричны, гипоплазированы и занимают всего 3,8% площади его поперечника (норма 12,02%). Ядра нижних олив крупные, их площадь составляет 17,1% площади поперечника (норма 13,39%). Их вентральные пластинки утолщены и лишены извитости, с одной стороны непосредственно переходят в добавочную медиальную оливу. Дорсальные пластинки с шаровидными утолщениями.

В толще пирамидных путей обнаружено смещение небольших очажков нейронов ядер олив. На долю ретикулярной формации приходится 7,7% площади поперечника продолговатого мозга (норма 10,84%), однако она хорошо миелинизирована. Дорсальные добавочные оливы и солитарные пучки отсутствуют. Ядра X (дорсальные) и XII пар черепных нервов асимметричны и представлены единичными хорошо дифференцированными нейронами. Пирамиды и капсула ядер олив миелинизированы слабо.

Передние рога спинного мозга асимметричны. Число мотонейронов на поперечных срезах спинного мозга уменьшено до 3—5 клеток. В области пучка Голля выявляются крупные нейроны вытянутой формы. Миелинизация белого вещества относительно хорошая, за исключением пирамидных путей.

Итак, частичная трисомия одной из хромосом группы В также сопровождается значительными структурными нарушениями практически всех отделов ЦНС, что является следствием повреждения процессов миграции и дифференцировки. Остается непонятным механизм утолщения зубчатых ядер мозжечка, так как уже в возрасте 5 лунных месяцев эти ядра имеют извитой вид (Вербицкая, 1966).

### **Частичная трисомия по короткому плечу хромосомы 8**

Изменения ЦНС при указанном виде хромосомной аберрации описаны в 1976 г. Welber et al. У новорожденной девочки наряду с врожденными пороками других органов авторы обнаружили агенезию мозолистого тела и червя мозжечка, внутреннюю гидроцефалию и расширение полости прозрачной перегородки. Нами проведено морфологическое исследование головного и спинного мозга 1 случая такой хромосомной аберрации.

Девочка с множественными врожденными пороками, масса тела 3370 г, умерла в возрасте 42 дней от двусторонней бронхопневмонии. Голова долихоцефалической формы, монголоидный разрез глазных щелей. Головной мозг массой 369 г, составляет 10,95% общей массы тела. Основные извилины больших полушарий расположены правильно, однако число вторичных и третичных борозд увеличено. Верхние височные извилины несколько гипоплазированы. Мозолистое тело, белое вещество, вентри-

кулярная система и стволые отделы макроскопически не изменены. Мозжечок массой 23 г, занимает 6,23% массы головного мозга.

Послойное строение коры сохранено. В лобных, теменных и височных долях значительно уменьшено число пирамидных нейронов третьего слоя, нарушена их ориентация, отдельные пирамидные нейроны смещены во второй слой. Граница коры и белого вещества в области полей 4 и 17 нечеткая вследствие нахождения в субкортикальном белом веществе большого количества зрелых нейронов. Клетки Беца в ганглиозном слое 4-го поля не идентифицируются. Строение гиппокампа нарушено. Разделение поля  $H_1$  на слои отсутствует. Поле  $H_2$  тонкое, местами лишено нейронов. Нейроны полей  $H_2$  и  $H_3$  смещены в прилежащее белое вещество. Зубчатая фасция утолщена. Нейроны подкорковых ядер хорошо дифференцированы. Пирамидные пучки на всем протяжении гипоплазированы, а в области варолиева моста несколько асимметричны. Соотношение базиса и покрывки варолиева моста обычное.

Ядра нижних олив со значительными перерывами их хода. Медиальные добавочные оливы крупные. Пирамиды продолговатого мозга разделены на 2—3 пучка вследствие расположения в них крупных нейронов, относящихся, вероятнее всего, к дугообразным ядрам. Пирамиды занимают 8,73% поперечника продолговатого мозга (норма 12,9%). В области червя мозжечка — дистопичная диспластичная извилина. Строение коры мозжечка не изменено. Зубчатые ядра тонкие, местами ход их прерывается. Число мотонейронов шейного отдела спинного мозга уменьшено.

Миелоархитектоника коры больших полушарий не определяется. В белом веществе миелинизированы лишь единичные волокна. В ствольных отделах миелинизация носит очаговый характер. Полностью миелинизирована лишь ретикулярная формация и трапецевидные тела. Пирамидные пучки спинного мозга миелинизированы слабо. Имеющиеся изменения коры больших полушарий в приведенном наблюдении в большой мере схожи с изменениями при синдроме трисомии 21 и являются следствием нарушения миграционной способности нервных клеток. Однако структурные изменения при синдроме Дауна более значительны и затрагивают все отделы головного мозга.

## Частичная трисомия 10p

Исследование ЦНС в наблюдении частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 10 (фенотип изучен Lurie et al. в 1978 г.) позволило нам выявить достаточно широкий спектр различных нарушений.

Мальчик массой 3150 г, умер на 2-й день после рождения. Голова обычных размеров и формы. Масса головного мозга 398 г (норма 377 г). Основные извилины расположены правильно, широкие вследствие слабой выраженности вторичных и третичных борозд. Оперкулярные и триангулярные отделы лобных долей с обеих сторон гипоплазированы. Теменно-затылочные борозды с обеих сторон широкие и глубокие. Мозолистое тело сформировано нормально. Полость прозрачной перегородки расширена. Задние рога боковых желудочков умеренно расширены. Мозжечок массой 18 г составляет 4,5% массы головного мозга. Червь несколько гипоплазирован.

Кора больших полушарий сохраняет четкое послойное строение, нейроны хорошо дифференцированы. В нижней части третьего слоя коры 1, 4 и 10-го полей заметно меньше число крупных пирамидных нейронов. Граница коры и белого вещества четкая, нейронов в белом веществе нет. Зубчатая фасция гиппокампа чрезмерно извита, нейроны поля Н<sub>2</sub> смещены в прилежащее белое вещество. В субэпендимарных отделах вентрикулярной системы большое количество незрелых клеточных элементов. Микроскопическое строение ножек мозга без особенностей. Соотношение базиса и покрывки варолиева моста соответствует норме.

В белом веществе червя мозжечка — дистопичные диспластичные извилины, в белом веществе латеральных отделов левого полушария — очажок клеток Пуркинье. В зубчатом ядре правого полушария — очажок гетеротопии клеток наружного эмбрионального слоя. Структурная организация продолговатого мозга не нарушена. Передние столбы спинного мозга несколько гипоплазированы. Миелоархитектоника коры не определяется. Белое вещество, в том числе и пирамидные пучки, миелинизированы слабо. Полностью миелинизирована лишь ретикулярная формация.

Обнаруженные в этом наблюдении макроскопические изменения головного мозга не имеют диагностического

значения. Определенный интерес представляют лишь структурные нарушения мозжечка, в какой-то мере сходные с изменениями при трисомии 13. Очевидно, миграция и дифференцировка нервных клеток в данном наблюдении не нарушены, так как строение цитоархитектоники коры больших полушарий практически сохранено.

Как и в случаях аутомсомных трисомий, при структурных абберациях аутомсом повреждаются все отделы ЦНС. Однако немногочисленность наблюдений не позволяет глубоко проанализировать изменения ЦНС при этих синдромах. Тем не менее ясно, что в первую очередь страдает структурная организация коры, гиппокампа и мозжечка.

akusher-lib.ru

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы и результатов собственных исследований показал, что спектр врожденных нарушений ЦНС широко колеблется — от грубых, выявляемых макроскопически, до структурных, обнаруживаемых лишь с помощью микроскопа. В последнем случае важное значение имеет системное исследование ЦНС, так как изучение взятых наугад для гистологического исследования 3—4 кусочков мозговой ткани в большинстве случаев не может выявить все признаки пороков развития. Возникающие в ЦНС пороки являются следствием нарушения трех основных процессов онтогенеза головного и спинного мозга.

При неправильном закрытии медуллярной трубки развиваются анэнцефалия, экзенцефалия, сопровождающиеся нарушениями перимедуллярной мезенхимы в виде акрании, а также инионцефалия и черепно-мозговые грыжи, при которых мягкие ткани черепа сохраняются. Природа этих тяжелых нарушений ЦНС гетерогенна. Чаще всего они встречаются изолированно и относительно редко входят в состав синдромов МВПР хромосомной и генной природы.

Поскольку указанные пороки сопровождаются нарушениями мозгового черепа, их пренатальная диагностика относительно легка. Активное внедрение в ряде стран в медицинскую практику методов такой диагностики (использование ультразвука, компьютерной томографии, определение в околоплодной жидкости и в крови женщины уровня плодового альфа-протеина) помогло значительно снизить частоту рождения детей с пороками ЦНС. Относительно более легким пороком в этой группе являются нарушения развития мозолистого тела в виде его аплазии и гипоплазии, которые также могут встречаться

как изолированный порок. Однако пороки мозолистого тела обычно являются составной частью синдромов МВПР.

К этой же группе пороков относится истинная порэнцефалия, при которой полости в мозговой ткани всегда имеют эпендимарную выстилку и сообщаются с вентрикулярной системой. На основании этого можно предположить, что в генезе порэнцефалии большое значение имеет очаговая аплазия краниального отдела нервной трубки, обусловленная, очевидно, нарушением врастания в мозговое вещество кровеносных сосудов из перимедуллярной мезенхимы на ранних этапах развития ЦНС или же отсутствием концевых ветвлений тех или иных веточек внутримозговых артерий. Ложная порэнцефалия в свою очередь представляет собой результат очагового размягчения уже сформированной мозговой ткани в последних стадиях перинатального периода в результате ишемии различной природы.

Вторую группу составляют пороки головного мозга, являющиеся следствием нарушения деления конечного мозга на большие полушария, — пороки прозенцефалической группы. Чаще всего они служат проявлением синдромов МВПР хромосомной природы и характерны для синдромов Патау и Орбели. Обычно они сопровождаются различными нарушениями лицевых структур в виде циклопии, цебоцефалии, этмоцефалии, премаксиллярной агенезии и хейлогнатопалатосхиза. При этом не всегда характер нарушений лица зависит от тяжести порока.

Крайним выражением пороков прозенцефалической группы является ателенцефалия — редко встречающееся нарушение развития краниального конца нервной трубки, при котором большие полушария полностью отсутствуют. Однако в отличие от анэнцефалии мягкие покровы и кости черепа при этом пороке сохраняются. В уменьшенной полости черепной коробки кпереди от мозжечка располагается небольшое образование овальной формы, представленное мозговой тканью и покрытое мягкой мозговой оболочкой. Гистологическое исследование этого образования показало, что оно состоит из скоплений дифференцированных нейронов, складывающихся в подобие подкорковых ядер. Мягкая мозговая оболочка не разделена на паутинный и сосудистый листки и содержит большое число очажков нервной ткани, состоящих преимущественно из астроцитов.

Третья группа включает пороки головного мозга, обусловленные нарушениями миграции и дифференцировки нервных клеток. Генез этой группы пороков остается не совсем понятным. Нарушения формирования корковой пластинки проявляются изменениями формы, числа и расположения извилин больших полушарий в виде агирии, пахигирии, микро- и полигирии. Однако нарушения цитоархитектоники коры больших полушарий встречаются и в совершенно нормальном (при исследовании невооруженным глазом) головном мозге.

Изменения массы больших полушарий, проявляющиеся макроцефалией и микроцефалией, отнесены в эту группу условно — на основании того, что эти пороки, как правило, сопровождаются микро-, полигирией и гетеротопиями нейронов коры в белое вещество. В то же время морфогенез этих пороков неясен. В каждом случае микроцефалии, клинически определяемом на основании уменьшения размеров мозгового черепа, желательнее установить характер этого порока, что необходимо для выбора метода лечения и выяснения прогноза. Сочетание микроцефалии с пороками других систем указывает на наличие синдрома МВПР хромосомной или генной природы.

Пороки развития обонятельного анализатора проявляются ариненцефалией, т. е. отсутствием обонятельных луковиц, трактов и пластинок. При пороках прозенцефалической группы отсутствие этих отделов обонятельного анализатора сопровождается тяжелыми структурными нарушениями гиппокампа, спектр которых также очень широк — от аплазии гиппокампа до тонких нарушений отдельных полей аммонова рога и зубчатой фасции.

Структурные изменения стволовых отделов головного мозга делятся на первичные и вторичные. Первичные — это результат неправильного развития собственных ядерных групп этих отделов, они изучены еще недостаточно. Вторичные изменения касаются в основном проводящей системы и отражают глубину поражения конечного мозга, в первую очередь пирамидных пучков, которые при тяжелых пороках конечного мозга (голопрозенцефалии, ателенцефалии) полностью отсутствуют.

Поскольку систематических исследований в патологоанатомической практике спинного мозга не проводилось, тонкие нарушения развития этого отдела ЦНС практически неизвестны. Грубые нарушения спинного мозга в



виде различных форм спинального рахисхиза диагностируются относительно легко.

Пороки развития мозжечка встречаются достаточно часто. Они характеризуются как видимыми невооруженным глазом (аплазии и гипоплазии полушарий и червя, иногда асимметричного типа), так и разнообразными структурными нарушениями его коры и ядерных групп, свойственными синдромам МВПР хромосомной природы.

В особую группу объединены пороки вентрикулярной системы, проявляющиеся развитием гидроцефалии. В случаях оперативного лечения врожденных форм гидроцефалии необходимо проведение биопсии коры больших полушарий. В случаях нарушения послойного строения коры оперативное лечение врожденной гидроцефалии нецелесообразно.

Особую трудность при оценке пороков ЦНС представляет диагностика сочетанных нарушений развития головного и спинного мозга, которые чаще всего встречаются при хромосомных синдромах, обусловленных абберациями аутосом.

Наиболее распространенные виды аутосомных трисомий (синдромы Патау, Эдвардса, Дауна) характеризуются поражением как старых, так и новых формаций головного мозга, причем особенно уязвимы кора больших полушарий, гиппокамп и мозжечок. При оценке морфологических изменений ЦНС при различных синдромах МВПР всегда следует учитывать, что одна группа таких нарушений является следствием неправильного формообразования мозговой ткани и, по-видимому, связана с хромосомным дисбалансом, вторая же является следствием циркуляторных, гормональных и других расстройств, сопровождающих эти синдромы.

К первой группе относятся все микроскопически выявляемые отклонения от нормального структурного строения мозговой ткани: нарушения citoархитектоники коры больших полушарий (потеря послойного строения, аномальная локализация нейронов, нарушение их ориентации), белого вещества (наличие в нем пирамидных нейронов), различные структурные нарушения стволовых отделов и мозжечка. Уменьшение числа пирамидных нейронов в третьем слое коры, особенно при синдроме Дауна, следует также относить к нарушениям развития, поскольку этот признак является результатом задержки нейронов в процессе миграции в субкортикальном белом

веществе с последующей их дифференцировкой в месте аномальной остановки.

Ко второй группе относятся главным образом изменения нейронов и клеток глии дистрофического характера, а также вторичные изменения миелиновых волокон. Они нарастают после рождения и имеют большое значение, так как способны значительно утяжелять общее состояние ребенка.

Учитывая, что при хромосомных болезнях, обусловленных абберациями аутосом, особенно страдают кора больших полушарий, гиппокамп, варолиев мост, мозжечок и продолговатый мозг, при подозрении на аутосомный синдром можно ограничиться взятием кусочков для гистологического исследования из этих отделов. Для изучения нарушений развития коры головного мозга лучше брать материал из более информативных полей: 4 и 10 (передняя центральная извилина, полюс лобных долей).

## ЛИТЕРАТУРА

- Бадалян Л. О. Детская неврология. М., 1984.
- Бадалян Л. О., Журба Л. Т., Всеволожская Н. М. Руководство по неврологии раннего детского возраста. Киев, 1980.
- Белецкий В. К. // Глиозы. М., 1962. С. 561—585. (Руководство по патологической анатомии. Т. 2).
- Боголепова И. Н. // Девятая научная конференция по возрастной морфологии, физиологии и биохимии: Возрастная морфология. М., 1969. Т. 1. С. 50—51.
- Вербицкая Л. Б. // Журн. им. С. С. Корсакова. 1966. Т. 66, вып. 8. С. 1189—1195.
- Виноградова О. С. Гиппокамп и память. М., 1975.
- Волкова О. В., Пекарский М. И., Молостов О. К., Тарабрин С. Б. Эмбриональный гистогенез и постнатальное развитие органов человека. М., 1971.
- Головачев Г. Д., Эльгарт И. Я., Волканеску В. В. // Вестн. АМН СССР. 1987. № 1. С. 40—46.
- Голодец Р. Г., Казакова П. Б. // Журн. невропат. и психиатр. 1983. Т. 83, вып. 7. С. 1045—1053.
- Грачев Н. Д. // Арх. анат. 1973. № 7. С. 21—30.
- Гулькевич Ю. В., Лазюк Г. И., Кулаженко В. П. // Арх. пат. 1971. № 2. С. 9—19.
- Давыденкова Е. Ф., Либерман И. С. Клиническая генетика. Л., 1975.
- Дергачев И. С. // Уродства и аномалии развития внутренних органов новорожденных и грудных детей. М., 1960. С. 529—561. (Руководство по патологической анатомии. Т. 3).
- Дзугаева С. Б. // Вопр. морфол. АМН СССР. 1953. Вып. 2. С. 66—70.
- Дзугаева С. Б. // Основы морфологии и физиологии организма детей и подростков. М., 1969. С. 391—445.
- Дзугаева С. Б. Проводящие пути головного мозга человека. М., 1975.
- Иргер И. М. // Болезни нервной системы. М., 1982. Т. 2. С. 89—99.

- Иргер И. М., Парамонов Л. В. // Болезни нервной системы. М., 1982. Т. 11. С. 84—89.
- Калмыкова Л. Г. Наследственная гетерогенность болезней нервной системы. М., 1976.
- Карлов В. А., Иргер И. М., Парамонов Л. В. // Болезни нервной системы. М., 1982. Т. 11. С. 79—84.
- Клосовский Б. Н. // Проблема развития мозга и влияния на него вредных факторов. М., 1960. С. 5—33.
- Князева М. П. // Журн. им. С. С. Корсакова. 1970. № 10. С. 1584—1588.
- Князева М. П. Микроцефалия у детей: Клинические варианты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1972.
- Красовский Е. Б. Уродства (диспластические болезни) центральной нервной системы. М., 1964.
- Кукуев Л. А. Структура двигательного анализатора: Эволюция связи, роль в патологии мозга. Л., 1968.
- Кунаков К. А., Иоффе Ф. И. // Онтогенез мозга. Л., 1949. Т. 16. С. 193—203.
- Лазюк Г. И. Патологическая анатомия и дифференциальный диагноз хромосомных болезней, обусловленных изменениями в системе аутосом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Минск, 1974.
- Лазюк Г. И., Лурье И. В. // Тератология человека. М., 1979. С. 262—336.
- Лазюк Г. И., Лурье И. В., Черствой Е. Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. М., 1983.
- Недзьведь М. К. // Значение порока Арнольда—Киари в формальном генезе врожденной гидроцефалии: Тез. докл. I Белорус. конф. патологоанатомов. Гродно, 1970. С. 29—32.
- Недзьведь М. К. Патологическая анатомия врожденной гидроцефалии: Морфология, этиология, патогенез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1970.
- Недзьведь М. К. // Арх. пат. 1971. № 1. С. 67—72.
- Недзьведь М. К. // Журн. им. С. С. Корсакова. 1972. Т. 72, вып. 6. С. 824—828.
- Недзьведь М. К. Патологическая анатомия центральной нервной системы при хромосомных болезнях, обусловленных абберациями аутосом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1978.
- Недзьведь М. К. // Арх. пат. 1978. № 8. С. 26—32.
- Недзьведь М. К. // Особенности структур варолиева моста головного мозга при аутосомных трисомиях: Тез. докл. IV съезда Белорус. о-ва генетиков и селекционеров. Минск, 1981. Ч. 2. С. 18.
- Недзьведь М. К., Косач В. А. // Здравоохр. Белоруссии. 1976. № 2. С. 83—84.
- Недзьведь М. К., Лазюк Г. И., Лурье И. В. // Арх. пат. 1974. № 7. С. 9—18.
- Недзьведь М. К., Островская Т. И. // Арх. пат. 1983. № 4. С. 16—19.

- Орбели Д. И., Лурье И. В. // Генетика. 1970. № 12. С. 116—125.
- Поляков Г. И. // Развитие мозга ребенка. Л., 1965. С. 22—52.
- Полякова С. М., Недзьведь М. К. // Арх. пат. 1985. № 5. С. 61—66.
- Поттер Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста. М., 1971.
- Пригонников И. Е. // Онтогенез мозга. Л., 1949. Т. 16. С. 99—118.
- Пурин В. Р. Врожденная гидроцефалия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1968.
- Пурин В. Р., Жукова Т. П. Врожденная гидроцефалия. М., 1976.
- Пурин В. Р., Жукова Т. П., Комолова Т. И. // Журн. им. С. С. Корсакова. 1972. № 9. С. 1347—1353.
- Русских В. В. Болезнь Дауна как нозологическая форма: Клиника, гистоморфология, патогенез и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1964.
- Русских В. Н., Банщиков В. М., Русских В. В. Патологическая анатомия и патогенез психических заболеваний. М., 1969.
- Снесарев П. Е. Теоретические основы патологической анатомии психических болезней. М., 1950.
- Стивенсон А., Дэвисон Б. Медико-генетическое консультирование. М., 1972.
- Сутулова Н. С. Морфологические основы развития рефлекторных центров спинного мозга человека в пренатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 1975.
- Филимонов И. Н. // Развитие мозга ребенка. Л., 1965. С. 11—21.
- Ходасевич Л. С., Кабеева Н. М., Зуев И. В. // Арх. пат. 1987. Т. 49, № 11. С. 84—87.
- Хоренец Т. // Патоморфология нервной системы. Бухарест, 1963. С. 671—712.
- Черствой Е. Д. Патологическая анатомия анэнцефалии и близких к ней пороков развития: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1973.
- Шевченко Ю. Г. Развитие коры мозга человека в свете онтофилогенетических соотношений. М., 1972.
- Adams M. M., Greenberg F., Khoury M. et al. // Amer. J. Dis. Child. 1985. Vol. 139, N 5. P. 518—523.
- Agmanolis D. P., Platt M. S., Vollman J. H. // Pediat. Pathol. 1984. Vol. 2, N 1. P. 89—94.
- Aicardi J., Guotieres F. // Neuropediatrics. 1981. Vol. 12, N 4. P. 319—329.
- Alter M. // Neurology. 1962. Vol. 7, N 5. P. 411—422.
- Anderson J. R., Triep C. S. // J. Neurol. neurosurg. psychiat. 1973. Vol. 36, N 5. P. 826—832.

- Aronson D. C., Jansweijer M. C. E., Hoovers J. M. N., Barth P. G. // *Clin. Genet.* 1987. Vol. 31, N 1. P. 48—52.
- Ayme S., Mattei J.-F. // *Amer. J. med. Genet.* 1983. Vol. 14, N 4. P. 759—766.
- Baker D. W., Vinters H. V. // *Acta neuropathol.* 1984. Vol. 63, N 2. P. 170—173.
- Bale P., Reye R. D. // *J. Pathol.* 1976. Vol. 120, N 3. P. 161—164.
- Bardosi A., Ambach G., Hann P. // *Acta neuropathol.* 1987. Vol. 75, N 1. P. 85—91.
- Barr M., Hanson J. W., Currey K. et al. // *J. Pediatr.* 1983. Vol. 102, N 4. P. 565—568.
- Bartoszesky L. E., Haller J., Scott M., Wojick C. // *Amer. J. Dis. Child.* 1985. Vol. 139, N 4. P. 400—402.
- Benda C. E. *The Child with mongolism: Congenital acromicria.* N. Y., 1960.
- Biach P. // *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde.* 1909. Bd 37. S. 7—20.
- Bickers D. S., Adams R. D. // *Brain.* 1949. Vol. 72. P. 246—262.
- Bofinger M. K., Dignan P. S. Y., Schmidt R. E., Warkany J. // *Amer. J. Dis. Child.* 1973. Vol. 125. P. 135—143.
- Bonilla-Musoles P., Nolesco-Vanegas I., Ojedalazo E. // *Tokoginecolpract.* 1988. Vol. 47, N 529. P. 267—282.
- Borit A., Herndon R. // *Acta neuropathol.* 1970. Vol. 14. P. 304—311.
- Budka H. // *Acta neuropathol.* 1978. Vol. 43. P. 263—266.
- Butler L. J., Snodgrass G. J., France N. E. et al. // *Arch. Dis. Child.* 1965. Vol. 40. P. 600—611.
- Carter R., Baker E., Hayman D. // *J. med. Genet.* 1969. Vol. 6, N 2. P. 224—227.
- Caviness V. S., Eviard Ph., Lyon G. // *Acta neuropathol.* 1978. Vol. 41, N 1. P. 67—72.
- Chaurasia B. D. // *Teratology.* 1984. Vol. 29. P. 165—172.
- Chiari H. // *Pediat. Neurosci.* 1987. Vol. 13, N 1. P. 3—8.
- Citoler P., Gropp A., Gullotta F. // *Beitr. Pathol.* 1971. Bd 143. S. 84—96.
- Coffey V. P. // *Irish. med. J.* 1983. Vol. 76, N 10. P. 411—413.
- Cohen M. M. // *J. Pediatr.* 1982. Vol. 101, N 5. P. 865—869.
- Crome L., Stern J. *Pathology of mental retardation.* L., 1967.
- Danner R., Shewnon A., Sherman M. P. // *Arch. Neurol.* 1985. Vol. 42, N 10. P. 1014—1016.
- DeMyer W. // *Birth Defects: Original Article Series.* 1971. Vol. 7, N 1. P. 78—93.
- DeMyer W. // *Birth Defects: Original Article Series.* 1975. Vol. 11, N 7. P. 155—181.
- Dieker H., Edwards R. H., Zur Rhein G. et al. // *Birth Defects: Original Article Series.* 1969. Vol. 5, N 2. P. 53—64.

- Dietze R., Urban H. Zystenzephalie. Leipzig, 1985.
- Dvorak K., Feit J. // Acta neuropathol. 1977. Vol. 38. P. 203—212.
- Ellis W. G., McCulloch J. R., Corley Ch. L. // Neurology. 1974. Vol. 24, N 2. P. 101—106.
- Epstein Ch. J., Seto S., Golabi M. // Amer. J. med. Genet. 1988. Vol. 30, N 4. P. 939—942.
- Etlinger G., Blakemore C. B., Milner A. D., Wilson J. // Brain. 1972. Vol. 95, part 11. P. 327—346.
- Foussereau S., Korn R., Stoebner M. // J. med. Strasbourg. 1971. Vol. 2, N 12. P. 1051—1056.
- France N. E., Evison P. G. H., Snodgrass G. J. et al. // J. med. Genet. 1987. Vol. 4. P. 134—138.
- Freckler M., Fraser F. C. // Teratology. 1987. Vol. 36, N 3. P. 355—361.
- Fried K., Micle S., Goldberg M. D. // Teratology. 1984. Vol. 29. P. 177—180.
- Fukushima Sh., Tsuda H., Shirai T. et al. // Nagoya med. J. 1984. Vol. 29, N 1. P. 1—5.
- Garcia C. A., Duncan C. // Develop. med. Child Neurol. 1977. Vol. 19, N 2. P. 227—232.
- Gardner W. J. The dysraphic states from syringomyelia to anencephaly. Amsterdam, 1973.
- Gautier J. C., Blackwood W. // Brain. 1961. Vol. 84, part 3. P. 341—362.
- Ginsberg J., Soukup S. // Amer. J. Ophthalmol. 1974. Vol. 78, N 4. P. 624—629.
- Goto N., Kaneko M. // Acta neuropathol. 1981. Vol. 54, N 4. P. 275—282.
- Grochowski J., Kleczkowska A., Kubien E. // Przegląd lekarski. 1971. T. 28, N 6, seria II. S. 1—9.
- Gullotta F., Rehder H. // Beitr. Pathol. 1974. Bd 152, N 1. S. 74—80.
- Halperin J. J., Williams R. S., Kolodny E. H. // Neurology. 1982. Vol. 32, N 3. P. 317—320.
- Hart M. N., Malamud N., Ellis W. G. // Neurology. 1972. Vol. 22, N 8. P. 771—780.
- Hirano A., Levine S., Zimmerman H. J. // Neuropathol. Exp. Neurol. 1986. Vol. 27, N 1. P. 144—145.
- Ho K.-L. // Clin. Neuropathol. 1987. Vol. 6, N 6. P. 246—249.
- Hofman M. A. // J. Neurol. 1984. Vol. 231, N 2. P. 87—93.
- Holmes L. B., Driscoll S., Atkins L. // J. med. Genet. 1974. Vol. 11, N 1. P. 35—40.
- Hooda B. S., Bery K., Chawla S. // Indian J. Radiol. 1983. Vol. 37, N 3. P. 225—227.
- Hori A., Eubel R., Ulbrich R. // Acta neuropathol. 1984. Vol. 63, N 4. P. 330—333.
- Hori A., Minwegen J. // Acta neuropathol. 1984. Vol. 64, N 1. P. 72—74.

Hori A., Tamagawa K., Eber S. W. et al. // *Acta neuropathol.* 1987. Vol. 74, N 4. P. 397—401.

Horoupian D., Wisniewski H. // *J. Neurol. Exp. Neuropathol.* 1972. Vol. 31, N 1. P. 186.

Huidi Chen, Dixian J. // *Clin. med. J.* 1980. Vol. 93, N 7. P. 474—476.

Ikeda H., Niizuma H., Suzuki J. et al. // *Child's Nervous System.* 1987. Vol. 3, N 4. P. 251—254.

Isaac M., Best P. // *Acta neuropathol.* 1987. Vol. 74, N 3. P. 278—280.

Kalter H. // *Amer. J. Clin. Nutrition.* 1963. Vol. 12, N 4. P. 264—274.

Karseras A. G., Laurence K. M. // *Brit. J. Ophthalmol.* 1975. Vol. 59. P. 462—473.

Katsetos Ch. D., Ambler M., Sweeney K. // *Arch. Pathol. and Lab. Med.* 1987. Vol. 111, N 9. P. 854—857.

King M., Stephenson J. B. P., Ziervogel M. et al. // *Neuropediatrics.* 1985. Vol. 16, N 1. P. 46—55.

Klosovsky B. N. // *Pathology of the Nervous system.* 1968. Vol. 1. P. 456—462.

Kobori J. A., Herrick M. K., Urich H. // *Brain.* 1987. Vol. 110, part 1. P. 237—260.

Kohn D. F., Chinooskongsong N., Chou S. M. // *Amer. J. Pathol.* 1984. Vol. 114, N 1. P. 184—185.

Kokich V. G., Ngim Chun-Han, Siebert J. R. et al. // *Teratology.* 1982. Vol. 26, N 2. P. 105—113.

Jacquin-Cotton L., Courson B., Dumas M. et al. // *Bull. Soc. Med. Afr. Noire Igne fr.* 1969. Vol. 14, N 3. P. 467—471.

Jayaraman A., Ballweg G. P., Donnenfeld H., Chusid L. G. // *Child's Brain.* 1976. Vol. 2, N 3. P. 202—207.

Jellinger K., Rett A. // *Neuropädiatrie.* 1976. Vol. 7, N 1. P. 66—91.

Jervis G. A. // *Ann. New York Academy of Sciences.* 1970. Vol. 171, N 2. P. 559—561.

Jezequel Ch., Belloir D., Jehan P. et al. // *Ann. Pédiat.* 1973. Vol. 20, N 12. P. 927—934.

Lahl R., Mölleken K. // *Pädiat. und Grenzgeb.* 1982. Bd 21, N 4. S. 287—298.

Lang A. P., Schlager F. M., Brochu P., Jasmin G. // *Teratology.* 1976. Vol. 14, N 2. P. 195—203.

Larbrisseau A., Vanasse M., Brochu P., Jasmin G. // *Can. J. Neurol. Sci.* 1984. Vol. 11, N 2. P. 257—261.

Laurence K. M. // *Congenital Abnormalities in Infancy.* Philadelphia, 1963. P. 21—81.

Lazjuk G. I., Lurie I. W., Nedzved M. K. // *J. med. Genet.* 1976. Vol. 13, N 4. P. 314—318.

Lee H., Nagele R. G. // *Teratology.* 1985. Vol. 31. P. 119—127.

Lehman J. // *Neuropat. Polska.* 1982. Vol. 20. P. 1—2.



Leisti J. // Ann. academ. Sci. femicae. Biologica. 1971. Ser. A. 4. P. 179.

Lemire R. J., Beckwith J. B., Warkany J. // *Ancephaly*. N. Y., 1978. P. 5—8, 60—62.

de León G. A., Grover W. D., Mestre G. M. // *Acta Neuropathol.* 1976. Vol. 35. P. 81—85.

Lopez S. J., Perez A. R., Elgarresta T. C., Guerao R. R. // *Ann. esp. pediat.* 1983. Vol. 19, N 3. P. 216—219.

Lorber J., Levick K. // *Arch. Dis. Childh.* 1967. Vol. 42. P. 171—173.

Lurie I. W., Lazjuk G. I., Gurevich D. B. et al. // *Hum. Genet.* 1978. Vol. 41. P. 235—241.

Lurie I. W., Nedzved M. K., Lazjuk G. I. et al. // *Amer. J. med. Genet.* 1979. Vol. 3, N 3. P. 303—309.

Machin G. A., Sperber G. H., Wootliffe J. // *Teratology*. 1985. Vol. 31. P. 203—215.

Majewska Z., Lehman-Borowska J. // *Neurol. Neurochirurg. Psychiat. Polska*. 1966. T. 16, N 1. P. 21—25.

Marin-Padilla M. // *Brain Res.* 1974. Vol. 66, N 3. P. 375—391.

Marin-Padilla M., Hoefnagel D., Benirschke K. // *Cytogenetics*. 1967. Vol. 6, N 2. P. 238—284.

Martin N. J., Steinberg B. G. // *Amer. J. med. Genet.* 1983. Vol. 14, N 4. P. 767—772.

Masuzawa T., Yamoto H., Sato F. // *Acta neuropathol.* 1984. Vol. 62, N 3. P. 225—229.

Menkes J. H., Philipart M., Clark D. B. // *Arch. Neurol.* 1964. Vol. 11, N 2. P. 198—208.

Michaelson P. S., Gilles F. H. // *J. Neurol. Sci.* 1972. Vol. 15, N 2. P. 193—208.

Mieden G. D. // *Teratology*. 1982. Vol. 26, N 2. P. 123—133.

Mikelsaar A. V.-N., Lazjuk G. I., Lurie I. W. et al. // *Hum. Genet.* 1973. Vol. 19. P. 345—347.

Moffie D., Stefanko S. Z., Makkin K. B. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1986. Vol. 88, N 1. P. 27—37.

Morsier G. // *Arch. Neurol.* 1960. Vol. 86. P. 100—136.

Nardelli E., De Benedictis G. // *Clin. Neuropathol.* 1988. Vol. 7, N 1. P. 29—32.

Nau H.-E., Reinhardt V., Roosen K. // *Acta neurochir.* 1979. Vol. 47, N 3—4. P. 219—233.

Newman G. G., Buschi A. I., Sugg N. K. et al. // *Neurology*. 1982. Vol. 32, N 2. P. 180—184.

Nishi J., Tanabe K., Takeda M. et al. // *Ann. paed. Japonic.* 1975. Vol. 21, N 3—4. P. 82—98.

Noël P., Hubert J. P., Ectors M. et al. // *Brain*. 1973. Vol. 96, part 2. P. 359—368.

Norman M. G., Roberts M., Sirois J., Tremblay L. M. // *J. Canad. Sci. Neurol.* 1976. Vol. 2. P. 39—46.

- Ohara P. T. // *Brain*. 1972. Vol. 95, part 4. P. 681—684.
- Ohtsuki H., Haebara H., Takahashi K. et al. // *Neuropediatrics*. 1981. Vol. 12, N 3. P. 279—286.
- O'Rahilly R., Gardner E. Z. // *Anat. Entwickl. Gesch.* 1971. Vol. 134. P. 1—12.
- Passarge E., Frue Ch. W., Sueoka W. T. et al. // *J. Pediatr.* 1966. Vol. 69, N 5. P. 771—778.
- Pauli R. M., Pettersen J. C., Arya S., Gilbert E. F. // *Amer. J. med. Genet.* 1983. Vol. 14, N 4. P. 677—698.
- Paulson G., Allen N. // *Genetic disorders of man*. Boston, 1970. P. 509—623.
- Pavone L., Gullotta F., Grasso S., Vannucchi C. // *Neuropediatrics*. 1986. Vol. 17, N 4. P. 206—211.
- Pi S. Y., Fineman R. M., Wing S. D. et al. // *Amer. J. med. Genet.* 1980. Vol. 5, N 3. P. 201—206.
- Pineda M., Gouzalez A., Fabregues I. et al. // *Neuropediatrics*. 1984. Vol. 15, N 2. P. 63—67.
- Probst F. P. *The prosencephalies: Morphology, Neuroradiological appearance and differential diagnosis*. Berlin; N. Y.; Heidelberg, 1979.
- Rakestraw M. R., Masood Sh., Bellenger W. E. // *Arch. Pathol. and Lab. Med.* 1987. Vol. 111, N 9. P. 858—860.
- Rees S. // *Acta neuropathol.* 1977. Vol. 37, N 1. P. 65—68.
- Ricci N., Dallapiccola B., Ventimiglia B. et al. // *Rivista Pat. Clin.* 1966. Vol. 3, N 3. P. 323—326.
- Richardson E. P. // *Histology and histopathology of the nervous system*. Springfield; Illinois; USA, 1982. P. 146—173.
- Roach E., DeMyer W., Conneally P. M. et al. // *Birth Defects: Original Articles Series*. 1975. Vol. 11, N 2. P. 294—313.
- Roderick M. F., White A. K. // *Develop. Med.* 1978. Vol. 20, N 1. P. 47—61.
- Roessmann U., Parks P. J. // *Acta Neuropathol.* 1978. Vol. 44. P. 141—143.
- Ross D. L. // *Neurology*. 1982. Vol. 39, N 9. P. 1013—1016.
- Saunders E. S., Shortland D., Dunn P. M. // *J. med. Genet.* 1984. Vol. 21. P. 21—26.
- Schade H., Schoeller L., Schultze K. // *Med. Welt*. 1962. Bd 50, N 2690. S. 1401.
- Schinzal A., Litschgl M. // *J. med. Genet.* 1984. Vol. 21. P. 355—358.
- Schinzal A., Schmid W. // *Arch. für Genetik*. 1972. Bd 45. S. 88—98.
- Schmid W., Muhlethaler J. P., Briner J., Knochli H. // *Humangenetik*. 1975. Bd 27, N 1. S. 63—66.
- Schnalch E., Friede R. L. // *Acta neuropathol.* 1979. Vol. 47, N 1. P. 67—70.
- Schneider H., Droszus J. U., Sperner J., Schachin-

ger H. // Verh. Deutsch. Ges. Pathol. Stuttgart; N. Y., 1976. P. 277—280.

Sever L. // Teratology. 1982. Vol. 25. P. 323—334.

Sever L. E., Sanders M., Mousen R. // Teratology. 1982. Vol. 25. P. 315—321.

Shako D., Beltchika K., Tadi M., Mukelenge-Ngwen. // Médecin d'Afrique Noire. 1978. Vol. 25, N 12. P. 769—777.

Shewnon D. A., Sherman M. P., Danner R. // Clin. Pediatr. 1984. Vol. 23, N 11. P. 649—651.

Shibata K., Waldenmaier C., Hirsch W. Z. // Kinderheilk. 1973. Bd 116, N 1. S. 13—22.

Sidman R. L., Rakic P. // Histology and histopathology of the nervous system. Springfield; Illinois; USA, 1982. P. 3—145.

Simpson D. // Med J. Austral. 1976. Vol. 1, N 19. P. 100—102.

Smith D. W., Patau K., Therman E., Inhorn S. L. // J. Pediatrics. 1962. Vol. 60, N 4. P. 513—527.

Smith M. T., Wood L. R., Honig S. R. // Neurology. 1982. Vol. 32, N 9. P. 992—999.

Snodgrass G. J., Butler L. J., France N. E. et al. // Arch. Dis. Childh. 1966. Vol. 41, N 270. P. 250—261.

Stewart R., Williams R. S., Lukl P., Schoenen J. // Acta neuropathol. 1978. Vol. 42, N 3. P. 231—235.

Sumi S. M. // Brain. 1970. Vol. 93. P. 821—830.

Sylvester P. E., Richards B. W., Rundle A. T., Stewart A. // J. ment. Defic. Res. 1971. Vol. 15, N 15. P. 207—223.

Takada K., Becker L. E., Chan F. // Clin. Neuropathol. 1988. Vol. 7, N 3. P. 111—119.

Takashima S., Le Becker L. E. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1985. Vol. 48. P. 61—64.

Tan K. C., Ratnam S. S., Kottogoda S. R., Karim S. M. H. // J. med. Genet. 1984. Vol. 21. P. 350—354.

Taylor A. I. // J. med. Genet. 1968. Vol. 5, N 3. P. 227—252.

Taylor M. B., Juberg R. C., Jones B., Johnson W. A. // Amer. J. Dis. Child. 1970. Vol. 120. P. 374—381.

Terplan K. L., Cohen M. M. // Amer. J. Dis. Child. 1968. Vol. 115. P. 179—184.

Terplan K. L., Lopez E. C., Robinson H. B. // Amer. J. Dis. Child. 1970. Vol. 119. P. 228—235.

Terplan K. L., Sandberg A. A., Aceto T. // JAMA. 1966. Vol. 197, N 7. P. 557—568.

Townes P. L., DeHart G. K., Hecht F., Manning J. A. // J. Pediatr. 1962. Vol. 60, N 4. P. 528—532.

Urioste M., Valcarcel E., Gomez M. A. et al. // Amer. J. med. Genet. 1988. Vol. 30, N 4. P. 925—928.

Verhaart W. J. C., Voogd J. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1962. Vol. 21, N 1. P. 92—104.

Warkany J., Passarge E., Smith L. B. // Amer. J. Dis. Child. 1966. Vol. 112, N 6. P. 502—517.

Weleber R. G., Verme R. S., Kimberling W. J. et al. // Ann. Genet. 1976. Vol. 19, N 4. P. 241—247.

Williams R. S., Ferrante R. J., Caviness V. S. // Acta Neuropathol. 1976. Vol. 36, N 3. P. 269—283.

Williams R. S., Swisher Ch. N., Jennings S. M. et al. // Neurology. 1984. Vol. 34, N 12. P. 1531—1541.

Yakovlev P. I. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1959. Vol. 18, N 1. P. 22—55.

akusher-lib.ru

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
<i>Глава 1.</i>	
<b>Краткие сведения о развитии центральной нервной системы человека . . . . .</b>	<b>5</b>
<i>Глава 2.</i>	
<b>Врожденные пороки развития центральной нервной системы . . . . .</b>	<b>13</b>
Конечный мозг . . . . .	14
Обонятельный анализатор . . . . .	35
Ножки мозга, варолиев мост и продолговатый мозг . . . . .	38
Мозжечок . . . . .	41
Спинальный мозг и позвоночник . . . . .	44
Вентрикулярная система и субарахноидальное пространство . . . . .	53
<i>Глава 3.</i>	
<b>Врожденные нарушения развития центральной нервной системы при аутосомных синдромах МВНР . . . . .</b>	<b>69</b>
ЦНС при синдроме Патау (трисомия 13) . . . . .	70
ЦНС при синдроме Эдвардса (трисомия 18) . . . . .	88
ЦНС при синдроме Дауна (трисомия 21) . . . . .	101
ЦНС при некоторых синдромах МВНР, обусловленных структурными нарушениями аутосом . . . . .	126
Заключение . . . . .	141
Литература . . . . .	146

Научное издание

**Недзведь Михаил Константинович**

**ВРОЖДЕННЫЕ  
ПОРОКИ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ  
НЕРВНОЙ  
СИСТЕМЫ**

Заведующий редакцией *Н. Д. Гась*

Редактор *Т. Г. Дмитренко*

Художник *В. А. Ковширко*

Художественный редактор *В. А. Жаховец*

Технический редактор *Т. В. Летъен*

Корректор *Н. М. Дробышевская*

ИБ № 3800

Печатается по постановлению РИСО АН БССР.

Сдано в набор 28.03.90. Подписано в печать 23.08.90. Формат 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бум. мелов. Гарнитура литературная. Высокая печать. Усл. печ. л. 8,40. Усл. кр.-отт. 8,40. Уч.-изд. л. 8,25. Тираж 2700 экз. Зак. № 692. Цена 1 р. 70 к.

Издательство «Навука і тэхніка» Академии наук БССР и Государственного комитета БССР по печати. 220600. Минск. Жодинская, 18. Типография им. Франциска Скорины издательства «Навука і тэхніка». 220600. Минск. Жодинская, 18.